

COMISIÓN REVISORA

SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS

ACTA No. 18

SESIÓN ORDINARIA - PRESENCIAL

11, 12, 13 Y 14 DE JULIO DE 2016

ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM
2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR
3. TEMAS A TRATAR
 - 3.1. EVALUACIONES FARMACOLÓGICAS
 - 3.1.1. MEDICAMENTO NUEVO
 - 3.1.3. PRODUCTO BIOLÓGICO
 - 3.1.4. NUEVAS ASOCIACIONES
 - 3.1.5. NUEVAS FORMAS FARMACÉUTICAS
 - 3.1.6. NUEVA CONCENTRACIÓN
 - 3.1.7. INCLUSIÓN EN NORMAS FARMACOLÓGICAS
 - 3.1.9. NUEVA DOSIFICACIÓN
 - 3.2. ESTUDIOS FARMACOCINÉTICOS
 - 3.3. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES
 - 3.4. MODIFICACIÓN DE CONTRAINDICACIONES
 - 3.5. MODIFICACIÓN DE CONDICIÓN DE VENTA
 - 3.6. INFORMES DE SEGURIDAD
 - 3.8. RECURSOS DE REPOSICIÓN
 - 3.9. MEDICAMENTOS VITALES NO DISPONIBLES
 - 3.11. ACLARACIONES
 - 3.12. CONSULTAS

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

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

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

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

2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR

Se aprueban las Actas:

Acta No. 12 de 2016 SEMPB
Acta No. 13 Primera parte de 2016 SEMPB
Acta No. 13 Segunda parte de 2016 SEMPB
Acta No. 14 de 2016 SEMPB

3. TEMAS A TRATAR

3.1. EVALUACIONES FARMACOLÓGICAS

3.1.1. MEDICAMENTO NUEVO.

A) PRODUCTOS DE SÍNTESIS

3.1.1.1. ALECENSA

Expediente : 20108508
Radicado : 2016053742
Fecha : 25/04/2016
Interesado : Productos Roche S.A.
Fabricante : Excella GmbH

Composición: Cada cápsula contiene 150 mg de alectinib equivalente a 161,33 mg de clorhidrato de alectinib

Forma farmacéutica: Cápsulas duras

Indicaciones: Alecensa está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer pulmonar no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico positivo para la cinasa del linfoma anaplásico (ALK-positivo) que han sufrido una progresión bajo tratamiento con crizotinib o que no han tolerado este fármaco.

Contraindicaciones: Alecensa está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al alectinib o a cualquier de los excipientes.

Precauciones y Advertencias:

Enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis

Se han descrito casos de enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis en ensayos clínicos con Alecensa. Se debe vigilar a los pacientes para detectar síntomas pulmonares indicativos de una neumonitis. Se interrumpirá inmediatamente la administración de Alecensa en pacientes con diagnóstico de enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis, y se retirará permanentemente Alecensa si no se identifican otras posibles causas de enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis (v. 2.2 Posología y forma de administración).

Elevación de la bilirrubina y las aminotransferasas hepáticas:

Se han registrado elevaciones de la concentración de alanina-aminotransferasa (ALT) y aspartato-aminotransferasa (AST) >5 veces por encima del LSN, así como elevaciones de la concentración de bilirrubina >3 veces por encima del LSN en pacientes participantes en ensayos clínicos con Alecensa.

Se debe evaluar la función hepática (determinación de la ALT, la AST y la bilirrubina total) antes de iniciar el tratamiento y posteriormente cada 2 semanas durante los 2 primeros meses de tratamiento; posteriormente, las evaluaciones se realizarán según esté indicado desde el punto de vista clínico, y serán más frecuentes en aquellos pacientes que hayan presentado elevaciones de las aminotransferasas y la bilirrubina. Considerando la gravedad de la reacción adversa, se suspenderá provisionalmente la administración de Alecensa y se reanudará con una dosis reducida, o bien se retirará definitivamente, tal como se describe en la tabla 2.

Bradicardia:

Puede producirse bradicardia sintomática al administrar Alecensa. Se deben vigilar la frecuencia cardíaca y la presión arterial según esté indicado desde el punto de vista clínico. No es necesario modificar la dosis en caso de bradicardia asintomática. Si el paciente sufre bradicardia sintomática o eventos potencialmente mortales se deben evaluar los medicamentos conocidos por causar bradicardia que se estén administrando.

concomitantemente, así como los antihipertensores, y el tratamiento con Alecensa debe ajustarse tal como se describe en la tabla 3.

Fotosensibilidad:

Se han notificado casos de fotosensibilidad a la luz solar al administrar Alecensa. Se debe advertir a los pacientes que eviten la exposición prolongada al sol mientras estén tomando Alecensa y durante al menos 7 días después de concluir el tratamiento. También se les debe indicar que utilicen un protector solar y protector labial de amplio espectro frente a los rayos ultravioleta A (UVA) y B (UVB), con un factor de protección solar ≥ 50 , para protegerse de una posible quemadura solar.

Toxicidad embriofetal:

Alecensa puede causar daño fetal si se administra a una embarazada. El alectinib provocó toxicidad embriofetal cuando se administró a ratas y conejas preñadas. Las pacientes con posibilidad de quedar embarazadas o las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas que sean parejas de varones que reciben Alecensa deben usar métodos anticonceptivos sumamente eficaces durante el tratamiento y durante al menos 3 meses después de administrar la última dosis de Alecensa.

Reacciones adversas:

Ensayos clínicos:

La seguridad de Alecensa se ha evaluado en ensayos clínicos en 253 pacientes con CPNM ALK-positivo tratados con la dosis recomendada de 600 mg 2 v/d. La mediana de la duración de la exposición a Alecensa fue de 26 semanas.

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) fueron el estreñimiento (32%), el edema (29%) y las mialgias (26%).

En la tabla 4 se resumen las reacciones adversas (RA) que se registraron en pacientes tratados con Alecensa en ensayos clínicos. Se han utilizado las siguientes categorías de frecuencia: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10\ 000$).

Tabla 4. Resumen de las reacciones adversas que se registraron en pacientes tratados con Alecensa en ensayos clínicos.

Reacciones adversas (MedDRA)	Alecensa N = 253		
Clase de órganos y sistemas	Todos los grados (%)	Grado 3-4* (%)	Categoría de frecuencia (todos los grados)
Trastornos gastrointestinales			
Estreñimiento	32	0	Muy frecuente
Náuseas	14	0	Muy frecuentes
Diarrea	13	0,8	Muy frecuente
Vómitos	11	0,4	Muy frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Edema ¹	29	0,8	Muy frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Mialgias ²	26	1,2	Muy frecuentes
Creatina-cinasa en sangre elevada	12	3,2	Muy frecuente

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Exantema ³	15	0	Muy frecuente
Reacción de fotosensibilidad	9,1	0	Frecuente
Trastornos hepatobiliares			
AST elevada	15	2,4	Muy frecuente
ALT elevada	13	2,8	Muy frecuente
Bilirrubina elevada ⁴	13	2,0	Muy frecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
Anemia	12	1,2	Muy frecuente
Trastornos oculares			
Trastornos visuales ⁵	7,9	0	Frecuentes
Trastornos cardíacos			
Bradicardia ⁶	5,9	0	Frecuente
Trastornos renales y urinarios			
Creatinina en sangre elevada	5,1	0,4	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis	0,4	0,4	Poco frecuente

*No se observaron eventos de grado 5.

¹ Incluye casos de edema periférico, edema, edema generalizado, edema palpebral y edema periorbitario.

² Incluye casos de mialgias y dolor osteomuscular.

³ Incluye casos de exantema, exantema maculopapuloso, dermatitis acneiforme, eritema, exantema

generalizado, exantema papuloso, exantema prurítico y exantema maculoso.

⁴ Incluye casos de bilirrubina en sangre elevada, hiperbilirrubinemia y bilirrubina conjugada elevada.

⁵ Incluye casos de visión borrosa, deficiencia visual, moscas volantes, agudeza visual reducida, astenopia y

diplopia.

⁶ Incluye casos de bradicardia y de bradicardia sinusal.

Información adicional sobre determinadas reacciones adversas:

Enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis Se han dado casos graves de enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis en pacientes tratados con Alecensa. En los estudios fundamentales, 1 de 253 pacientes tratados con Alecensa (0,4%) presentó una enfermedad pulmonar intersticial de grado 3 que implicó la retirada del tratamiento con Alecensa. No se dio ningún caso mortal de enfermedad pulmonar intersticial.

Elevaciones de la bilirrubina y las transaminasas hepáticas:

Tabla 5. Alteraciones analíticas fundamentales

Parámetro	Alectinib N = 250*	
	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)**
Análisis bioquímico		
Creatinina en sangre elevada	99	1,2
AST elevada	61	3,2
ALT elevada	45	4,0
Concentración de creatina-cinasa en sangre elevada	40	4,4
Bilirrubina (total) elevada	35	1,6
Análisis hematológico		
Hemoglobina reducida	85	2,0

AST = aspartato-aminotransferasa; ALT = alanina-aminotransferasa.

*N = 203 en el caso de la creatina-cinasa.

** Sólo surgidas durante el tratamiento.

Interacciones:

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción:

Efectos del alectinib en otros fármacos:

Sustratos del CYP

Los resultados de estudios in vitro indican que ni el alectinib ni su principal metabolito activo (M4) inhiben al CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 o CYP2D6 a concentraciones clínicamente relevantes. El alectinib y su metabolito M4 muestran una débil actividad inhibidora del CYP3A4 dependiente del tiempo. In vitro, el alectinib muestra una débil capacidad de inducción del CYP3A4 y del CYP2B6 a concentraciones clínicas.

Los resultados de un estudio clínico de interacciones farmacológicas en pacientes con CPNM ALK-positivo demuestran que dosis múltiples de alectinib no influyen en la exposición al midazolam, un inhibidor potente del CYP3A. Así pues, no es preciso ajustar la dosis si se coadministran sustratos del CYP3A.

Aunque estudios in vitro indican que el alectinib es un inhibidor del CYP2C8, el modelado farmacocinético con base fisiológica respalda que, a concentraciones relevantes desde el punto de vista clínico, el alectinib no puede aumentar la concentración plasmática de sustratos del CYP2C8 administrados concomitantemente.

Sustratos de la GPP y la BCRP:

In vitro, el alectinib y su metabolito M4 son inhibidores de dos bombas de expulsión: la glicoproteína P (GPP) y la proteína de resistencia en el cáncer de mama (BCRP). En consecuencia, el alectinib puede aumentar la concentración plasmática de sustratos de la



CO-SC-7341-1

Según los datos obtenidos in vitro, el alectinib no es un sustrato de la GPP. Ni el alectinib ni M4 son sustratos de la BCRP o del polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP) 1B1/B3. Por el contrario, M4 es un sustrato de la GPP. El alectinib inhibe a la GPP y, por consiguiente, no es previsible que la administración concomitante con inhibidores de la GPP tenga un efecto importante en la exposición a M4.

Dosificación y Grupo Etario:

Posología y forma de administración:

Dosis habitual:

La dosis recomendada de Alecensa es de 600 mg (4 cápsulas de 150 mg), administrada por vía oral, 2 veces al día (2 v/d), con alimentos (dosis diaria total de 1200 mg).

Las cápsulas duras de Alecensa deben ingerirse enteras, y no deben abrirse ni disolverse.

Duración del tratamiento:

El tratamiento con Alecensa debe mantenerse hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de eventos adversos inaceptables.

Dosis diferidas u omitidas:

Si se omite una dosis prevista de Alecensa, el paciente puede tomarla salvo que falten menos de 6 horas para tomar la siguiente dosis programada. Si el paciente vomitara después de tomar una dosis de Alecensa, deberá esperar hasta el momento previsto para tomar la dosis siguiente.

Modificación de la dosis:

El manejo de los eventos adversos puede requerir la interrupción temporal de la administración, la reducción de la dosis o la retirada del tratamiento con Alecensa. La dosis de Alecensa debe reducirse a razón de 150 mg 2 veces al día según la tolerabilidad. El tratamiento con Alecensa debe retirarse permanentemente si el paciente no tolera la dosis de 300 mg 2 v/d.

En la tabla 1 se presentan las recomendaciones generales para modificar la dosis de Alecensa.

Tabla 1. Pauta de reducción de la dosis

Pauta de reducción de la dosis	Nivel de dosis
Dosis inicial	600 mg 2 v/d
Primera reducción de la dosis	450 mg 2 v/d
Segunda reducción de la dosis	300 mg 2 v/d

Recomendaciones sobre la modificación de la dosis debido a determinadas reacciones adversas:

Enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis:

Se interrumpirá inmediatamente la administración de Alecensa en pacientes con diagnóstico de enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis, y se retirará permanentemente si no se identifican otras posibles causas de enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis.

Elevación de la bilirrubina y las aminotransferasas hepáticas:

Tabla 2. Pautas para la modificación de la dosis en caso de elevación de la bilirrubina y las aminotransferasas hepáticas

Grado	Tratamiento con Alecensa
Elevación de la ALT o la AST de grado ≥ 3 (>5 veces por encima del límite superior de la normalidad [LSN]) con una concentración de bilirrubina total ≤ 2 veces por encima del LSN	Se debe suspender temporalmente la administración hasta que se recuperen los valores iniciales o hasta alcanzar un grado ≤ 1 (≤ 3 veces por encima del LSN), luego reanudar con una dosis reducida (v. tabla 1)
Elevación de la ALT o la AST de grado ≥ 2 (>3 veces por encima del LSN) con una elevación de la concentración de bilirrubina total >2 veces por encima del LSN sin que exista colestasis o hemólisis	Se debe suspender permanentemente el tratamiento con Alecensa

ALT: alanina-aminotransferasa; AST: aspartato-aminotransferasa.

Bradicardia:

Tabla 3. Pautas para la modificación de la dosis en caso de bradicardia

Grado	Tratamiento con Alecensa
Bradicardia ^a de grado 2 o de grado 3 (síntomática, puede ser grave y médicamente significativa; indicada la intervención médica)	Se debe suspender temporalmente la administración hasta alcanzar una bradicardia de grado ≤ 1 (asintomática) o hasta que la frecuencia cardíaca sea ≥ 60 latidos por minuto (lpm). Evaluar los medicamentos administrados concomitantemente conocidos por provocar bradicardia, así como los antihipertensores. Si se ha identificado algún medicamento administrado concomitantemente que pueda contribuir a la bradicardia y se ha retirado o se ha ajustado su dosis, se reanudará la administración de Alecensa con la dosis previa tras alcanzar una bradicardia de grado ≤ 1 (asintomática) o una frecuencia cardíaca ≥ 60 lpm. Si no se ha identificado ningún medicamento administrado concomitantemente que pueda contribuir a la bradicardia, o si se ha identificado pero no se ha retirado o no se ha modificado su

	dosis, se reanuda la administración de Alecensa con una dosis reducida (v. tabla 1) tras alcanzar una bradicardia de grado ≤ 1 (asintomática) o una frecuencia cardíaca ≥ 60 lpm.
Bradicardia* de grado 4 (consecuencias potencialmente mortales; está indicada una intervención urgente)	Se debe suspender permanentemente la administración de Alecensa si no se ha identificado ningún medicamento administrado concomitantemente que pueda contribuir a la bradicardia. Si se ha identificado algún medicamento concomitante que pueda contribuir a la bradicardia y se ha retirado, o si se ha ajustado su dosis, se reanuda la administración de Alecensa con una dosis reducida (v. tabla 1) tras alcanzar una bradicardia de grado ≤ 1 (asintomática) o una frecuencia cardíaca ≥ 60 lpm, vigilando frecuentemente al paciente según esté indicado desde el punto de vista clínico. Se debe retirar permanentemente Alecensa en caso de recidiva.

* Frecuencia cardíaca inferior a 60 latidos por minuto (lpm)

Pautas posológicas especiales:

Niños y adolescentes:

No se han estudiado la seguridad ni la eficacia de Alecensa en menores de 18 años.

Pacientes geriátricos:

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

Insuficiencia renal:

No es preciso ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No se ha estudiado el uso de Alecensa en pacientes con insuficiencia renal grave; sin embargo, dado que la eliminación del alectinib por vía renal es insignificante, no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal grave.

Insuficiencia hepática:

No es preciso ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. No se ha estudiado el uso de Alecensa en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave.

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
- Protección de datos no divulgados
- Nueva entidad química
- Inserto versión junio de 2015

-Información para prescribir versión junio de 2015

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar los resultados de los estudios clínicos fase III en curso por cuanto tal y como lo menciona en la información presentada: “los datos no han alcanzado la madurez y por la tanto es necesario un seguimiento más prolongado”

3.1.1.2. HYSINGLA[®] ER

Expediente : 20109373
Radicado : 2016063417
Fecha : 13/05/2016
Interesado : Mundipharma Colombia S.A.S
Fabricante : Purdue Pharmaceuticals L.P.

Composición:

Cada tableta de liberación extendida contiene hidrocodona bitartrato 20 mg.
Cada tableta de liberación extendida contiene hidrocodona bitartrato 30 mg.
Cada tableta de liberación extendida contiene hidrocodona bitartrato 40 mg.
Cada tableta de liberación extendida contiene hidrocodona bitartrato 60 mg.
Cada tableta de liberación extendida contiene hidrocodona bitartrato 80 mg.
Cada tableta de liberación extendida contiene hidrocodona bitartrato 100 mg.
Cada tableta de liberación extendida contiene hidrocodona bitartrato 120 mg.

Forma farmacéutica: Tableta de liberación extendida

Indicaciones: Analgésico narcótico en dolor moderado a severo.

Contraindicaciones:

Hysingla[®] ER está contraindicado en pacientes con:

- Depresión respiratoria importante.
- Asma bronquial aguda o grave en un ambiente no vigilado o en ausencia de equipo de resucitación.
- Íleo paralítico u obstrucción gastrointestinal conocido o sospechado.
- Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de Hysingla[®] ER o el ingrediente activo, hidrocodona bitartrato.

Precauciones y Advertencias:

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

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

Acta No. 18 de 2016 SEMPB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V0 01/04/2015



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1

Adicción, abuso y uso indebido:

Hysingla® ER contiene hidrocodona, una sustancia controlada de la lista II. Como opioide, Hysingla® ER expone a los usuarios a los riesgos de adicción, abuso y uso indebido. Como los productos de liberación extendida como Hysingla® ER liberan el opioide en un periodo de tiempo prolongado, existe un riesgo mayor de sobredosis y muerte debido a la mayor cantidad de hidrocodona presente.

Aunque el riesgo de adicción en cualquier individuo es desconocido, puede presentarse en pacientes a quienes se les prescribe adecuadamente Hysingla® ER y en aquellos que obtienen el medicamento de forma ilícita. La adicción se puede presentar a las dosis recomendadas y si se abusa o utiliza indebidamente el medicamento.

Evaluar el riesgo de cada paciente respecto a adicción, abuso o uso indebido antes de prescribir Hysingla® ER y vigilar a todos los pacientes que reciban Hysingla® ER en busca del desarrollo de estos comportamientos o afecciones. Los riesgos se incrementan en pacientes con antecedentes personales o familiares de abuso de sustancias o alcohol (incluido adicción o abuso de drogas o alcohol) o enfermedad mental (por ejemplo, depresión mayor). Sin embargo, la posibilidad de estos riesgos no debe evitar la prescripción de Hysingla® ER para el manejo adecuado del dolor en cualquier paciente.

El abuso o uso indebido de Hysingla® ER al triturar, masticar, inhalar o inyectar el producto disuelto provocará una liberación incontrolada de hidrocodona que puede generar una sobredosis y la muerte.

Los drogadictos y personas con trastornos de adicción buscan los agonistas de opioides y son objeto de desvío criminal. Considerar estos riesgos cuando se prescriba o dispense Hysingla® ER. Las estrategias para reducir estos riesgos incluyen la prescripción del medicamento en la cantidad apropiada más pequeña y asesorar al paciente sobre la correcta eliminación de los medicamentos que no se utilizaron. Contactar al concejo estatal local de licencias profesionales o la autoridad estatal de sustancias controladas sobre como evitar y detectar el abuso o desvío de este producto.

Depresión respiratoria potencialmente mortal:

Se ha informado depresión respiratoria grave, potencialmente mortal o mortal con el uso de opioides de liberación modificada, aún cuando se utilicen de acuerdo a las recomendaciones. La depresión respiratoria derivada del uso de opioides, si no es reconocida y tratada inmediatamente, puede llevar a paro respiratorio y muerte. El manejo de la depresión respiratoria debe incluir una observación cuidadosa, medidas de apoyo y el uso de antagonistas opioides, de acuerdo al estado clínico del paciente. La retención de dióxido de carbono (CO₂) a causa de la depresión respiratoria inducida por opioides puede exacerbar los efectos sedativos de los opioides.

Mientras la depresión respiratoria grave, potencialmente mortal o mortal puede presentarse en cualquier momento durante el uso de Hysingla® ER, el riesgo es mayor durante el inicio del tratamiento o después de un incremento en la dosis. Vigilar estrechamente a los pacientes en busca de depresión respiratoria cuando se inicie el tratamiento con Hysingla® ER y después de incrementos en la dosis.

Para reducir el riesgo de depresión respiratoria, son esenciales la dosificación y ajustes apropiados de Hysingla® ER. Sobrestimar la dosis de Hysingla® ER cuando se trasladan los pacientes desde otro producto opioide puede provocar una sobredosis mortal con la primera dosis.

La ingestión accidental de incluso una sola dosis de Hysingla® ER, especialmente por parte de niños, puede provocar depresión respiratoria y muerte debido a una sobredosis de hidrocodona.

Síndrome de abstinencia neonatal por opioides:

El uso prolongado de Hysingla® ER durante el embarazo puede provocar signos de abstinencia en el neonato. A diferencia del síndrome de abstinencia por opioides en adultos, el síndrome de abstinencia neonatal por opioides puede ser potencialmente mortal si no se reconoce y exige un manejo acorde a los protocolos desarrollados por neonatólogos expertos. Si es necesario el uso de opioides por un periodo prolongado en una mujer embarazada, informar a la paciente sobre el riesgo de síndrome de abstinencia neonatal por opioides y asegurarse de que se encuentre disponible el tratamiento apropiado.

El síndrome de abstinencia neonatal por opioides se presenta con irritabilidad, hiperactividad y patrón de sueño anormal, llanto agudo, temblor, vómito, diarrea y ganancia de peso insuficiente. El inicio, duración y gravedad del síndrome de abstinencia neonatal por opioides varían de acuerdo al opioide específico usado, la duración del uso, momento, cantidad usada por la madre la última vez y la tasa de eliminación del medicamento por el recién nacido.

Interacciones con depresores del sistema nervioso central:

Se pueden presentar hipotensión, sedación profunda, coma, depresión respiratoria y muerte si se utiliza Hysingla® ER en forma concomitante con alcohol u otros depresores del sistema nervioso central (SNC) (por ejemplo, sedantes, ansiolíticos, hipnóticos, neurolépticos, otros opioides).

Cuando se considere el uso de Hysingla® ER en un paciente que toma un depresor del SNC, evaluar la duración del uso del depresor del SNC y la respuesta del paciente, incluido el grado de tolerancia que desarrolló a la depresión del SNC. Adicionalmente, evaluar el uso de alcohol o drogas ilícitas por parte del paciente que provoquen depresión del SNC. Si se toma la decisión de empezar Hysingla® ER, iniciar con una dosis más baja de lo usual de Hysingla® ER (es decir, 20-30% menos), vigilar a los

pacientes en busca de signos de sedación y depresión respiratoria y considerar el uso de una dosis inferior del depresor concomitante del SNC.

Uso en pacientes de edad avanzada, caquéticos y debilitados:

La depresión respiratoria potencialmente mortal tiene más probabilidades de presentarse en pacientes de edad avanzada, caquéticos y debilitados puesto que ellos pueden tener la farmacocinética o el aclaramiento alterados en comparación con pacientes más jóvenes y sanos. Vigilar estrechamente a estos pacientes, particularmente cuando se inicie o ajuste la dosis de Hysingla[®] ER y cuando se utilice Hysingla[®] ER de forma concomitante con otros medicamentos que deprimen la respiración.

Uso en pacientes con enfermedad pulmonar crónica:

Vigilar a los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica importante o cor pulmonale, y pacientes que presenten una reserva respiratoria sustancialmente disminuida, hipoxia, hipercapnia o depresión respiratoria preexistente para depresión respiratoria, de forma particular cuando se inicie y ajuste el tratamiento con Hysingla[®] ER, puesto que en estos pacientes, aún a las dosis terapéuticas usuales de Hysingla[®] ER, puede disminuir la dinámica respiratoria hasta el punto de apnea. Considerar el uso de analgésicos no opiodes alternativos en estos pacientes, si es posible.

Uso en pacientes con trauma craneal y aumento de la presión intracraneal:

En la presencia de trauma craneal, lesiones intracraneales o una elevación preexistente de la presión intracraneal, los posibles efectos depresores respiratorios de los opiodes analgésicos y su potencial para elevar la presión del fluido cerebroespinal (a causa de la vasodilatación posterior a la retención de CO₂) pueden ser marcadamente exagerados. Además, los analgésicos opiodes pueden producir efectos sobre la respuesta pupilar y el estado de conciencia, lo que puede ocultar signos neurológicos o incrementos posteriores en la presión intracraneana en pacientes con lesiones craneales.

Vigilar estrechamente a quienes puedan ser susceptibles a los efectos intracraneales de la retención de CO₂, como aquellos con evidencia de presión intracraneal elevada o estado alterado de conciencia. Los opiodes pueden ocultar el curso clínico de un paciente con una lesión craneana.

Evitar el uso de Hysingla[®] ER en pacientes con un estado alterado de conciencia o coma.

Efecto hipotensor:

Hysingla® ER puede provocar hipotensión severa incluida hipotensión ortostática y síncope en pacientes ambulatorios. Existe un riesgo adicional en los individuos cuya capacidad para mantener la presión arterial se comprometió por un volumen sanguíneo reducido o después de la administración concurrente de medicamentos como fenotiazinas u otros agentes que comprometan el tono vasomotor. Vigilar estos pacientes en busca de signos de hipotensión después de iniciar o ajustar la dosis de Hysingla® ER. En pacientes con choque circulatorio, Hysingla® ER puede provocar vasodilatación que puede reducir aún más el gasto cardíaco y la presión arterial. Evitar el uso de Hysingla® ER en pacientes con choque circulatorio.

Obstrucción gastrointestinal, disfagia y asfixia:

En los estudios clínicos con instrucciones específicas para tomar HYSINGLA® ER con suficiente cantidad de agua para tragar el comprimido, 11 de los 2476 sujetos informaron dificultad para deglutir Hysingla® ER. Estos informes incluyeron obstrucción esofágica, disfagia y asfixia, uno de los cuales requirió una intervención médica para retirar el comprimido.

Indicar a los paciente sobre no remojar, lamer o mojar de alguna manera los comprimidos de Hysingla® ER antes de colocarlos en la boca y tomar un comprimido a la vez con suficiente agua para asegurar la completa deglución inmediatamente después de colocarlo en la boca.

Los pacientes con trastornos gastrointestinales subyacentes como cáncer de esófago o de colon con un lumen gastrointestinal reducido se encuentran en mayor riesgo de desarrollar esas complicaciones. Considerar el uso de analgésicos alternativos en pacientes con dificultad para deglutir y en pacientes en riesgo por trastornos gastrointestinales subyacentes que provoquen un lumen gastrointestinal reducido.

Motilidad intestinal reducida:

Hysingla® ER está contraindicado en pacientes con obstrucción gastrointestinal conocida o sospechada, incluido el íleo paralítico. Los opioides disminuyen las ondas peristálticas propulsoras en el tracto gastrointestinal y disminuyen la motilidad intestinal. Vigilar la motilidad intestinal disminuida en el posoperatorio de pacientes que reciben opioides. La administración de Hysingla® ER puede ocultar el diagnóstico o el curso clínico en pacientes con afecciones abdominales agudas. La hidrocodona puede provocar espasmo del esfínter de Oddi. Vigilar a los pacientes con enfermedad del tracto biliar, incluida la pancreatitis aguda.

Inhibidores e inductores del citocromo P450 3A4:

Puesto que la isoenzima CYP3A4 juega un papel fundamental en el metabolismo de Hysingla® ER, los medicamentos que alteran la actividad del CYP3A4 pueden provocar cambios en el aclaramiento de la hidrocodona, lo que puede llevar a cambios en las concentraciones plasmáticas de la hidrocodona.

Los resultados clínicos con inhibidores de CYP3A4 muestran un aumento de la concentración plasmática de hidrocodona y posiblemente, aumento o prolongación de los efectos opioides, que pueden ser más pronunciados con el uso concomitante de inhibidores de CYP3A4. El resultado clínico que se espera con los inductores de CYP3A4 es una disminución en la concentración plasmática de hidrocodona, ausencia de efectividad o, posiblemente, desarrollo de síndrome de abstinencia en el paciente que ha desarrollado dependencia física a hidrocodona.

Se recomienda tener precaución si se requiere de coadministración al iniciar tratamiento con HYSINGLA® ER en pacientes que actualmente toman o interrumpieron el uso de inhibidores o inductores de CYP3A4. Evalúe estos pacientes a intervalos frecuentes, y considere ajustes de dosis hasta que se logren los efectos estables del medicamento.

Conducción y Operación de Maquinaria:

Hysingla® ER puede alterar las capacidades físicas y mentales que se necesitan para realizar actividades potencialmente riesgosas, tales como conducir un automóvil o manejar maquinaria. Los niveles pico de hidrocodona se pueden presentar en 14 - 16 horas (rango 9 - 30) después de la dosis inicial mediante administración del comprimido Hysingla® ER. Los niveles sanguíneos de hidrocodona, en algunos pacientes, pueden estar elevados al final de las 24 horas después de la administración de dosis a repetición. Advertir a los pacientes que no conduzcan o manejen maquinaria peligrosa, a menos que sean tolerantes a los efectos de Hysingla® ER y conozcan cómo reaccionarán al medicamento.

Interacción con Agonistas Mezclados/ Analgésicos Antagonistas Opioides:

Evitar la utilización de analgésicos antagonistas/ agonistas mezclados (es decir, pentazocina, nalbufina y butorfanol) en pacientes que han recibido, o están recibiendo, un ciclo de terapia con un analgésico agonista opioide completo, incluyendo Hysingla® ER. En estos pacientes, los analgésicos antagonistas/agonistas mezclados pueden reducir el efecto analgésico y/o pueden precipitar los síntomas de abstinencia.

Prolongación del Intervalo QTc:

Se ha observado prolongación de QTc con Hysingla® ER tras dosis diarias de 160 mg. Al tomar decisiones clínicas relacionadas con el control del paciente se debe tener en cuenta la anterior observación, al prescribir Hysingla® ER en pacientes con falla cardíaca congestiva, bradiarritmias o que se encuentran tomando medicamentos que se conoce prolongan el intervalo QTc.

Se debe evitar Hysingla® ER en pacientes con síndrome congénito de QT largo. En pacientes que desarrollan prolongación de QTc, considerar reducir la dosis entre un 33 - 50%, o cambiar a un analgésico alternado.

Reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas serias se describen en otro lugar de la etiqueta:

- Adicción, abuso y utilización inapropiada
- Depresión respiratoria que pone en riesgo la
- Síndrome de abstinencia opioide neonatal
- Interacciones con otros depresores del SNC
- Efectos hipotensores
- Efectos gastrointestinales

Experiencia en ensayos clínicos:

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo bajo una gran variedad de condiciones, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no se pueden comparar directamente con las tasas de ensayos clínicos para otros medicamentos, y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Se trataron un total de 1827 pacientes con Hysingla® ER en ensayos clínicos de dolor crónico abiertos y controlados. Se trataron 500 pacientes durante 6 meses, y se trataron 364 paciente durante 12 meses. La población del ensayo clínico consistió de pacientes sin tratamiento previo y con experiencia de opioides, con dolor crónico persistente de moderado a grave.

Las reacciones adversas comunes ($\geq 2\%$) que se reportan en los pacientes de los ensayos clínicos que comparan Hysingla® ER (20-120 mg/día) con placebo se muestran en la tabla 2 a continuación:

Tabla 2: Reacciones adversas que se reportan en $\geq 2\%$ de los pacientes durante el periodo de titulación abierto y el periodo de tratamiento con doble enmascaramiento: Pacientes sin tratamiento previo y con experiencia de tratamiento con opioides

Término preferente según MedDRA	Período de titulación abierto	Periodo de tratamiento doble enmascaramiento	
	(N=905) (%)	Placebo (N=292) (%)	HYSINGLA® ER (N=296) (%)
Náuseas	16	5	8
Estreñimiento	9	2	3
Vómitos	7	3	6
Mareo	7	2	3
Cefalea	7	2	2

Somnolencia	5	1	1
Fatiga	4	1	1
Prurito	3	<1	0
Tinnitus	2	1	2
Insomnio	2	2	3
Disminución del apetito	1	1	2
Influenza	1	1	3

Las reacciones adversas vistas en los estudios de dolor crónico abiertos y controlados se presentan a continuación de la siguiente manera: muy frecuentes ($\geq 5\%$), frecuentes ($\geq 1\%$ a $< 5\%$) y poco frecuentes ($< 1\%$). Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 5\%$) que se reportaron en pacientes tratados con Hysingla® ER en los ensayos clínicos de dolor crónico fueron estreñimiento, náuseas, vómitos, fatiga, infecciones del sistema respiratorio superior, mareos, cefalea, somnolencia.

Los eventos adversos frecuentes ($\geq 1\%$ a $< 5\%$) que se reportaron en pacientes tratados con Hysingla® ER en los ensayos clínicos de dolor crónicos, organizados por clases de órganos y sistemas según MedDRA (Diccionario médico de actividades regulatorias) fueron:

Trastornos del oído y del laberinto	Tinnitus
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal, dolor abdominal superior, diarrea, sequedad de boca, dispepsia, enfermedad de reflujo gastroesofágico.
Trastornos generales y afecciones en el sitio de aplicación	dolor en el pecho, escalofríos, edema periférico, dolor, pirexia
Infecciones e infestaciones	bronquitis, gastroenteritis, gastroenteritis viral, influenza, nasofaringitis, sinusitis, infección del sistema urinario
Heridas, intoxicación y complicaciones de procedimientos	caídas, distensión muscular
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución del apetito
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Artralgia, dolor de espalda, espasmos musculares, dolor musculoesquelético, mialgias, dolor en las extremidades
Trastornos del sistema nervioso	letargia, migraña, sedación
Trastornos psiquiátricos	ansiedad, depresión, insomnio
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	tos, congestión nasal, dolor orofaríngeo
Trastornos dérmicos y del	hiperhidrosis, prurito, erupción cutánea

tejido subcutáneo

Trastornos vasculares

sofocos, hipertensión

Otras reacciones adversas de menor frecuencia que se observaron en <1% de los pacientes en los ensayos clínicos de dolor crónico de Hysingla® ER incluyen las siguientes: malestar abdominal, distensión abdominal, agitación, astenia, asfixia, estado de confusión, estado de ánimo bajo, hipersensibilidad a medicamentos, síndrome de abstinencia de drogas, disfagia, disnea, obstrucción esofágica, enrojecimiento de la piel, hipogonadismo, hipotensión, hipoxia, irritabilidad, disminución de la libido, malestar, deterioro mental, alteración del humor, espasmos musculares, edema, hipotensión ortostática, palpitaciones, presíncope, arcadas, síncope, alteración del pensamiento, sed, temblores y retención urinaria.

Interacciones:

Medicamentos que afectan las isoenzimas citocromo P450:

Inhibidores de CYP3A4:

La administración de Hysingla® ER con ketoconazol, un inhibidor fuerte de CYP3A4, aumenta significativamente la concentración plasmática de hidrocodona. La inhibición de la actividad de CYP3A4 mediante inhibidores tales como antibióticos macrólidos (por ejemplo, eritromicina), agentes antifúngicos azoles (por ejemplo, ketoconazol) e inhibidores de proteasa (por ejemplo, ritonavir) puede prolongar los efectos opioides. Se recomienda proceder con precaución cuando se inicia, está en marcha, o se discontinúa la terapia con inhibidores de CYP3A4. Evalúe estos pacientes a intervalos frecuentes, y considere ajustes de dosis hasta que se logren los efectos estables del medicamento.

Inductores de CYP3A4:

Los inductores de CYP3A4 pueden inducir el metabolismo de hidrocodona, por consiguiente, pueden ocasionar aumento de la depuración del medicamento, que puede llevar a una disminución de la concentración plasmática de hidrocodona, a falta de eficacia o, posiblemente, al desarrollo de síndrome de abstinencia en el paciente que ha desarrollado dependencia física a la hidrocodona. Si es necesaria la coadministración con Hysingla® ER, monitorear los signos de abstinencia a los opioides, y considerar ajustes de dosis hasta que se logren efectos estables del medicamento.

Depresores del sistema nervioso central:

La utilización concomitante de HYSINGLA® ER con otros depresores del SNC incluyendo sedantes, hipnóticos, tranquilizantes, anestésicos generales, fenotiazinas, otros opioides y alcohol, puede aumentar el riesgo de depresión respiratoria, sedación

profunda, coma y muerte. Monitorear los signos de depresión respiratoria, sedación e hipotensión en los pacientes que reciben depresores del SNC e HYSINGLA® ER. Si se considera la terapia con alguno de los anteriores medicamentos, se debe reducir la dosis de uno o ambos agentes.

Interacción con Antagonistas/Agonistas Mezclados y Analgésicos Opioides Agonistas Parciales:

Los analgésicos antagonistas/agonistas mezclados (es decir, pentazocina, nalbufina y butorfanol) y los analgésicos agonistas parciales (buprenorfina) pueden reducir el efecto analgésico de Hysingla® ER, o acelerar los síntomas de abstinencia en estos pacientes. Evitar la utilización de antagonistas/agonistas mezclados y de analgésicos agonistas parciales en pacientes que reciben Hysingla® ER

Inhibidores de MAO:

No se recomienda el uso de Hysingla® ER en pacientes que han recibido inhibidores de MAO en los 14 días anteriores, debido a que se ha reportado una potenciación grave e impredecible de los inhibidores de MAO con los analgésicos opioides. No se ha observado interacción específica entre los inhibidores de MAO e hidrocodona, aunque es adecuada la precaución en el uso de cualquier opioide en pacientes que toman esta clase de medicamentos.

Anticolinérgicos:

Los anticolinérgicos u otros medicamentos con actividad anticolinérgica al utilizarse con analgésicos opioides, pueden aumentar el riesgo de retención urinaria o estreñimiento grave, que puede conducir a parálisis del íleo. Monitorear los signos de retención urinaria y estreñimiento en los pacientes, además de la depresión del sistema nervioso central y respiratoria, cuando se utiliza Hysingla® ER de manera concurrente con medicamentos anticolinérgicos.

Laxantes fuertes:

El uso concomitante de Hysingla® ER con laxantes fuertes (por ejemplo, lactulosa), que aumentan rápidamente la motilidad gastrointestinal, puede disminuir la absorción de hidrocodona y resultar en disminución de los niveles plasmáticos de hidrocodona. Si en estos pacientes se utiliza Hysingla® ER, vigilar de cerca el desarrollo de eventos adversos, así como también el cambio de los requerimientos en cuanto a analgésicos.

Dosificación y Grupo Etario:

Dosis inicial:

Hysingla® ER debe ser prescrito por un profesional de la salud experimentado en el uso de opioides potentes para el manejo de dolor crónico.

Iniciar el esquema de dosificación para cada paciente en forma individual, teniendo en cuenta la experiencia anterior del paciente del tratamiento con analgésicos y los factores de riesgo para adicción, abuso y uso indebido. Vigilar de cerca a los pacientes en busca de depresión respiratoria, especialmente en las primeras 24-72 horas del inicio del tratamiento con Hysingla® ER.

Hysingla® ER se administra por vía oral una vez al día (cada 24 horas).

Los comprimidos de Hysingla® ER deben tomarse enteros, un comprimido a la vez, con suficiente agua para asegurar la completa deglución inmediatamente después de ser colocado en la boca. Triturar, masticar o disolver los comprimidos de Hysingla® ER provocará una liberación incontrolada de hidrocodona que puede llevar a sobredosis o muerte.

Uso de Hysingla® ER como el primer analgésico opioide: Iniciar el tratamiento con Hysingla® ER de 20 mg por vía oral cada 24 horas.

Uso de Hysingla® ER en pacientes que no son tolerantes a opioides
La dosis de inicio para pacientes que no son tolerantes a opioides es Hysingla® ER de 20 mg por vía oral cada 24 horas. Los pacientes tolerantes a opioides son aquellos que reciben, por una semana o más, al menos 60 mg de morfina oral por día, 25 mcg de fentanil transdérmico por hora, 30 mg de oxicodona oral por día, 8 mg de hidromorfona oral por día, 25 mg de oximorfina oral por día o una dosis equianalgésica de otro opioide.

El uso de dosis de inicio más altas en pacientes que no son tolerantes a opiodes puede provocar depresión respiratoria.

Las dosis diarias de Hysingla® ER superiores o iguales a 80 mg se utilizan únicamente en pacientes tolerantes a los opiodes.

Conversión de formulaciones orales de hidrocodona a Hysingla® ER
Los pacientes que reciben otras formulaciones orales que contienen hidrocodona se pueden trasladar a Hysingla® ER mediante la administración de la dosis total de hidrocodona oral como Hysingla® ER una vez al día.

Conversión de otros opiodes orales a Hysingla®ER

Suspender todos los medicamentos opioides permanentes cuando se inicie el tratamiento con Hysingla® ER.

Aunque las tablas de equivalentes orales y parenterales están fácilmente disponibles, existe una variabilidad sustancial entre pacientes en la potencia relativa de los diferentes medicamentos y formulaciones opioides. Por lo tanto, es preferible subestimar los requerimientos de hidrocodona oral en 24 horas de un paciente y proporcionar medicación de rescate (por ejemplo, opiodes de liberación inmediata) que

sobrestimar los requerimientos de hidrocodona oral en 24 horas y manejar una reacción adversa.

Para obtener la dosis inicial de Hysingla® ER, utilizar primero la Tabla 1 para convertir los opiodes orales previos a la dosis diaria total de hidrocodona y después reducir la dosis diaria de hidrocodona calculada en 25% para justificar la variabilidad entre pacientes en la potencia relativa de los diferentes opiodes.

Considerar lo siguiente cuando se utilice la información encontrada en la tabla 1.

- No es una tabla de dosis equianalgésicas.
- Los factores de conversión en esta tabla son solo para la conversión de los analgésicos opiodes orales de la lista a Hysingla® ER.
- La tabla no se puede utilizar para convertir de Hysingla® ER a otro opioide. Hacer esto provocará una sobrestimación de la dosis del nuevo opioide y puede generar una sobredosis mortal.

Tabla 1. Factores de conversión a HYSINGLA® ER (No son dosis equianalgésicas)

Opioide	Dosis oral (mg)	Factor de conversión oral aproximado
Codeína	133	0,15
Hidromorfona	5	4
Metadona	13,3	1,5
Morfina	40	0,5
Oxicodona	20	1
Oximorfona	10	2
Tramadol	200	0,1

Para calcular la dosis diaria total de hidrocodona mediante la Tabla 1:

- Para pacientes que utilizan un único opioide, sumar la dosis diaria total actual del opioide y luego multiplicar la dosis diaria total por el factor de conversión oral aproximado para calcular la dosis diaria oral aproximada de hidrocodona.
- Para pacientes que utilizan un esquema de más de un opioide, calcular la dosis oral aproximada de hidrocodona para cada opioide y sumar los totales para obtener la dosis diaria oral aproximada de hidrocodona.
- Para pacientes que utilizan un esquema de productos analgésicos de proporción fija de opioide/no opioide, utilizar únicamente el componente opioide de estos productos en la conversión.
- Reducir la dosis diaria oral calculada de hidrocodona en 25%.

Siempre redondear la dosis a la baja, si es necesario, a la dosis disponible más cercana del comprimido de Hysingla® ER e iniciar el tratamiento con dicha dosis. Si la dosis convertida de Hysingla® ER mediante la Tabla 1 es inferior a 20 mg, iniciar el tratamiento con Hysingla® ER de 20 mg.

Ejemplo de conversión de un único opioide a Hysingla® ER: Por ejemplo, una dosis diaria total de oxicodona de 50 mg podría convertirse a hidrocodona de 50 mg con base en la tabla anterior y luego multiplicar por 0,75 (es decir, aplicar una reducción del 25 %) lo que resulta en una dosis 37,5 mg de hidrocodona. Redondear el resultado a la baja a la dosis disponible más cercana, Hysingla® ER de 30 mg, para iniciar el tratamiento.

Son precisas una observación cuidadosa y ajustes frecuentes hasta que el manejo del dolor sea estable con el nuevo opioide. Vigilar los pacientes en busca de signos y síntomas de abstinencia por opiodes o de signos de sedación excesiva/ toxicidad después de trasladar los pacientes a Hysingla® ER.

La dosis de Hysingla® ER se puede ajustar gradualmente cada tres a cinco días, mediante incrementos de 10 a 20 mg, hasta que se alcancen un alivio adecuado del dolor y una tolerabilidad aceptable.

Conversión de Metadona a Hysingla® ER
Una vigilancia cercana es de particular importancia cuando se convierte de metadona a otro agonista opioide. La proporción entre metadona y otros agonistas opioides puede variar ampliamente como una función de la exposición a la dosis previa. La metadona tiene una semivida larga y puede acumularse en el plasma.

Conversión de Fentanil transdérmico a Hysingla® ER
Dieciocho horas después del retiro del parche transdérmico de fentanil, se puede iniciar el tratamiento con Hysingla® ER. Por cada 25 mcg/h del parche transdérmico de fentanil, una dosis de Hysingla® ER de 20 mg cada 24 horas representa una dosis inicial conservadora. Seguir de cerca al paciente durante la conversión del fentanil transdérmico a Hysingla® ER, puesto que la experiencia es limitada en esta conversión.

Conversión de Buprenorfina transdérmica a Hysingla® ER.
Todos los pacientes que reciban buprenorfina transdérmica (≤ 20 mcg/h) deben iniciar su tratamiento con Hysingla® ER de 20 mg cada 24 horas. Seguir de cerca al paciente durante la conversión del buprenorfina transdérmica a Hysingla® ER, puesto que la experiencia es limitada en esta conversión.

Ajuste y mantenimiento del tratamiento:

Ajustar de forma individual Hysingla® ER a la dosis que proporcione una analgesia adecuada y reduzca al mínimo las reacciones adversas. Reevaluar en forma continua a los pacientes que reciban Hysingla® ER para evaluar el mantenimiento del control del dolor y la incidencia relativa de reacciones adversas así como la vigilancia del desarrollo de adicción, abuso o uso indebido. Es importante la comunicación frecuente entre el prescriptor, otros miembros del equipo de salud, el paciente y el cuidador/familia durante los periodos de necesidad de cambio de analgésicos, incluido el ajuste inicial. Durante el tratamiento crónico, reevaluar en forma periódica la necesidad continua del uso de analgésicos opioides.

Ajustar la dosis de Hysingla® ER con incrementos de 10 mg a 20 mg cada 3 a 5 días a necesidad para alcanzar una analgesia adecuada.

Los pacientes que experimenten un dolor intercurrente pueden necesitar un incremento en la dosis de Hysingla® ER o pueden requerir medicación de rescate con una dosis apropiada de un analgésico de liberación inmediata. Si el nivel de dolor se incrementa después de la estabilización de la dosis, intentar identificar la fuente del aumento del dolor antes de elevar la dosis de Hysingla® ER.

Si se observan reacciones adversas inaceptables relacionadas con los opioides, se puede reducir la dosis diaria siguiente. Ajustar la dosis para obtener un balance apropiado entre el manejo del dolor y las reacciones adversas relacionadas con los opioides.

Administración de Hysingla® ER:

Hysingla® ER se administra una vez al día (cada 24 horas).

Hysingla® ER debe tomarse entero, un comprimido a la vez, con suficiente agua para asegurar la completa deglución inmediatamente después de ser colocado en la boca.

Triturar, masticar o disolver los comprimidos de Hysingla® ER provocará una liberación incontrolada de hidrocodona que puede llevar a sobredosis o muerte.

Se pueden tomar múltiples comprimidos de dosis menores que proporcionen la dosis diaria total deseada como una dosis diaria única.

Pacientes con insuficiencia hepática:

Los pacientes con insuficiencia hepática severa pueden tener concentraciones plasmáticas más altas que aquellos con función normal. Iniciar el tratamiento con la ½ de la dosis inicial de Hysingla® ER en estos pacientes y vigilar de cerca en busca de depresión respiratoria y sedación.

Pacientes con insuficiencia renal:

Los pacientes con insuficiencia renal moderada a severa y enfermedad renal terminal pueden tener concentraciones plasmáticas más altas que aquellos con función normal. Iniciar el tratamiento con la ½ de la dosis inicial de Hysingla® ER en estos pacientes y vigilar de cerca en busca de depresión respiratoria y sedación.

Suspensión de Hysingla® ER:

No suspender Hysingla® ER de forma abrupta. Cuando el paciente ya no necesite el tratamiento con opioides, utilizar una titulación descendente gradual de la dosis para evitar los signos y síntomas de abstinencia en el paciente físicamente dependiente. La dosis se puede reducir cada 2 a 4 días. La siguiente dosis debe ser al menos el 50% de la dosis anterior. Después de alcanzar la dosis de 20 mg de Hysingla® ER por 2-4 días, se puede suspender Hysingla® ER.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica /Control especial

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
- Información para prescribir Versión 1.0 Abril 22 de 2016
- Inserto Versión 1.0 Abril 22 de 2016

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

Composición:

Cada tableta de liberación extendida contiene hidrocodona bitartrato 20 mg.
Cada tableta de liberación extendida contiene hidrocodona bitartrato 30 mg.
Cada tableta de liberación extendida contiene hidrocodona bitartrato 40 mg.
Cada tableta de liberación extendida contiene hidrocodona bitartrato 60 mg.
Cada tableta de liberación extendida contiene hidrocodona bitartrato 80 mg.
Cada tableta de liberación extendida contiene hidrocodona bitartrato 100 mg.
Cada tableta de liberación extendida contiene hidrocodona bitartrato 120 mg.

Forma farmacéutica: Tableta de liberación extendida

Indicaciones: Analgésico narcótico en dolor moderado a severo.

Contraindicaciones:

Hysingla® ER está contraindicado en pacientes con:

- Depresión respiratoria importante.
- Asma bronquial aguda o grave en un ambiente no vigilado o en ausencia de equipo de resucitación.
- Íleo parálítico u obstrucción gastrointestinal conocido o sospechado.
- Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de Hysingla® ER o el ingrediente activo, hidrocodona bitartrato.

Precauciones y Advertencias:

Adicción, abuso y uso indebido:

Hysingla[®] ER contiene hidrocodona, una sustancia controlada de la lista II. Como opioide, Hysingla[®] ER expone a los usuarios a los riesgos de adicción, abuso y uso indebido. Como los productos de liberación extendida como Hysingla[®] ER liberan el opioide en un periodo de tiempo prolongado, existe un riesgo mayor de sobredosis y muerte debido a la mayor cantidad de hidrocodona presente.

Aunque el riesgo de adicción en cualquier individuo es desconocido, puede presentarse en pacientes a quienes se les prescribe adecuadamente Hysingla[®] ER y en aquellos que obtienen el medicamento de forma ilícita. La adicción se puede presentar a las dosis recomendadas y si se abusa o utiliza indebidamente el medicamento.

Evaluar el riesgo de cada paciente respecto a adicción, abuso o uso indebido antes de prescribir Hysingla[®] ER y vigilar a todos los pacientes que reciban Hysingla[®] ER en busca del desarrollo de estos comportamientos o afecciones. Los riesgos se incrementan en pacientes con antecedentes personales o familiares de abuso de sustancias o alcohol (incluido adicción o abuso de drogas o alcohol) o enfermedad mental (por ejemplo, depresión mayor). Sin embargo, la posibilidad de estos riesgos no debe evitar la prescripción de Hysingla[®] ER para el manejo adecuado del dolor en cualquier paciente.

El abuso o uso indebido de Hysingla[®] ER al triturar, masticar, inhalar o inyectar el producto disuelto provocará una liberación incontrolada de hidrocodona que puede generar una sobredosis y la muerte.

Los drogadictos y personas con trastornos de adicción buscan los agonistas de opioides y son objeto de desvío criminal. Considerar estos riesgos cuando se prescriba o dispense Hysingla[®] ER. Las estrategias para reducir estos riesgos incluyen la prescripción del medicamento en la cantidad apropiada más pequeña y asesorar al paciente sobre la correcta eliminación de los medicamentos que no se utilizaron. Contactar al concejo estatal local de licencias profesionales o la autoridad estatal de sustancias controladas sobre como evitar y detectar el abuso o desvío de este producto.

Depresión respiratoria potencialmente mortal:

Se ha informado depresión respiratoria grave, potencialmente mortal o mortal con el uso de opioides de liberación modificada, aún cuando se utilicen de acuerdo a las recomendaciones. La depresión respiratoria derivada del uso de opioides, si no es reconocida y tratada inmediatamente, puede llevar a paro respiratorio y muerte. El manejo de la depresión respiratoria debe incluir una observación cuidadosa, medidas de apoyo y el uso de antagonistas opioides, de acuerdo al estado clínico del paciente. La retención de dióxido de carbono (CO₂) a causa de la depresión respiratoria inducida por opioides puede exacerbar los efectos sedativos de los opioides.

Mientras la depresión respiratoria grave, potencialmente mortal o mortal puede presentarse en cualquier momento durante el uso de Hysingla® ER, el riesgo es mayor durante el inicio del tratamiento o después de un incremento en la dosis. Vigilar estrechamente a los pacientes en busca de depresión respiratoria cuando se inicie el tratamiento con Hysingla® ER y después de incrementos en la dosis.

Para reducir el riesgo de depresión respiratoria, son esenciales la dosificación y ajustes apropiados de Hysingla® ER. Sobrestimar la dosis de Hysingla® ER cuando se trasladan los pacientes desde otro producto opioide puede provocar una sobredosis mortal con la primera dosis.

La ingestión accidental de incluso una sola dosis de Hysingla® ER, especialmente por parte de niños, puede provocar depresión respiratoria y muerte debido a una sobredosis de hidrocodona.

Síndrome de abstinencia neonatal por opioides:

El uso prolongado de Hysingla® ER durante el embarazo puede provocar signos de abstinencia en el neonato. A diferencia del síndrome de abstinencia por opioides en adultos, el síndrome de abstinencia neonatal por opioides puede ser potencialmente mortal si no se reconoce y exige un manejo acorde a los protocolos desarrollados por neonatólogos expertos. Si es necesario el uso de opioides por un periodo prolongado en una mujer embarazada, informar a la paciente sobre el riesgo de síndrome de abstinencia neonatal por opioides y asegurarse de que se encuentre disponible el tratamiento apropiado.

El síndrome de abstinencia neonatal por opioides se presenta con irritabilidad, hiperactividad y patrón de sueño anormal, llanto agudo, temblor, vómito, diarrea y ganancia de peso insuficiente. El inicio, duración y gravedad del síndrome de abstinencia neonatal por opioides varían de acuerdo al opioide específico usado, la duración del uso, momento, cantidad usada por la madre la última vez y la tasa de eliminación del medicamento por el recién nacido.

Interacciones con depresores del sistema nervioso central:

Se pueden presentar hipotensión, sedación profunda, coma, depresión respiratoria y muerte si se utiliza Hysingla® ER en forma concomitante con alcohol u otros depresores del sistema nervioso central (SNC) (por ejemplo, sedantes, ansiolíticos, hipnóticos, neurolépticos, otros opioides).

Cuando se considere el uso de Hysingla® ER en un paciente que toma un depresor del SNC, evaluar la duración del uso del depresor del SNC y la respuesta del paciente, incluido el grado de tolerancia que desarrolló a la depresión del SNC. Adicionalmente, evaluar el uso de alcohol o drogas ilícitas por parte del paciente que provoquen depresión del SNC. Si se toma la decisión de empezar Hysingla® ER, iniciar con una dosis más baja de lo usual de Hysingla® ER (es decir, 20-30% menos), vigilar a los pacientes en busca de signos de sedación y

depresión respiratoria y considerar el uso de una dosis inferior del depresor concomitante del SNC.

Uso en pacientes de edad avanzada, caquéticos y debilitados:

La depresión respiratoria potencialmente mortal tiene más probabilidades de presentarse en pacientes de edad avanzada, caquéticos y debilitados puesto que ellos pueden tener la farmacocinética o el aclaramiento alterados en comparación con pacientes más jóvenes y sanos. Vigilar estrechamente a estos pacientes, particularmente cuando se inicie o ajuste la dosis de Hysingla® ER y cuando se utilice Hysingla® ER de forma concomitante con otros medicamentos que depriman la respiración.

Uso en pacientes con enfermedad pulmonar crónica:

Vigilar a los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica importante o cor pulmonale, y pacientes que presenten una reserva respiratoria sustancialmente disminuida, hipoxia, hipercapnia o depresión respiratoria preexistente para depresión respiratoria, de forma particular cuando se inicie y ajuste el tratamiento con Hysingla® ER, puesto que en estos pacientes, aún a las dosis terapéuticas usuales de Hysingla® ER, puede disminuir la dinámica respiratoria hasta el punto de apnea. Considerar el uso de analgésicos no opiodes alternativos en estos pacientes, si es posible.

Uso en pacientes con trauma craneal y aumento de la presión intracraneal:

En la presencia de trauma craneal, lesiones intracraneales o una elevación preexistente de la presión intracraneal, los posibles efectos depresores respiratorios de los opiodes analgésicos y su potencial para elevar la presión del fluido cerebroespinal (a causa de la vasodilatación posterior a la retención de CO₂) pueden ser marcadamente exagerados. Además, los analgésicos opiodes pueden producir efectos sobre la respuesta pupilar y el estado de conciencia, lo que puede ocultar signos neurológicos o incrementos posteriores en la presión intracraneana en pacientes con lesiones craneales.

Vigilar estrechamente a quienes puedan ser susceptibles a los efectos intracraneales de la retención de CO₂, como aquellos con evidencia de presión intracraneal elevada o estado alterado de conciencia. Los opiodes pueden ocultar el curso clínico de un paciente con una lesión craneana.

Evitar el uso de Hysingla® ER en pacientes con un estado alterado de conciencia o coma.

Efecto hipotensor:

Hysingla® ER puede provocar hipotensión severa incluida hipotensión ortostática y síncope en pacientes ambulatorios. Existe un riesgo adicional en los individuos cuya capacidad para mantener la presión arterial se comprometió por un volumen sanguíneo reducido o después de la administración concurrente de medicamentos como fenotiazinas u otros agentes que comprometan el tono vasomotor. Vigilar estos pacientes en busca de signos de hipotensión después de iniciar o ajustar la dosis de Hysingla® ER. En pacientes con choque circulatorio, Hysingla® ER puede provocar vasodilatación que puede reducir aún más el gasto cardíaco y la presión arterial. Evitar el uso de Hysingla® ER en pacientes con choque circulatorio.

Obstrucción gastrointestinal, disfagia y asfixia:

En los estudios clínicos con instrucciones específicas para tomar HYSINGLA® ER con suficiente cantidad de agua para tragar el comprimido, 11 de los 2476 sujetos informaron dificultad para deglutir Hysingla® ER. Estos informes incluyeron obstrucción esofágica, disfagia y asfixia, uno de los cuales requirió una intervención médica para retirar el comprimido.

Indicar a los paciente sobre no remojar, lamer o mojar de alguna manera los comprimidos de Hysingla® ER antes de colocarlos en la boca y tomar un comprimido a la vez con suficiente agua para asegurar la completa deglución inmediatamente después de colocarlo en la boca.

Los pacientes con trastornos gastrointestinales subyacentes como cáncer de esófago o de colon con un lumen gastrointestinal reducido se encuentran en mayor riesgo de desarrollar esas complicaciones. Considerar el uso de analgésicos alternativos en pacientes con dificultad para deglutir y en pacientes en riesgo por trastornos gastrointestinales subyacentes que provoquen un lumen gastrointestinal reducido.

Motilidad intestinal reducida:

Hysingla® ER está contraindicado en pacientes con obstrucción gastrointestinal conocida o sospechada, incluido el íleo paralítico. Los opioides disminuyen las ondas peristálticas propulsoras en el tracto gastrointestinal y disminuyen la motilidad intestinal. Vigilar la motilidad intestinal disminuida en el posoperatorio de pacientes que reciben opioides. La administración de Hysingla® ER puede ocultar el diagnóstico o el curso clínico en pacientes con afecciones abdominales agudas. La hidrocodona puede provocar espasmo del esfínter de Oddi. Vigilar a los pacientes con enfermedad del tracto biliar, incluida la pancreatitis aguda.

Inhibidores e inductores del citocromo P450 3A4:

Puesto que la isoenzima CYP3A4 juega un papel fundamental en el metabolismo de Hysingla® ER, los medicamentos que alteran la actividad del CYP3A4 pueden provocar cambios en el aclaramiento de la hidrocodona, lo que puede llevar a cambios en las concentraciones plasmáticas de la hidrocodona.

Los resultados clínicos con inhibidores de CYP3A4 muestran un aumento de la concentración plasmática de hidrocodona y posiblemente, aumento o prolongación de los efectos opioides, que pueden ser más pronunciados con el uso concomitante de inhibidores de CYP3A4. El resultado clínico que se espera con los inductores de CYP3A4 es una disminución en la concentración plasmática de hidrocodona, ausencia de efectividad o, posiblemente, desarrollo de síndrome de abstinencia en el paciente que ha desarrollado dependencia física a hidrocodona.

Se recomienda tener precaución si se requiere de coadministración al iniciar tratamiento con Hysingla® ER en pacientes que actualmente toman o interrumpieron el uso de inhibidores o inductores de CYP3A4. Evalúe estos pacientes a intervalos frecuentes, y considere ajustes de dosis hasta que se logren los efectos estables del medicamento.

Conducción y Operación de Maquinaria:

Hysingla® ER puede alterar las capacidades físicas y mentales que se necesitan para realizar actividades potencialmente riesgosas, tales como conducir un automóvil o manejar maquinaria. Los niveles pico de hidrocodona se pueden presentar en 14 - 16 horas (rango 9 - 30) después de la dosis inicial mediante administración del comprimido Hysingla® ER. Los niveles sanguíneos de hidrocodona, en algunos pacientes, pueden estar elevados al final de las 24 horas después de la administración de dosis a repetición. Advertir a los pacientes que no conduzcan o manejen maquinaria peligrosa, a menos que sean tolerantes a los efectos de Hysingla® ER y conozcan cómo reaccionarán al medicamento.

Interacción con Agonistas Mezclados/ Analgésicos Antagonistas Opioides:

Evitar la utilización de analgésicos antagonistas/ agonistas mezclados (es decir, pentazocina, nalbufina y butorfanol) en pacientes que han recibido, o están recibiendo, un ciclo de terapia con un analgésico agonista opioide completo, incluyendo Hysingla® ER. En estos pacientes, los analgésicos antagonistas/agonistas mezclados pueden reducir el efecto analgésico y/o pueden precipitar los síntomas de abstinencia.

Prolongación del Intervalo QTc:

Se ha observado prolongación de QTc con Hysingla® ER tras dosis diarias de 160 mg. Al tomar decisiones clínicas relacionadas con el control del paciente se debe tener en cuenta la anterior observación, al prescribir Hysingla® ER en pacientes con falla cardíaca congestiva, bradiarritmias o que se encuentran tomando medicamentos que se conoce prolongan el intervalo QTc.

Se debe evitar Hysingla® ER en pacientes con síndrome congénito de QT largo. En pacientes que desarrollan prolongación de QTc, considerar reducir la dosis entre un 33 - 50%, o cambiar a un analgésico alternado.

Reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas serias se describen en otro lugar de la etiqueta:

- Adicción, abuso y utilización inapropiada
- Depresión respiratoria que pone en riesgo la
- Síndrome de abstinencia opioide neonatal
- Interacciones con otros depresores del SNC
- Efectos hipotensores
- Efectos gastrointestinales

Experiencia en ensayos clínicos:

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo bajo una gran variedad de condiciones, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no se pueden comparar directamente con las tasas de ensayos clínicos para otros medicamentos, y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Se trataron un total de 1827 pacientes con Hysingla® ER en ensayos clínicos de dolor crónico abiertos y controlados. Se trataron 500 pacientes durante 6 meses, y se trataron 364 paciente durante 12 meses. La población del ensayo clínico consistió de pacientes sin tratamiento previo y con experiencia de opioides, con dolor crónico persistente de moderado a grave.

Las reacciones adversas comunes ($\geq 2\%$) que se reportan en los pacientes de los ensayos clínicos que comparan Hysingla® ER (20-120 mg/día) con placebo se muestran en la tabla 2 a continuación:

Tabla 2: Reacciones adversas que se reportan en $\geq 2\%$ de los pacientes durante el periodo de titulación abierto y el periodo de tratamiento con doble enmascaramiento: Pacientes sin tratamiento previo y con experiencia de tratamiento con opioides

	Período de titulación abierto	Periodo de tratamiento doble enmascaramiento		
Término preferente según MedDRA	(N=905) (%)	Placebo (N=292) (%)	HYSINGLA® (N=296) (%)	ER

Náuseas	16	5	8
Estreñimiento	9	2	3
Vómitos	7	3	6
Mareo	7	2	3
Cefalea	7	2	2
Somnolencia	5	1	1
Fatiga	4	1	1
Prurito	3	<1	0
Tinnitus	2	1	2
Insomnio	2	2	3
Disminución del apetito	1	1	2
Influenza	1	1	3

Las reacciones adversas vistas en los estudios de dolor crónico abiertos y controlados se presentan a continuación de la siguiente manera: muy frecuentes ($\geq 5\%$), frecuentes ($\geq 1\%$ a $< 5\%$) y poco frecuentes ($< 1\%$). Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 5\%$) que se reportaron en pacientes tratados con Hysingla® ER en los ensayos clínicos de dolor crónico fueron estreñimiento, náuseas, vómitos, fatiga, infecciones del sistema respiratorio superior, mareos, cefalea, somnolencia.

Los eventos adversos frecuentes ($\geq 1\%$ a $< 5\%$) que se reportaron en pacientes tratados con Hysingla® ER en los ensayos clínicos de dolor crónicos, organizados por clases de órganos y sistemas según MedDRA (Diccionario médico de actividades regulatorias) fueron:

Trastornos del oído y del laberinto	Tinnitus
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal, dolor abdominal superior, diarrea, sequedad de boca, dispepsia, enfermedad de reflujo gastroesofágico.
Trastornos generales y afecciones en el sitio de aplicación	dolor en el pecho, escalofríos, edema periférico, dolor, pirexia
Infecciones e infestaciones	bronquitis, gastroenteritis, gastroenteritis viral, influenza, nasofaringitis, sinusitis, infección del sistema urinario
Heridas, intoxicación y complicaciones de procedimientos	de caídas, distensión muscular
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución del apetito

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Artralgia, dolor de espalda, espasmos musculares, dolor musculoesquelético, mialgias, dolor en las extremidades
Trastornos del sistema nervioso	letargia, migraña, sedación
Trastornos psiquiátricos	ansiedad, depresión, insomnio
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	tos, congestión nasal, dolor orofaríngeo
Trastornos dérmicos y del tejido subcutáneo	hiperhidrosis, prurito, erupción cutánea
Trastornos vasculares	sofocos, hipertensión

Otras reacciones adversas de menor frecuencia que se observaron en <1% de los pacientes en los ensayos clínicos de dolor crónico de Hysingla® ER incluyen las siguientes: malestar abdominal, distensión abdominal, agitación, astenia, asfixia, estado de confusión, estado de ánimo bajo, hipersensibilidad a medicamentos, síndrome de abstinencia de drogas, disfagia, disnea, obstrucción esofágica, enrojecimiento de la piel, hipogonadismo, hipotensión, hipoxia, irritabilidad, disminución de la libido, malestar, deterioro mental, alteración del humor, espasmos musculares, edema, hipotensión ortostática, palpitaciones, presíncope, arcadas, síncope, alteración del pensamiento, sed, temblores y retención urinaria.

Interacciones:

Medicamentos que afectan las isoenzimas citocromo P450:

Inhibidores de CYP3A4:

La administración de Hysingla® ER con ketoconazol, un inhibidor fuerte de CYP3A4, aumenta significativamente la concentración plasmática de hidrocodona. La inhibición de la actividad de CYP3A4 mediante inhibidores tales como antibióticos macrólidos (por ejemplo, eritromicina), agentes antifúngicos azoles (por ejemplo, ketoconazol) e inhibidores de proteasa (por ejemplo, ritonavir) puede prolongar los efectos opioides. Se recomienda proceder con precaución cuando se inicia, está en marcha, o se discontinúa la terapia con inhibidores de CYP3A4. Evalúe estos pacientes a intervalos frecuentes, y considere ajustes de dosis hasta que se logren los efectos estables del medicamento.

Inductores de CYP3A4:

Los inductores de CYP3A4 pueden inducir el metabolismo de hidrocodona, por consiguiente, pueden ocasionar aumento de la depuración del medicamento, que

puede llevar a una disminución de la concentración plasmática de hidrocodona, a falta de eficacia o, posiblemente, al desarrollo de síndrome de abstinencia en el paciente que ha desarrollado dependencia física a la hidrocodona. Si es necesaria la coadministración con Hysingla® ER, monitorear los signos de abstinencia a los opioides, y considerar ajustes de dosis hasta que se logren efectos estables del medicamento.

Depresores del sistema nervioso central:

La utilización concomitante de Hysingla® ER con otros depresores del SNC incluyendo sedantes, hipnóticos, tranquilizantes, anestésicos generales, fenotiazinas, otros opioides y alcohol, puede aumentar el riesgo de depresión respiratoria, sedación profunda, coma y muerte. Monitorear los signos de depresión respiratoria, sedación e hipotensión en los pacientes que reciben depresores del SNC e Hysingla® ER.

Si se considera la terapia con alguno de los anteriores medicamentos, se debe reducir la dosis de uno o ambos agentes.

Interacción con Antagonistas/Agonistas Mezclados y Analgésicos Opioides Agonistas Parciales:

Los analgésicos antagonistas/agonistas mezclados (es decir, pentazocina, nalbufina y butorfanol) y los analgésicos agonistas parciales (buprenorfina) pueden reducir el efecto analgésico de Hysingla® ER, o acelerar los síntomas de abstinencia en estos pacientes. Evitar la utilización de antagonistas/agonistas mezclados y de analgésicos agonistas parciales en pacientes que reciben Hysingla® ER

Inhibidores de MAO:

No se recomienda el uso de Hysingla® ER en pacientes que han recibido inhibidores de MAO en los 14 días anteriores, debido a que se ha reportado una potenciación grave e impredecible de los inhibidores de MAO con los analgésicos opioides. No se ha observado interacción específica entre los inhibidores de MAO e hidrocodona, aunque es adecuada la precaución en el uso de cualquier opioide en pacientes que toman esta clase de medicamentos.

Anticolinérgicos:

Los anticolinérgicos u otros medicamentos con actividad anticolinérgica al utilizarse con analgésicos opioides, pueden aumentar el riesgo de retención urinaria o estreñimiento grave, que puede conducir a parálisis del íleo. Monitorear los signos de retención urinaria y estreñimiento en los pacientes, además de la

depresión del sistema nervioso central y respiratoria, cuando se utiliza Hysingla® ER de manera concurrente con medicamentos anticolinérgicos.

Laxantes fuertes:

El uso concomitante de Hysingla® ER con laxantes fuertes (por ejemplo, lactulosa), que aumentan rápidamente la motilidad gastrointestinal, puede disminuir la absorción de hidrocodona y resultar en disminución de los niveles plasmáticos de hidrocodona. Si en estos pacientes se utiliza Hysingla® ER, vigilar de cerca el desarrollo de eventos adversos, así como también el cambio de los requerimientos en cuanto a analgésicos.

Dosificación y Grupo Etario:

Dosis inicial:

Hysingla® ER debe ser prescrito por un profesional de la salud experimentado en el uso de opioides potentes para el manejo de dolor crónico.

Iniciar el esquema de dosificación para cada paciente en forma individual, teniendo en cuenta la experiencia anterior del paciente del tratamiento con analgésicos y los factores de riesgo para adicción, abuso y uso indebido. Vigilar de cerca a los pacientes en busca de depresión respiratoria, especialmente en las primeras 24-72 horas del inicio del tratamiento con Hysingla® ER.

Hysingla® ER se administra por vía oral una vez al día (cada 24 horas).

Los comprimidos de Hysingla® ER deben tomarse enteros, un comprimido a la vez, con suficiente agua para asegurar la completa deglución inmediatamente después de ser colocado en la boca. Triturar, masticar o disolver los comprimidos de Hysingla® ER provocará una liberación incontrolada de hidrocodona que puede llevar a sobredosis o muerte.

Uso de Hysingla® ER como el primer analgésico opioide: Iniciar el tratamiento con Hysingla® ER de 20 mg por vía oral cada 24 horas.

Uso de Hysingla® ER en pacientes que no son tolerantes a opioides
La dosis de inicio para pacientes que no son tolerantes a opioides es Hysingla® ER de 20 mg por vía oral cada 24 horas. Los pacientes tolerantes a opioides son aquellos que reciben, por una semana o más, al menos 60 mg de morfina oral por día, 25 mcg de fentanil transdérmico por hora, 30 mg de oxicodona oral por día, 8 mg de hidromorfona oral por día, 25 mg de oximorfina oral por día o una dosis equianalgésica de otro opioide.

El uso de dosis de inicio más altas en pacientes que no son tolerantes a opiodes puede provocar depresión respiratoria.

Las dosis diarias de Hysingla® ER superiores o iguales a 80 mg se utilizan únicamente en pacientes tolerantes a los opiodes.

Conversión de formulaciones orales de hidrocodona a Hysingla® ER
Los pacientes que reciben otras formulaciones orales que contienen hidrocodona se pueden trasladar a Hysingla® ER mediante la administración de la dosis total de hidrocodona oral como Hysingla® ER una vez al día.

Conversión de otros opiodes orales a Hysingla®ER

Suspender todos los medicamentos opiodes permanentes cuando se inicie el tratamiento con Hysingla® ER.

Aunque las tablas de equivalentes orales y parenterales están fácilmente disponibles, existe una variabilidad sustancial entre pacientes en la potencia relativa de los diferentes medicamentos y formulaciones opiodes. Por lo tanto, es preferible subestimar los requerimientos de hidrocodona oral en 24 horas de un paciente y proporcionar medicación de rescate (por ejemplo, opiodes de liberación inmediata) que sobrestimar los requerimientos de hidrocodona oral en 24 horas y manejar una reacción adversa.

Para obtener la dosis inicial de Hysingla® ER, utilizar primero la Tabla 1 para convertir los opiodes orales previos a la dosis diaria total de hidrocodona y después reducir la dosis diaria de hidrocodona calculada en 25% para justificar la variabilidad entre pacientes en la potencia relativa de los diferentes opiodes.

Considerar lo siguiente cuando se utilice la información encontrada en la tabla 1.

- No es una tabla de dosis equianalgésicas.
- Los factores de conversión en esta tabla son solo para la conversión de los analgésicos opiodes orales de la lista a Hysingla® ER.
- La tabla no se puede utilizar para convertir de Hysingla® ER a otro opioide. Hacer esto provocará una sobrestimación de la dosis del nuevo opioide y puede generar una sobredosis mortal.

Tabla 1. Factores de conversión a HYSINGLA® ER (No son dosis equianalgésicas)

Opioide	Dosis oral (mg)	Factor de conversión oral aproximado
Codeína	133	0,15
Hidromorfona	5	4
Metadona	13,3	1,5
Morfina	40	0,5
Oxicodona	20	1
Oximorfona	10	2
Tramadol	200	0,1

Para calcular la dosis diaria total de hidrocodona mediante la Tabla 1:

- Para pacientes que utilizan un único opioide, sumar la dosis diaria total actual del opioide y luego multiplicar la dosis diaria total por el factor de conversión oral aproximado para calcular la dosis diaria oral aproximada de hidrocodona.
- Para pacientes que utilizan un esquema de más de un opioide, calcular la dosis oral aproximada de hidrocodona para cada opioide y sumar los totales para obtener la dosis diaria oral aproximada de hidrocodona.
- Para pacientes que utilizan un esquema de productos analgésicos de proporción fija de opioide/no opioide, utilizar únicamente el componente opioide de estos productos en la conversión.
- Reducir la dosis diaria oral calculada de hidrocodona en 25%.

Siempre redondear la dosis a la baja, si es necesario, a la dosis disponible más cercana del comprimido de Hysingla® ER e iniciar el tratamiento con dicha dosis. Si la dosis convertida de Hysingla® ER mediante la Tabla 1 es inferior a 20 mg, iniciar el tratamiento con Hysingla® ER de 20 mg.

Ejemplo de conversión de un único opioide a Hysingla® ER:
Por ejemplo, una dosis diaria total de oxicodona de 50 mg podría convertirse a hidrocodona de 50 mg con base en la tabla anterior y luego multiplicar por 0,75 (es decir, aplicar una reducción del 25 %) lo que resulta en una dosis 37,5 mg de hidrocodona. Redondear el resultado a la baja a la dosis disponible más cercana, Hysingla® ER de 30 mg, para iniciar el tratamiento.

Son precisas una observación cuidadosa y ajustes frecuentes hasta que el manejo del dolor sea estable con el nuevo opioide. Vigilar los pacientes en busca de signos y síntomas de abstinencia por opiodes o de signos de sedación excesiva/ toxicidad después de trasladar los pacientes a Hysingla® ER.

La dosis de Hysingla® ER se puede ajustar gradualmente cada tres a cinco días, mediante incrementos de 10 a 20 mg, hasta que se alcancen un alivio adecuado del dolor y una tolerabilidad aceptable.

Conversión de Metadona a Hysingla® ER
Una vigilancia cercana es de particular importancia cuando se convierte de metadona a otro agonista opioide. La proporción entre metadona y otros agonistas opioides puede variar ampliamente como una función de la exposición a la dosis previa. La metadona tiene una semivida larga y puede acumularse en el plasma.

Conversión de Fentanil transdérmico a Hysingla® ER
Dieciocho horas después del retiro del parche transdérmico de fentanil, se puede iniciar el tratamiento con Hysingla® ER. Por cada 25 mcg/h del parche transdérmico de fentanil, una dosis de Hysingla® ER de 20 mg cada 24 horas representa una dosis inicial conservadora. Seguir de cerca al paciente durante la conversión del fentanil transdérmico a Hysingla® ER, puesto que la experiencia es limitada en esta conversión.

Conversión de Buprenorfina transdérmica a Hysingla® ER. Todos los pacientes que reciban buprenorfina transdérmica (≤ 20 mcg/h) deben iniciar su tratamiento con Hysingla® ER de 20 mg cada 24 horas. Seguir de cerca al paciente durante la conversión del buprenorfina transdérmica a Hysingla® ER, puesto que la experiencia es limitada en esta conversión.

Ajuste y mantenimiento del tratamiento:

Ajustar de forma individual Hysingla® ER a la dosis que proporcione una analgesia adecuada y reduzca al mínimo las reacciones adversas. Reevaluar en forma continua a los pacientes que reciban Hysingla® ER para evaluar el mantenimiento del control del dolor y la incidencia relativa de reacciones adversas así como la vigilancia del desarrollo de adicción, abuso o uso indebido. Es importante la comunicación frecuente entre el prescriptor, otros miembros del equipo de salud, el paciente y el cuidador/familia durante los periodos de necesidad de cambio de analgésicos, incluido el ajuste inicial. Durante el tratamiento crónico, reevaluar en forma periódica la necesidad continua del uso de analgésicos opioides.

Ajustar la dosis de Hysingla® ER con incrementos de 10 mg a 20 mg cada 3 a 5 días a necesidad para alcanzar una analgesia adecuada.

Los pacientes que experimenten un dolor intercurrente pueden necesitar un incremento en la dosis de Hysingla® ER o pueden requerir medicación de rescate con una dosis apropiada de un analgésico de liberación inmediata. Si el nivel de dolor se incrementa después de la estabilización de la dosis, intentar identificar la fuente del aumento del dolor antes de elevar la dosis de Hysingla® ER.

Si se observan reacciones adversas inaceptables relacionadas con los opioides, se puede reducir la dosis diaria siguiente. Ajustar la dosis para obtener un balance apropiado entre el manejo del dolor y las reacciones adversas relacionadas con los opioides.

Administración de Hysingla® ER:

Hysingla® ER se administra una vez al día (cada 24 horas).

Hysingla® ER debe tomarse entero, un comprimido a la vez, con suficiente agua para asegurar la completa deglución inmediatamente después de ser colocado en la boca.

Triturar, masticar o disolver los comprimidos de Hysingla® ER provocará una liberación incontrolada de hidrocodona que puede llevar a sobredosis o muerte. Se pueden tomar múltiples comprimidos de dosis menores que proporcionen la dosis diaria total deseada como una dosis diaria única.

Pacientes con insuficiencia hepática:

Los pacientes con insuficiencia hepática severa pueden tener concentraciones plasmáticas más altas que aquellos con función normal. Iniciar el tratamiento con la $\frac{1}{2}$ de la dosis inicial de Hysingla® ER en estos pacientes y vigilar de cerca en busca de depresión respiratoria y sedación.

Pacientes con insuficiencia renal:

Los pacientes con insuficiencia renal moderada a severa y enfermedad renal terminal pueden tener concentraciones plasmáticas más altas que aquellos con función normal. Iniciar el tratamiento con la $\frac{1}{2}$ de la dosis inicial de Hysingla® ER en estos pacientes y vigilar de cerca en busca de depresión respiratoria y sedación.

Suspensión de Hysingla® ER:

No suspender Hysingla® ER de forma abrupta. Cuando el paciente ya no necesite el tratamiento con opioides, utilizar una titulación descendente gradual de la dosis para evitar los signos y síntomas de abstinencia en el paciente físicamente dependiente. La dosis se puede reducir cada 2 a 4 días. La siguiente dosis debe ser al menos el 50% de la dosis anterior. Después de alcanzar la dosis de 20 mg de Hysingla® ER por 2-4 días, se puede suspender Hysingla® ER.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica /Control especial

Norma Farmacológica: 19.2.0.0.N10

Adicionalmente la Sala recomienda aprobar la información para prescribir versión 1.0 Abril 22 de 2016 y el Inserto Versión 1.0 Abril 22 de 2016

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

3.1.1.2. GLUCARE®

Expediente : 20106807
 Radicado : 2016032507
 Fecha : 11/03/2016
 Interesado : HB Human Bioscience S.A.S.
 Fabricante : Athena Drug Delivery Solutions PVT LTD.

Composición: Cada tableta de desintegración oral contiene voglibosa 0.2 mg, voglibosa 0.3 mg

Forma farmacéutica: Tabletas de desintegración oral

Indicaciones: Para la mejora de la hiperglicemia post prandial en la diabetes mellitus, cuando sólo dieta y/o ejercicio, o medicamentos hipoglicemiantes orales, o preparaciones de insulina junto con la dieta y/o el ejercicio, no resultan en un control glicémico adecuado.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a Voglibosa o cualquiera de los excipientes.
- Cetoacidosis diabética, pre-coma diabético.
- Infecciones severas, antes y después de una operación o con un traumatismo grave.
- Obstrucción gastrointestinal o predisposición a la misma

Precauciones y Advertencias:

Advertencias:

1. Desordenes gastrointestinales:

- Trastornos diarreicos con sangrado, en los cuales ulceración del tracto gastrointestinal ocurren, la absorción sistémica de voglibosa puede ocurrir. Por tanto, debe usarse con precaución o no utilizarse.
- Principalmente en enfermedades diarreicas, debe usarse con precaución, debido al menor tiempo de tránsito, voglibosa puede no ser efectivo.
- Pacientes con historia de laparotomía o ileo, tienen predisposición a desarrollar obstrucción intestinal como síntoma, debido al incremento del gas intestinal.
- En pacientes con enfermedad intestinal crónica, su uso puede estar acompañado de alteraciones en la digestión y absorción.

2. Enfermedades hepáticas:

A pesar del insignificante metabolismo de voglibosa en el hígado, debe usarse con precaución en enfermedades hepáticas. Aumento en las enzimas hepáticas, se ha

observado hasta un 20 %, en pacientes durante la terapia. Casos de hepatitis con colestasis severa, atribuibles a la hipersensibilidad a voglibosa, han sido reportados.

Precauciones:

- Embarazo: Voglibosa entra en la categoría B. La seguridad durante el embarazo no ha sido establecida.
- Lactancia: Aunque los niveles alcanzados en leche materna son muy bajos, no se recomienda su administración en mujeres lactantes.
- Uso pediátrico: Únicamente datos limitados son disponibles, sin embargo puede ser usado para el tratamiento de glucogenosis, para prevenir episodios de hipoglicemia
- Alteración de la función renal: a pesar de la insignificante excreción renal, voglibosa debe ser usado con precaución en pacientes con alteración de la función renal.
- Trastornos endocrinos y/o metabólicos: han ocurrido episodios de hipoglicemia en algunos pacientes, durante la terapia con voglibosa.

Reacciones adversas:

Tracto gastrointestinal:

- La mayoría de los efectos secundarios comunes, se observan en hasta un 25% de los pacientes, e incluyen: heces blandas o diarrea, flatulencia, hinchazón, dolor o malestar abdominal, distensión abdominal y náuseas. Estos efectos secundarios son causados principalmente por carbohidratos no absorbidos en el intestino. Con la continuación de la terapia y mejoría de los pacientes, estos efectos secundarios disminuyen gradualmente. Sin embargo con voglibosa, no se altera la velocidad de vaciado gástrico. Estos efectos secundarios, a pesar de que se ven más con otros agentes α G1, tales como acarbosa, muestran una incidencia ligeramente inferior con voglibosa.

- Voglibosa, junto con otros agentes α G1, han demostrado inducir neumatosis intestinal, en pocos casos. Esta es una condición rara, pero siempre se debe descartar en los pacientes diabéticos que están en tratamiento con la terapia α GI, quienes manifiesten síntomas gastrointestinales. El tracto gastrointestinal debe ser investigado a fondo en estos pacientes.

Hígado:

Hasta el 20 % de los pacientes tratados con voglibosa, muestran un incremento en las enzimas hepáticas. Un caso de hepatitis con colestitis severa, unido a hipersensibilidad a voglibosa, ha sido reportado.

Episodios metabólicos de hipoglucemia, son comunes en los pacientes que están en tratamiento con voglibosa.

Sistema nervioso central:

Vómito, náuseas y vértigo han sido reportados, 10 a 20 minutos después de la administración de voglibosa.

Esto ocurre principalmente en pacientes adultos mayores, en quienes las micro/macro angiopatías ya se han establecido. Incremento en las alteraciones circulatorias (micro o macro), resultan en la reducción reversible transitoria del volumen del fluido circulatorio, que pueden ser las responsables de este efecto adverso, el cual a su vez es mediado por un movimiento del fluido intra-vascular a gastrointestinal, causado por la presencia de oligosacáridos no digeridos.

Interacciones:

Voglibosa debe ser administrada con precaución, cuando es administrada concomitante con los siguientes medicamentos:

Medicamentos antidiabéticos e insulina:

Derivados de sulfonamida y sulfonilurea, derivados bigluconidos, preparaciones de insulina y agentes usados para mejorar la resistencia a la insulina.

La hiperglicemia se produce cuando se utiliza voglibosa en combinación con tales agentes, por lo que para evitar un posible riesgo de hipoglicemia, se debe comenzar con dosis más bajas y deben monitorearse hasta obtener la dosis óptima.

Voglibose se debe utilizar con precaución en su uso concomitante con medicamentos antidiabéticos y medicamentos que mejoran la acción hipoglicémica de los medicamentos antidiabéticos, como lo son los beta bloqueadores, salicilatos, Inhibidores de la MAO y los fibratos.

Del mismo modo, voglibosa debe utilizarse con precaución en su uso concomitante con medicamentos antidiabéticos y medicamentos que disminuyen la acción hipoglicémica de medicamentos antidiabéticos como la epinefrina, hormonas tiroideas y hormonas adrenocorticales.

Dosificación y Grupo Etario:

Voglibose se administra por vía oral en una dosis única de 0,2 mg, tres veces al día o justo antes de cada comida. Voglibosa se puede administrar junto con una dieta, o dieta más una sulfonilurea. En caso de efecto insuficiente, la dosis única puede ser aumentada hasta 0,3 mg, bajo estrecha observación del curso de la enfermedad.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allega la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar información poscomercialización actualizada y analizada de los países donde actualmente se esta comercializado el producto de la referencia.

B) PRODUCTOS BIOLÓGICOS / BIOTECNOLÓGICOS

3.1.1.3. KANUMA 2 mg/mL CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN

Expediente : 20109797
 Radicado : 2016067653
 Fecha : 20/05/2016
 Interesado : Alexion Pharma Colombia S.A.S.
 Fabricante : Patheon Italia S.p.A.

Composición: Cada mL de concentrado contiene 2 mg de sebelipasa alfa

Forma farmacéutica: Concentrado para solución para infusión

Indicaciones: Kanuma está indicado para la terapia de sustitución enzimática (TSE) a largo plazo en pacientes de todas las edades con deficiencia de lipasa ácida lisosomal (LAL).

Contraindicaciones: Hipersensibilidad potencialmente mortal (reacción anafiláctica) al principio activo cuando son infructuosos los intentos de reexposición, al huevo o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y Advertencias:

Reacciones de hipersensibilidad, incluida la anafilaxia:

Se han observado reacciones de hipersensibilidad, incluida la anafilaxia, en pacientes tratados con sebelipasa alfa. Por consiguiente, debe estar inmediatamente disponible

Los datos de la tabla 1 describen las reacciones adversas descritas en lactantes tratados con KANUMA en ensayos clínicos en dosis de hasta 3 mg/kg a la semana. Los datos de la tabla 2 describen las reacciones adversas descritas en niños y adultos

tratados con sebelipasa alfa en ensayos clínicos en dosis de 1 mg/kg una vez cada dos semanas.

Las reacciones adversas se enumeran por grupo o sistema y frecuencia. Las frecuencias se definen de acuerdo con la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10.000$) y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se presentan por orden decreciente de gravedad dentro de cada grupo de frecuencia.

Tabla 1: Reacciones adversas observadas en lactantes^c tratados con KANUMA

Clasificación de órganos del sistema de MedDRA	Frecuencia ^a	Término preferente del MedDRA
Trastornos del sistema inmunológico	Muy frecuentes	Edema palpebral
Trastornos psiquiátricos	Muy frecuentes	Agitación ^b , irritabilidad ^b
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Hipotonía
Trastornos cardíacos	Muy frecuentes	Taquicardia ^b
Trastornos vasculares	Muy frecuentes	Hipertensión, palidez ^b
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes	Dificultad respiratoria, sibilancia, tos, rinitis, congestión nasal, estornudos
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Diarrea, enfermedad por reflujo gastroesofágico, arcadas, vómitos ^b
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Urticaria ^b , erupción ^b , eczema ^b , prurito, erupción maculopapular
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Escalofrío, hipertermia, pirexia ^b , edema
Exploraciones complementarias	Muy frecuentes	Temperatura corporal elevada, saturación de oxígeno disminuida, presión arterial aumentada, frecuencia cardíaca aumentada, frecuencia respiratoria aumentada

^a Muy frecuentes = descritas en ≥ 1 paciente tratado con KANUMA

^a Describas en ≥ 2 pacientes tratados con KANUMA

^c Edad en el momento de la primera dosis: de 1 a 6 meses

Tabla 2: Reacciones adversas observadas en niños y adultos^d tratados con KANUMA

Clasificación de órganos del sistema de MedDRA	Frecuencia ^a	Término preferente del MedDRA
Infecciones e infestaciones	Frecuentes	Infección de las vías urinarias
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuentes	Reacción anafiláctica, edema palpebral

Trastornos del metabolismo y la nutrición	Frecuentes	Hipercolesterolemia transitoria, hipertrigliceridemia transitoria
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Ansiedad ^c , insomnio
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Mareo
Trastornos cardíacos	Frecuentes	Taquicardia
Trastornos vasculares	Frecuentes	Hiperemia ^e , hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Edema laríngeo ^e , disnea ^{b,c,e} ,
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Diarrea ^{b,e} , dolor abdominal ^{b,e} , distensión abdominal, náuseas ^{b,e}
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Urticaria, erupción ^{c,e} (incluidos la erupción papulosa y pruriginosa), prurito ^e , eczema ^e
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Frecuentes	Menorragia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Escalofrío, molestias en el pecho ^{c,e} , edema, fatiga, induración en el lugar de la infusión, pirexia
Exploraciones complementarias	Frecuentes	Aumento de la temperatura corporal ^{b,c}
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Frecuentes	Reacciones relacionadas con la infusión ^c

^a Frecuentes = descritas en ≥ 1 paciente tratado con KANUMA

^b Descri tas con igual frecuencia en pacientes tratados con KANUMA o placebo o más a menudo en pacientes tratados con placebo durante el periodo de doble ciego de LAL-CL02

^c Reportadas como parte de una reacción adversa en un único paciente tratado con KANUMA en LAL-CL02

^d Edad en el momento de la primera dosis: de 4 a 58 años

^e Reportadas en ≥ 2 pacientes tratados con KANUMA

Descripción de reacciones adversas seleccionadas:

Hipersensibilidad:

Tres de los 106 (3 %) pacientes, incluido 1 de 14 (7 %) lactantes y 2 de 92 (2 %) niños y adultos, tratados con KANUMA en ensayos clínicos presentaron signos y síntomas como consecuencia de la anafilaxia. La anafilaxia se produjo durante la infusión incluso hasta 1 año después del inicio del tratamiento.

En los ensayos clínicos, 21 de los 106 (20 %) pacientes tratados con KANUMA, incluidos 9 de los 14 (64 %) lactantes y 12 de los 92 (13 %) niños y adultos, presentaron signos y síntomas como consecuencia de una reacción de hipersensibilidad o que pudieran estar relacionados con la misma. Entre los signos y síntomas señalados en dos o más pacientes se incluyen dolor abdominal, agitación, escalofrío, diarrea, eczema, hipertensión, irritabilidad, edema laríngeo, náuseas, edema, palidez, prurito,

pirexia/temperatura corporal aumentada, erupción, taquicardia, urticaria y vómitos. La mayoría de las reacciones se produjeron durante la infusión o en las 4 horas posteriores.

Hiperlipidemia transitoria:

Compatible con su mecanismo de acción conocido, se han observado aumentos asintomáticos del colesterol circulante y los triglicéridos tras el inicio del tratamiento. Estos aumentos se han producido normalmente durante las 2-4 primeras semanas y han mejorado durante las 8 semanas siguientes de tratamiento.

Inmunogenia:

Los pacientes han desarrollado anticuerpos antifármaco (AAF) contra la sebelipasa alfa. De acuerdo con los datos limitados de los que se dispone en la actualidad, parece que los AAF se desarrollan con mayor frecuencia en lactantes.

En LAL CL03, 4 de los 7 lactantes evaluables (57 %) desarrollaron AAF durante el tratamiento con KANUMA. En el momento de la positividad inicial de AAF, 3 pacientes estaban recibiendo una dosis de 1 mg/kg una vez a la semana y 1 paciente estaba recibiendo una dosis de 3 mg/kg una vez a la semana. La mayoría de los pacientes que desarrollaron AAF lo hicieron durante los 2 primeros meses de exposición. Los valores cuantitativos de AAF disminuyeron hasta niveles indetectables durante el tratamiento continuado en 3 de los 4 pacientes. Dos pacientes dieron positivo en anticuerpos que inhiben la actividad enzimática in vitro y la captación celular de la enzima. En un estudio aparte con lactantes, uno de cinco pacientes evaluables desarrollaron anticuerpos que inhiben la actividad enzimática in vitro y la captación celular de la enzima.

En LAL CL02, 5 de los 35 niños y adultos evaluables (14 %) a los que se administraron KANUMA durante el periodo doble ciego de 20 semanas del estudio desarrollaron AAF. Todos los pacientes recibieron 1 mg/kg una vez cada dos semanas. Aquellos pacientes que desarrollaron AAF lo hicieron durante los 3 primeros meses de exposición. Los valores cuantitativos de AAF disminuyeron hasta niveles indetectables durante el tratamiento continuado en todos los pacientes. Dos pacientes dieron positivo en un único punto cronológico. Ningún paciente desarrolló anticuerpos que inhibiesen la actividad enzimática in vitro y un paciente desarrolló anticuerpos que inhibieron la captación celular de la enzima in vitro.

No se ha determinado completamente la relación entre el desarrollo de AAF ante la sebelipasa alfa y las reducciones del efecto del tratamiento o la aparición de reacciones adversas.

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacciones. Debido a que es una proteína humana recombinante, es poco probable que se produzcan interacciones farmacológicas entre la sebelipasa alfa y el sistema del citocromo P450 u otros tipos de interacciones farmacológicas.

Dosificación y Grupo Etario:

Posología:

Es importante que se inicie el tratamiento lo antes posible tras el diagnóstico de deficiencia de LAL.

Lactantes (< 6 meses de edad):

La dosis inicial recomendada en lactantes (< 6 meses de edad) que presentan deficiencia de LAL de progresión rápida es de 1 mg/kg administrada una vez a la semana mediante una infusión intravenosa. Se debe considerar el aumento progresivo de la dosis hasta 3 mg/kg una vez a la semana en función de la respuesta clínica.

Niños y adultos:

La dosis recomendada en niños y adultos que no han presentado deficiencia de LAL de progresión rápida antes de los 6 meses de edad es de 1 mg/kg administrada una vez cada dos semanas mediante una infusión intravenosa.

Poblaciones especiales:

Insuficiencia renal o hepática

No se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal o hepática, de acuerdo a los conocimientos actuales sobre la farmacocinética y la farmacodinamia de la sebelipasa alfa.

Población pediátrica:

La administración de Kanuma a lactantes con insuficiencia multiorgánica confirmada debe quedar a la discreción del médico encargado del tratamiento.

Pacientes con sobrepeso:

No se ha evaluado exhaustivamente la seguridad y la eficacia de Kanuma en pacientes con sobrepeso, por lo que en estos momentos no se puede recomendar ninguna pauta posológica para estos pacientes.

Población de edad avanzada (≥ 65 años):

No se han evaluado la seguridad ni la eficacia de Kanuma en pacientes mayores de 65 años y tampoco se puede hacer una recomendación posológica alternativa para estos pacientes.

Vía de Administración: Intravenosa

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Información para prescribir versión 1.0
- Inserto versión 1.0

CONCEPTO: la sala considera que el interesado debe dar respuesta a los siguientes puntos:

- **Allegar caracterización fisicoquímica y biológica completa para el producto de la referencia y el proceso de fabricación**
- **Evolución clínica actualizada, incluyendo calidad de vida, de los infantes sobrevivientes que fueron incluidos en el estudio clínico LAL-CLO3**
- **Explicar cuál es el impacto de la reducción en los parámetros lipídicos en cuanto a las manifestaciones clínicas de la enfermedad, incluyendo, signos síntomas, cambios estructurales hepáticos y progresión de la enfermedad.**
- **Allegar estudios de inmunogenicidad**

3.1.1.4. PRALUENT®

Expediente : 20097020
 Radicado : 2015105467/2015067663
 Fecha : 20/05/2016
 Interesado : Sanofi aventis de Colombia S.A.
 Fabricante : Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Composición:

Cada lapicero prellenado (LPL) de 1 mL para un solo uso contiene 75 mg o 150 mg de alirocumab.

Cada jeringa prellenada (JPL) de 1 mL para un solo uso contiene 75 mg o 150 mg de alirocumab.

Forma farmacéutica: Solución para Inyección

Indicaciones:

Praluent® está indicado como terapia complementaria a la dieta en pacientes adultos con:

- Hipercolesterolemia familiar heterozigota.
- Enfermedad cardiovascular aterosclerótica Manifiesta (ECVAS Manifiesta)

Quienes se encuentran en tratamiento con las dosis máximas toleradas de estatinas (como monoterapia o en combinación con otras terapias modificadoras de lípidos) y que no han alcanzado las metas de colesterol LDL, o son intolerantes a las estatinas o para quienes las estatinas están contraindicadas.

*Síndrome coronario agudo, infarto de miocardio, angina estable o inestable, accidente cerebrovascular isquémico, revascularización coronaria u otra revascularización arterial.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a Alirocumab o a cualquiera de los excipientes

Para contraindicaciones relacionadas con el uso concomitante de estatinas u otra terapia modificadora de lípidos (TML), consulte su respectiva información prescriptiva vigente.

Precauciones y Advertencias:

Precauciones:

Se han reportado reacciones alérgicas generales, incluyendo prurito, así como reacciones alérgicas raras y a veces serias, como hipersensibilidad, eczema numular, urticaria y vasculitis por hipersensibilidad en estudios clínicos. Si se presentan signos o síntomas de reacciones alérgicas serias, se debe discontinuar el tratamiento con Praluent® e iniciar el tratamiento sintomático apropiado.

Reacciones adversas:

La siguiente clasificación de frecuencia del CIOMS es utilizada:

Muy frecuente $\geq 10\%$; Frecuente ≥ 1 y $< 10\%$; Poco Frecuente $\geq 0,1$ y $< 1\%$;

Rara $\geq 0,01$ y $< 0,1\%$; Muy rara $< 0,01\%$; No conocida (la frecuencia no puede estimarse por los datos disponibles).

Los datos de seguridad descritos a continuación reflejan la exposición de 3340 pacientes (3451 pacientes-año de exposición), la mayoría con riesgo cardiovascular alto o muy alto a Alirocumab, tratados con Alirocumab a una dosis de 75 o 150 mg, administrada por vía subcutánea una vez cada 2 semanas (C/2Sem), para una duración

de tratamiento de hasta 18 meses (incluyendo 2408 pacientes expuestos a Alirocumab durante al menos 52 semanas y 639 pacientes expuestos al Alirocumab durante al menos 76 semanas).

Los datos de seguridad se basan en los resultados consolidados de nueve estudios controlados con placebo (cuatro estudios de fase 2 y cinco de fase 3, todos en pacientes en tratamiento de base con estatinas) y cinco estudios de fase 3 controlados con ezetimibe (tres estudios en pacientes en tratamiento de base con estatinas).

Las reacciones adversas más frecuentes (≥ 1 % de los pacientes tratados con Praluent®) fueron reacciones locales en el sitio de la inyección, síntomas de influenza y prurito.

Las reacciones adversas más frecuentes que llevaron a la discontinuación del tratamiento en pacientes tratados con Praluent® fueron reacciones locales en el sitio de la inyección.

No se observó ninguna diferencia en el perfil de seguridad entre las dos dosis de Praluent® (75 mg C/2Sem y 150 mg C/2Sem) utilizadas en el programa de estudios fase 3.

En estudios controlados, 1158 pacientes (34,7%) tratados con Praluent® tenían ≥ 65 años de edad y 241 pacientes (7,2%) tratados con Praluent® tenían ≥ 75 años de edad. No hubo diferencias significativas observadas en la seguridad y eficacia con el aumento de la edad.

Clasificación por sistemas	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Raro	Muy raro
Trastornos del sistema inmunológico				Hipersensibilidad Vasculitis por hipersensibilidad	
Infecciones e infestaciones		Influenza			
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Reacciones en la zona de inyección*			
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Prurito		Urticaria Eczema numular	

* Incluyendo eritema/enrojecimiento, edema, dolor, hematoma

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas:

Reacciones locales en el sitio de la inyección:

Las reacciones locales en el sitio de la inyección, incluyendo eritema/enrojecimiento, edema, dolor y hematoma, se reportaron en el 6,1% de los pacientes tratados con

alirocumab vs. 4,1% en el grupo de control. La mayoría de las reacciones en el sitio de la inyección fueron transitorias y de intensidad leve. La tasa de discontinuación debido a las reacciones locales en el sitio de la inyección fue comparable entre los dos grupos (0,2% para alirocumab vs. 0,3% para el control).

Reacciones alérgicas generales:

Las reacciones alérgicas generales se reportaron con más frecuencia en el grupo de alirocumab que en el grupo control, principalmente debido a una diferencia en la incidencia del prurito. Los casos observados de prurito fueron típicamente leves y transitorios. Además, se han reportado reacciones alérgicas raras y a veces serias, como hipersensibilidad, eczema numular, urticaria y vasculitis por hipersensibilidad en los estudios clínicos controlados.

Valores de LDL-C <25 mg/dL:

En los datos consolidados de estudios controlados, 796 de 3340 pacientes (23,8%) tratados con Praluent® presentaron dos valores consecutivos de LDL-C < 25 mg/dL, incluyendo 288 pacientes (8,6%) con dos valores consecutivos de LDL-C < 15 mg/dL. Estos ocurrieron en su mayoría cuando se iniciaron y mantuvieron en tratamiento con Praluent®150 mg C/2Sem, independientemente del valor basal de LDL-C o de la respuesta al tratamiento.

No se identificó ninguna señal de seguridad específica relacionada con estos valores de LDL-C.

Eventos cardiovasculares (CV):

En el análisis de los datos consolidados de estudios fase 3, los eventos CV emergentes del tratamiento confirmados por adjudicación, (muerte por cardiopatía coronaria (MCC), infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico, angina inestable que necesitó hospitalización, hospitalización por insuficiencia cardíaca congestiva y revascularización), se reportaron en 110 (3,5%) pacientes en el grupo de alirocumab y 53 (3,0%) pacientes en el grupo de control (placebo o control activo) con HR = 1,08 (IC 95%, 0,78 a 1,50).

Un estudio de evalúa el impacto de alirocumab sobre los desenlaces cardiovasculares está en curso, su criterio de evaluación primario está compuesto por eventos adversos cardiovasculares mayores adjudicados, es decir, muerte por enfermedad coronaria, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico y angina inestable que necesita hospitalización).

En un análisis interino post hoc del estudio LONG TERM, se observó una menor incidencia de eventos cardiovasculares mayores confirmados por adjudicación en el brazo de alirocumab en comparación con el grupo de placebo: 22 de 1550 pacientes (1,4%) en el brazo de alirocumab y 24 de 788 pacientes (3,0%) en el grupo de placebo; HR=0,46 (IC 95%, 0,26 a 0,82).

En un análisis pre-especificado de los datos consolidados de los estudios de fase 3, se reportaron eventos cardiovasculares mayores confirmados por adjudicación en 52 de 3182 pacientes (1,6%) en el grupo de alirocumab y 33 de 1792 pacientes (1,8%) en el grupo de control (placebo o control activo); HR=0,81 (IC 95%, 0,52 a 1,25).

Mortalidad por todas las causas:

La mortalidad por todas las causas en los estudios de fase 3 fue de 0,6% (20 de 3182 pacientes) en el grupo de alirocumab y 0,9% (17 de 1792 pacientes) en el grupo de control. Las causas primarias de la muerte en la mayoría de estos pacientes fueron eventos CV.

Inmunogenicidad/Anticuerpos anti-medicamentos (ADA):

Al igual que todas las proteínas terapéuticas, Alirocumab tiene un potencial inmunogénico. En los estudios de fase 3, el 4,8% de los pacientes tratados con alirocumab tuvieron una reacción emergente al tratamiento consistente en la producción de Anticuerpos Anti Droga (AAD) en comparación con el 0,6% en el grupo de control (placebo o ezetimibe). La mayoría de estos pacientes presentaron títulos bajos y transitorios de AAD sin actividad neutralizante. En comparación con los pacientes que tenían resultado negativo para AAD, los pacientes con resultado positivo para AAD, no mostraron ninguna diferencia en la exposición a alirocumab, en relación con la eficacia o seguridad, excepto por una tasa mayor de reacciones en el sitio de la inyección. Solo el 1,2% de los pacientes mostraron anticuerpos neutralizantes (AcN), todos ellos en el grupo de alirocumab. La mayoría de estos pacientes tenía solo una muestra neutralizante positiva. Solo 10 pacientes (0,3%) tenían dos o más muestras positivas para AcN. Los datos de estos pacientes no sugieren una correlación entre la presencia de AcN y la eficacia o seguridad en la reducción de LDL-C.

Los datos de inmunogenicidad son altamente dependientes de la sensibilidad y especificidad del ensayo, así como de otros factores. Además, la incidencia observada de positividad de anticuerpos en un estudio puede estar influenciada por varios factores, incluyendo manejo de muestras, programa de colección de muestras, medicaciones concomitantes y enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos AAD con la incidencia de ADD contra otros productos puede ser engañosa.

Interacciones:

Efectos de alirocumab sobre otros medicamentos:

Ya que el alirocumab es un producto biológico, no están previstos efectos farmacocinéticos de alirocumab sobre otros medicamentos.

En los estudios clínicos donde se administró alirocumab en combinación con atorvastatina o rosuvastatina, no se observaron cambios relevantes en las concentraciones de estatinas aun con la administración repetida, lo que indica que las enzimas del citocromo P450 (principalmente CYP3A4 y CYP2C9) y proteínas transportadoras, como la glicoproteína P (gp-P) y Polipeptido Transportador de Aniones Organicos (PTAO) no se afectaron por alirocumab.

Efectos de otros medicamentos sobre el alirocumab:

Las estatinas y otras terapias modificadoras de lípidos son conocidas por aumentar la producción de PCSK9, la proteína específica que inhibe el alirocumab. Debido a que un componente de la depuración de alirocumab es mediado por el objetivo terapéutico, una elevación del objetivo terapéutico podría llevar a la reducción de la exposición al alirocumab. Sin embargo, este efecto no afecta a la duración de la eficacia cuando alirocumab se administra cada dos semanas.

Dosificación y Grupo Etario:

Dosis y administracion

General:

La dosis recomendada de Praluent® es de 75 mg o 150 mg administrada por vía subcutánea una vez cada 2 semanas (C/2Sem). (Consulte la Sección 15.2 para el promedio de reducción del LDL-C logrado con la dosis de 75 mg y 150 mg en los estudios clínicos controlados).

La selección de la dosis debe basarse en las características individuales de cada paciente y en la meta de la terapia. La dosis puede ajustarse según la respuesta al tratamiento. Se pueden analizar los niveles de lípidos después de 4 semanas de tratamiento, momento en el cual se logra generalmente la reducción máxima de LDL-C. Si no se administra alguna de las dosis, el paciente debe administrar la inyección lo antes posible y después de eso continuar el tratamiento dos semanas contados a partir del día que fue olvidada la dosis.

Poblaciones especiales:

Pacientes pediátricos:

No se ha establecido la seguridad y la eficacia en pacientes pediátricos.

Ancianos:

No se necesita ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia hepática:

No se necesita ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No hay datos disponibles sobre pacientes con insuficiencia hepática grave.

Insuficiencia renal:

No se necesita ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No hay datos disponibles sobre pacientes con insuficiencia renal severa.

Peso Corporal:

No se requiere ajustar la dosis de acuerdo al peso corporal.

Administración:

Praluent® se administra como una inyección subcutánea en el muslo, el abdomen o la parte superior del brazo, con un lapicero prellenado (LPL) de un solo uso o jeringa prellenada (JPL) de un solo uso.

Se recomienda alternar el sitio de la inyección cada vez que aplique una inyección.

Praluent® no debe inyectarse en áreas de la piel donde haya enfermedad cutánea activa o lesiones esionadas tales como quemaduras, erupciones, inflamación o infecciones cutáneas.

No coadministrar Praluent® con otros medicamentos inyectables en el mismo sitio de la inyección.

Vía de Administración: Inyección 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. 2016003480 generado por concepto del Acta No. 03 de 2016, numeral 3.1.1.4., para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Declaración como nueva entidad química según lo establecido en el Decreto 2085 de 2002
- Protección de datos no divulgados
- Inserto CCDS V1 LRC 05 de noviembre de 2014
- Información para prescribir radicado bajo No. 2016067663
- Información para el paciente e Instructivo de uso radicado bajo No. 2016067663

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 03 de 2016, numeral 3.1.1.4., 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 lapicero prellenado (LPL) de 1 mL para un solo uso contiene 75 mg o 150 mg de alirocumab.

Cada jeringa prellenada (JPL) de 1 mL para un solo uso contiene 75 mg o 150 mg de alirocumab.

Forma farmacéutica: Solución para Inyección

Indicaciones:

Praluent® está indicado como terapia complementaria a la dieta en pacientes adultos con:

- **Hipercolesterolemia familiar heterocigota.**
- **Enfermedad cardiovascular aterosclerótica Manifiesta (ECVAS Manifiesta)**

Quienes se encuentran en tratamiento con las dosis máximas toleradas de estatinas (como monoterapia o en combinación con otras terapias modificadoras de lípidos) y que no han alcanzado las metas de colesterol LDL, o son intolerantes a las estatinas o para quienes las estatinas están contraindicadas.

***Síndrome coronario agudo, infarto de miocardio, angina estable o inestable, accidente cerebrovascular isquémico, revascularización coronaria u otra revascularización arterial.**

Contraindicaciones:

- **Hipersensibilidad a Alirocumab o a cualquiera de los excipientes**

Para contraindicaciones relacionadas con el uso concomitante de estatinas u otra terapia modificadora de lípidos (TML), consulte su respectiva información prescriptiva vigente.

Precauciones y Advertencias:

Precauciones:

Se han reportado reacciones alérgicas generales, incluyendo prurito, así como reacciones alérgicas raras y a veces serias, como hipersensibilidad, eczema numular, urticaria y vasculitis por hipersensibilidad en estudios clínicos. Si se presentan signos o síntomas de reacciones alérgicas serias, se debe

descontinuar el tratamiento con Praluent® e iniciar el tratamiento sintomático apropiado.

Reacciones adversas:

La siguiente clasificación de frecuencia del CIOMS es utilizada:

Muy frecuente $\geq 10\%$; Frecuente ≥ 1 y $< 10\%$; Poco Frecuente $\geq 0,1$ y $< 1\%$;

Rara $\geq 0,01$ y $< 0,1\%$; Muy rara $< 0,01\%$; No conocida (la frecuencia no puede estimarse por los datos disponibles).

Los datos de seguridad descritos a continuación reflejan la exposición de 3340 pacientes (3451 pacientes-año de exposición), la mayoría con riesgo cardiovascular alto o muy alto a Alirocumab, tratados con Alirocumab a una dosis de 75 o 150 mg, administrada por vía subcutánea una vez cada 2 semanas (C/2Sem), para una duración de tratamiento de hasta 18 meses (incluyendo 2408 pacientes expuestos a Alirocumab durante al menos 52 semanas y 639 pacientes expuestos al Alirocumab durante al menos 76 semanas).

Los datos de seguridad se basan en los resultados consolidados de nueve estudios controlados con placebo (cuatro estudios de fase 2 y cinco de fase 3, todos en pacientes en tratamiento de base con estatinas) y cinco estudios de fase 3 controlados con ezetimibe (tres estudios en pacientes en tratamiento de base con estatinas).

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 1\%$ de los pacientes tratados con Praluent®) fueron reacciones locales en el sitio de la inyección, síntomas de influenza y prurito.

Las reacciones adversas más frecuentes que llevaron a la discontinuación del tratamiento en pacientes tratados con Praluent® fueron reacciones locales en el sitio de la inyección.

No se observó ninguna diferencia en el perfil de seguridad entre las dos dosis de Praluent® (75 mg C/2Sem y 150 mg C/2Sem) utilizadas en el programa de estudios fase 3.

En estudios controlados, 1158 pacientes (34,7%) tratados con Praluent® tenían ≥ 65 años de edad y 241 pacientes (7,2%) tratados con Praluent® tenían ≥ 75 años de edad. No hubo diferencias significativas observadas en la seguridad y eficacia con el aumento de la edad.

Clasificación por sistemas	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Raro	Muy raro
Trastornos del sistema inmunológico				Hipersensibilidad ad Vasculitis por hipersensibilidad ad	

Infecciones e infestaciones		Influenza			
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Reacciones en la zona de inyección*			
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Prurito		Urticaria Eczema numular	

* Incluyendo eritema/enrojecimiento, edema, dolor, hematoma

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas:

Reacciones locales en el sitio de la inyección:

Las reacciones locales en el sitio de la inyección, incluyendo eritema/enrojecimiento, edema, dolor y hematoma, se reportaron en el 6,1% de los pacientes tratados con alirocumab vs. 4,1% en el grupo de control. La mayoría de las reacciones en el sitio de la inyección fueron transitorias y de intensidad leve. La tasa de discontinuación debido a las reacciones locales en el sitio de la inyección fue comparable entre los dos grupos (0,2% para alirocumab vs. 0,3% para el control).

Reacciones alérgicas generales:

Las reacciones alérgicas generales se reportaron con más frecuencia en el grupo de alirocumab que en el grupo control, principalmente debido a una diferencia en la incidencia del prurito. Los casos observados de prurito fueron típicamente leves y transitorios. Además, se han reportado reacciones alérgicas raras y a veces serias, como hipersensibilidad, eczema numular, urticaria y vasculitis por hipersensibilidad en los estudios clínicos controlados.

Valores de LDL-C <25 mg/dL:

En los datos consolidados de estudios controlados, 796 de 3340 pacientes (23,8%) tratados con Praluent® presentaron dos valores consecutivos de LDL-C < 25 mg/dL, incluyendo 288 pacientes (8,6%) con dos valores consecutivos de LDL-C < 15 mg/dL. Estos ocurrieron en su mayoría cuando se iniciaron y mantuvieron en tratamiento con Praluent®150 mg C/2Sem, independientemente del valor basal de LDL-C o de la respuesta al tratamiento.

No se identificó ninguna señal de seguridad específica relacionada con estos valores de LDL-C.

Eventos cardiovasculares (CV):

En el análisis de los datos consolidados de estudios fase 3, los eventos CV emergentes del tratamiento confirmados por adjudicación, (muerte por cardiopatía coronaria (MCC), infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico, angina inestable que necesitó hospitalización, hospitalización por insuficiencia cardíaca congestiva y revascularización), se reportaron en 110 (3,5%) pacientes en el grupo de alirocumab y 53 (3,0%) pacientes en el grupo de control (placebo o control activo) con HR = 1,08 (IC 95%, 0,78 a 1,50).

Un estudio de evalúa el impacto de alirocumab sobre los desenlaces cardiovasculares está en curso, su criterio de evaluación primario está compuesto por eventos adversos cardiovasculares mayores adjudicados, es decir, muerte por enfermedad coronaria, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico y angina inestable que necesita hospitalización).

En un análisis interino post hoc del estudio LONG TERM, se observó una menor incidencia de eventos cardiovasculares mayores confirmados por adjudicación en el brazo de alirocumab en comparación con el grupo de placebo: 22 de 1550 pacientes (1,4%) en el brazo de alirocumab y 24 de 788 pacientes (3,0%) en el grupo de placebo; HR=0,46 (IC 95%, 0,26 a 0,82).

En un análisis pre-especificado de los datos consolidados de los estudios de fase 3, se reportaron eventos cardiovasculares mayores confirmados por adjudicación en 52 de 3182 pacientes (1,6%) en el grupo de alirocumab y 33 de 1792 pacientes (1,8%) en el grupo de control (placebo o control activo); HR=0,81 (IC 95%, 0,52 a 1,25).

Mortalidad por todas las causas:

La mortalidad por todas las causas en los estudios de fase 3 fue de 0,6% (20 de 3182 pacientes) en el grupo de alirocumab y 0,9% (17 de 1792 pacientes) en el grupo de control. Las causas primarias de la muerte en la mayoría de estos pacientes fueron eventos CV.

Inmunogenicidad/Anticuerpos anti-medicamentos (ADA):

Al igual que todas las proteínas terapéuticas, Alirocumab tiene un potencial inmunogénico. En los estudios de fase 3, el 4,8% de los pacientes tratados con alirocumab tuvieron una reacción emergente al tratamiento consistente en la producción de Anticuerpos Anti Droga (AAD) en comparación con el 0,6% en el grupo de control (placebo o ezetimibe). La mayoría de estos pacientes presentaron títulos bajos y transitorios de AAD sin actividad neutralizante. En comparación con los pacientes que tenían resultado negativo para AAD, los pacientes con resultado positivo para AAD, no mostraron ninguna diferencia en la exposición a alirocumab, en relación con la eficacia o seguridad, excepto por una tasa mayor de reacciones en el sitio de la inyección. Solo el 1,2% de los pacientes mostraron anticuerpos neutralizantes (AcN), todos ellos en el grupo de

alirocumab. La mayoría de estos pacientes tenía solo una muestra neutralizante positiva. Solo 10 pacientes (0,3%) tenían dos o más muestras positivas para AcN. Los datos de estos pacientes no sugieren una correlación entre la presencia de AcN y la eficacia o seguridad en la reducción de LDL-C.

Los datos de inmunogenicidad son altamente dependientes de la sensibilidad y especificidad del ensayo, así como de otros factores. Además, la incidencia observada de positividad de anticuerpos en un estudio puede estar influenciada por varios factores, incluyendo manejo de muestras, programa de colección de muestras, medicaciones concomitantes y enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos AAD con la incidencia de ADD contra otros productos puede ser engañosa.

Interacciones:

Efectos de alirocumab sobre otros medicamentos:

Ya que el alirocumab es un producto biológico, no están previstos efectos farmacocinéticos de alirocumab sobre otros medicamentos.

En los estudios clínicos donde se administró alirocumab en combinación con atorvastatina o rosuvastatina, no se observaron cambios relevantes en las concentraciones de estatinas aun con la administración repetida, lo que indica que las enzimas del citocromo P450 (principalmente CYP3A4 y CYP2C9) y proteínas transportadoras, como la glicoproteína P (gp-P) y Polipeptido Transportador de Aniones Organicos (PTAO) no se afectaron por alirocumab.

Efectos de otros medicamentos sobre el alirocumab:

Las estatinas y otras terapias modificadoras de lípidos son conocidas por aumentar la producción de PCSK9, la proteína específica que inhibe el alirocumab. Debido a que un componente de la depuración de alirocumab es mediado por el objetivo terapéutico, una elevación del objetivo terapéutico podría llevar a la reducción de la exposición al alirocumab. Sin embargo, este efecto no afecta a la duración de la eficacia cuando alirocumab se administra cada dos semanas.

Dosificación y Grupo Etario:

Dosis y administracion

General:

La dosis recomendada de Praluent® es de 75 mg o 150 mg administrada por vía subcutánea una vez cada 2 semanas (C/2Sem). (Consulte la Sección 15.2 para el promedio de reducción del LDL-C logrado con la dosis de 75 mg y 150 mg en los estudios clínicos controlados).

La selección de la dosis debe basarse en las características individuales de cada paciente y en la meta de la terapia. La dosis puede ajustarse según la respuesta al tratamiento. Se pueden analizar los niveles de lípidos después de 4 semanas de tratamiento, momento en el cual se logra generalmente la reducción máxima de LDL-C.

Si no se administra alguna de las dosis, el paciente debe administrar la inyección lo antes posible y después de eso continuar el tratamiento dos semanas contados a partir del día que fue olvidada la dosis.

Poblaciones especiales:

Pacientes pediátricos:

No se ha establecido la seguridad y la eficacia en pacientes pediátricos.

Ancianos:

No se necesita ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia hepática:

No se necesita ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No hay datos disponibles sobre pacientes con insuficiencia hepática grave.

Insuficiencia renal:

No se necesita ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No hay datos disponibles sobre pacientes con insuficiencia renal severa.

Peso Corporal:

No se requiere ajustar la dosis de acuerdo al peso corporal.

Administración:

Praluent® se administra como una inyección subcutánea en el muslo, el abdomen o la parte superior del brazo, con un lapicero prellenado (LPL) de un solo uso o jeringa prellenada (JPL) de un solo uso.

Se recomienda alternar el sitio de la inyección cada vez que aplique una inyección.

Praluent® no debe inyectarse en áreas de la piel donde haya enfermedad cutánea activa o lesiones esionadas tales como quemaduras, erupciones, inflamación o infecciones cutáneas.

No coadministrar Praluent® con otros medicamentos inyectables en el mismo sitio de la inyección.

Vía de Administración: Inyección subcutánea

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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 elotuzumab 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 N° 2004009455 del 28 de mayo de 2004.

3.1.1.5. NUCALA (MEPOLIZUMAB) 100 mg POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 20109771
 Radicado : 2016067427
 Fecha : 20/05/2016
 Interesado : Glaxosmithkline Colombia S.A.
 Fabricante : Glaxosmithkline Manufacturing S.P.A

Composición: Cada mL contiene de 100 mg de mepolizumab

Forma farmacéutica: Polvo para solución

Indicaciones: Nucala está indicado como un tratamiento de mantenimiento de adición para asma eosinofílica grave en pacientes mayores de 18 años.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a Mepolizumab o cualquiera de los excipientes.

Precauciones y Advertencias:

Nucala no debe usarse para tratarlas exacerbaciones del asma aguda.

Los eventos adversos o las exacerbaciones relacionados con asma pueden ocurrir durante el tratamiento con NUCALA. Se debe indicar a los pacientes que busquen atención médica si el asma no se controla o empeora después de iniciar el tratamiento con Nucala.

La discontinuación abrupta de los corticoesteroides después de iniciar el tratamiento con Nucala no se recomienda. Las reducciones en las dosis de corticoesteroides, si se requieren, deben ser graduales y realizarse bajo la supervisión de un médico.

Hipersensibilidad y Reacciones de Administración:

Las reacciones sistémicas agudas y retrasadas, lo que incluye reacciones de hipersensibilidad (p. ej., urticaria, angioedema, exantema, broncoespasmo, hipotensión) han ocurrido después de la administración de Nucala. Estas reacciones por lo general ocurren en un lapso de horas de la administración, pero en algunos casos tienen un inicio retrasado (es decir, días).

Infecciones parasitarias:

Los eosinófilos pueden participar en la respuesta inmunológica a algunas infecciones por helmintos. Los pacientes con infecciones preexistentes por helmintos se excluyeron de participar en el programa clínico. Los pacientes con infecciones preexistentes por helmintos deben tratarse por la infección antes del tratamiento con Mepolizumab. Si los pacientes se infectan mientras reciben tratamiento con Mepolizumab y no responden al tratamiento contra helmintos, debe considerarse la discontinuación temporal de Nucala.

Reacciones adversas:

La seguridad de Nucala se estudió en un programa de desarrollo clínico en el asma eosinofílica grave, que incluyó tres estudios con asignación al azar, controlados con placebo, multicéntricos (n=1327). Los sujetos recibieron ya sea Mepolizumab o placebo por vía subcutánea (SC) o intravenosa (IV) durante los estudios clínicos de 24 a 52 semanas de duración. Las reacciones adversas relacionadas con Nucala 100 mg administrado por vía subcutánea (n=263) se presentan en la tabla que aparece más adelante.

La frecuencia de reacciones adversas se define usando la siguiente convención: muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) y rara ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$).

Clase de sistema órgano	Reacciones adversas	Frecuencia
----------------------------	---------------------	------------

Clase de sistema órgano	Reacciones adversas	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Faringitis Infección de vías respiratorias inferiores Infección de vías urinarias	Frecuente Frecuente Frecuente
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Muy Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Congestión nasal	Frecuente
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal superior	Frecuente
Trastornos cutáneos y de tejido subcutáneo	Eccema	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y de tejido conjuntivo	Lumbalgia	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones del sitio de administración	Pirexia Reacciones en el sitio de inyección*	Frecuente Frecuente

Interacciones: No se han realizado estudios formales de interacciones con Mepolizumab.

Dosificación y Grupo Etario:

Nucala debe ser administrado por un profesional en atención a la salud. Después de la reconstitución, Nucala sólo debe administrarse como inyección subcutánea (p. ej., parte superior del brazo, muslo o abdomen).

Poblaciones:

Adultos:

La dosis recomendada es de 100 mg de Nucala administrado por inyección subcutánea (SC) una vez cada 4 semanas.

Niños (hasta 12 años de edad):

La seguridad y eficacia de Nucala no se ha establecido en niños menores de 12 años de edad.

Ancianos (65 años o mayores):

No se recomienda ajustar la dosis en pacientes de 65 años de edad o mayores (véase Farmacocinética – Poblaciones especiales de pacientes).

Afección renal:

Es poco probable que se requieran ajustes de la dosis en pacientes con afección renal.

Afección hepática:

Es poco probable que se requieran ajustes de la dosis en pacientes con afección hepática.

Vía de Administración: Subcutánea

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración de Nueva entidad química según lo establecido en el Decreto 2085 de 2002
- Protección de datos no divulgados.
- Inserto GDS04/IPI04 8 abril 2016
- Información para prescribir GDS04/IPI04 8 abril 2016

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

3.1.1.6. RUCONEST®

Expediente : 20105614
 Radicado : 2016018226 / 2016074430
 Fecha : 03/06/2016
 Interesado : Cytobiotech S.A.S.
 Fabricante : Pharming Group N.V

Composición: Un vial contiene 2.100 unidades de Conestat alfa, equivalentes a 2.100 unidades por 14 mL después de la reconstitución, o una concentración de 150 unidades/mL.

Forma farmacéutica: Polvo para solución inyectable

Indicaciones: Tratamiento de ataques agudos de angioedema hereditario (AEH) en pacientes adolescentes y adultos.

Contraindicaciones:

Ruconest® está contraindicado en:

1. Pacientes con antecedentes de alergia a los conejos o los productos derivados de conejo.
2. Pacientes con antecedentes de reacciones de hipersensibilidad inmediata a las preparaciones de inhibidor de estearasa C1 que amenazan la vida, incluyendo anafilaxis.

Precauciones y Advertencias:

1. Hipersensibilidad: Reacciones de hipersensibilidad graves pueden ocurrir. Los signos y síntomas de reacciones de hipersensibilidad pueden incluir ronchas, urticaria generalizada, opresión en el pecho, sibilancias, hipotensión y / o anafilaxia durante o después de la inyección de Ruconest®. Si se producen síntomas, interrumpa el tratamiento Ruconest e instaure el tratamiento apropiado. Debido a que las reacciones de hipersensibilidad pueden tener síntomas similares a los ataques de AEH, métodos de tratamiento deben ser considerados cuidadosamente.
2. Eventos tromboembólicos: Eventos tromboembólicos venosos y arteriales de la estearasa C1 del plasma en los pacientes con factores de riesgo. Los factores de riesgo pueden incluir la presencia de un dispositivo de catéter venoso / Acceso mora, historia previa de trombosis, aterosclerosis subyacente, el uso de anticonceptivos orales o ciertos andrógenos, la obesidad mórbida, y la inmovilidad. Monitorear los pacientes con factores de riesgo conocidos para eventos TE durante y después de la administración Ruconest.

El conestat alfa procede de la leche de conejas transgénicas y contiene trazas de proteínas de conejo. Antes de iniciar el tratamiento con Ruconest se realizarán análisis para detectar la presencia de anticuerpos IgE contra alérgenos de conejo en estos pacientes, empleando una prueba validada para anticuerpos IgE contra el epitelio de conejo (caspa), por ejemplo, el sistema ImmunoCap. Sólo podrán recibir tratamiento con Ruconest los pacientes que den resultados negativos en esta prueba. La prueba de anticuerpos IgE debe repetirse una vez al año o después de 10 tratamientos, sea cual sea el primero que aplique. No se pueden descartar las reacciones de hipersensibilidad. Durante el período de administración se vigilará estrechamente a los pacientes y se les observará con atención por si presentan cualquier síntoma de hipersensibilidad. Se les informará de que los signos iniciales de las reacciones de hipersensibilidad son

habones, urticaria generalizada, tirantez en el pecho, sibilancias, hipotensión y anafilaxia. Si aparecen tales síntomas después de la administración, deben avisar a su médico. En caso de reacciones anafilácticas o shock anafiláctico, se administrará tratamiento médico de emergencia. Aunque se considera improbable la reactividad cruzada entre la leche de vaca y la de coneja, no se debe descartar dicha posibilidad si un paciente presenta evidencia de alergia clínica a la leche de vaca y se debe vigilar al paciente por si presenta signos y síntomas de hipersensibilidad después de administrar Ruconest. Se debe informar a los pacientes con alergia a la leche de vaca de que podrían reaccionar a Ruconest. Se puede realizar una prueba intraepidérmica para descartar la reactividad cruzada entre la leche de vaca y la de coneja. Sodio Este medicamento contiene 19,5 mg de sodio por vial, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas serias en los estudios clínicos de Ruconest[®] fueron anafilaxis. Las reacciones adversas más comunes ($\geq 2\%$) reportadas en todos los ensayos clínicos fueron dolor de cabeza, náusea y diarrea.

Interacciones: No se han ejecutado estudios de interacciones. En la bibliografía científica se recoge una interacción entre el activador tisular del plasminógeno (tPA) y los medicamentos que contienen C1INH. Ruconest no debe administrarse simultáneamente

Dosificación y Grupo Etario:

- Adultos hasta 84 kg de peso corporal
Una inyección intravenosa de 50 U/kg de peso corporal.
 - Adultos de 84 kg de peso corporal o mayor
Una inyección intravenosa de 4.200 U (dos viales).
- En la mayor parte de los casos, una sola inyección de Ruconest es suficiente para el tratamiento de una crisis aguda de angioedema.
Si la respuesta clínica es insuficiente, podrá administrarse una segunda dosis (50 U/kg de peso corporal hasta 4200 U).
No se podrán administrar más de dos dosis en un plazo de 24 horas.

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
- Declarar como nueva entidad química según lo establecido en el Decreto 2085 de 2002
- Inserto allegado mediante Radicado No.

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

**3.1.1.7. FARYDAK® 10 mg CÁPSULAS
FARYDAK® 15 mg CÁPSULAS
FARYDAK® 20 mg CÁPSULAS**

Expediente : 20107051
Radicado : 2016035616
Fecha : 17/03/2016
Interesado : Novartis de Colombia S.A
Fabricante : Novartis Farmacéutica, S.A

Composición: Cada cápsula contiene 10 mg, 20 mg y 30 mg de panobiniostat
Forma farmacéutica: Cápsulas

Indicaciones: Farydak® en combinación con bortezomib y dexametasona, está indicado para el tratamiento de los pacientes con mieloma múltiple que hayan recibido al menos 2 terapias previas incluyendo Bortezomib y un agente inmunomodulador.

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

Precauciones y Advertencias:

♦Disminuciones en el hemograma: Es necesario efectuar un hemograma completo antes de comenzar el tratamiento con Farydak y durante el mismo. La cifra de trombocitos (plaquetas) debe ser $\geq 100 \times 10^9/l$ antes de iniciar el tratamiento o de comenzar cualquier ciclo terapéutico, y la cifra absoluta de neutrófilos debe ser $\geq 1,0 \times 10^9/l$ antes de iniciar el tratamiento. ♦Hemorragia: Tanto los médicos como los pacientes deben estar informados del mayor riesgo de trombocitopenia y de la posibilidad de hemorragia, sobre todo en los pacientes con trastornos de la coagulación que reciben tratamiento crónico con anticoagulantes. ♦Infección: Tanto los médicos como los pacientes deben estar al tanto del mayor riesgo de infección. No debe instaurarse un tratamiento con Farydak en pacientes con infecciones activas; es necesario tratar las

infecciones en curso antes de comenzar el tratamiento con Farydak y supervisar los signos y síntomas de infección durante el tratamiento. Ante un diagnóstico de infección, se debe instituir un tratamiento antiinfeccioso adecuado cuanto antes y considerar la posibilidad de interrumpir o de suspender definitivamente la administración de Farydak.

♦Trastornos gastrointestinales: Periódicamente durante el tratamiento se deben supervisar –y corregir, si estuviera clínicamente indicado– el volumen de líquido y la concentración sanguínea de electrolitos, especialmente de potasio, magnesio y fosfato, a fin de evitar posibles deshidrataciones y trastornos electrolíticos. ♦Se administrarán antieméticos preventivos a discreción del médico y de conformidad con la práctica médica local. Ante el primer signo de cólicos intestinales, heces blandas o inicio de diarrea se recomienda administrar un antidiarreico al paciente. ♦Alteraciones electrocardiográficas: Al inicio del tratamiento y periódicamente durante el mismo se debe realizar un control adecuado de electrolitos (p.ej., potasio, magnesio y fosfato) y del ECG. Farydak ha de usarse con cautela en pacientes que ya padecen una prolongación del intervalo QTc o que corren un riesgo significativo de padecerla, como los pacientes con síndrome de QT largo o con cardiopatías no controladas o importantes tales como infarto de miocardio reciente, insuficiencia cardíaca congestiva, angina de pecho inestable o bradicardia clínicamente importante. No se recomienda la coadministración de medicamentos capaces de prolongar el intervalo QTc. ♦Hepatotoxicidad: Se debe vigilar la función hepática antes del tratamiento y periódicamente durante el mismo. Si se observan anomalías en las pruebas de la función hepática, se puede ajustar la dosis y se someterá a observación al paciente hasta que los valores se normalicen o regresen a los niveles preterapéuticos. ♦Inductores potentes del CYP3A4: Pueden reducir la eficacia del panobinostat; debe evitarse su uso simultáneo. ♦Población anciana: En los pacientes de más de 65 años de edad la supervisión debe ser más frecuente. Se debe considerar la conveniencia de un ajuste de dosis en los pacientes de edad igual o superior a 75 años.

Embarazo, lactancia, mujeres y hombres con capacidad reproductora: ♦Embarazo: Farydak sólo debe usarse durante el embarazo si el beneficio previsto justifica el riesgo para el feto. ♦Lactancia: Se debe optar por amamantar (y no usar Farydak) o por usar Farydak (y no amamantar), tomando en consideración la importancia de este medicamento para la madre. ♦Mujeres y hombres con capacidad reproductora: En las mujeres con capacidad reproductora y sexualmente activas debe realizarse una prueba de embarazo antes de iniciar el tratamiento con Farydak, y se les debe recomendar el uso de un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con el fármaco y al menos durante 3 meses después de la última dosis. Los hombres sexualmente activos deben utilizar preservativos durante el tratamiento y durante los 6 meses siguientes. Las parejas femeninas de los varones sexualmente activos que reciban tratamiento deben usar también un método anticonceptivo muy eficaz durante el tratamiento y por espacio de seis meses después de que su pareja masculina haya dejado de tomar Farydak. A juzgar por los datos preclínicos, el tratamiento con Farydak puede menoscabar la fecundidad masculina.

Reacciones adversas:

♦Muy frecuentes ($\geq 10\%$): Neumonía, infección de las vías respiratorias altas, insomnio, cefalea, mareo, hipotensión, disnea, tos, diarrea, vómitos, dolor abdominal, náuseas, dispepsia, fatiga, astenia, edema periférico, pirexia, disminución de peso, falta de apetito. ♦Frecuentes (1 a 10%): Choque septicémico, septicemia, hemorragia gastrointestinal, hematoquecia, colitis por *Clostridium difficile*, insuficiencia renal, hematuria, infección de las vías urinarias, virosis, herpes bucal, otitis media, celulitis, gastroenteritis, infección de las vías respiratorias bajas, candidiasis, hipotiroidismo, hiperglucemia, deshidratación, hipoalbuminemia, retención de líquido, hiperuricemia, hipocalcemia, hipomagnesemia, hemorragia intracraneal, síncope, temblores, disgeusia, hemorragia conjuntival, fibrilación auricular, bradicardia, taquicardia sinusal, taquicardia, palpitaciones, hipotensión ortostática, hipertensión, hematoma, insuficiencia respiratoria, estertores, sibilancias, epistaxis, gastritis, queilitis, distensión abdominal, sequedad bucal, flatulencia, disfunción hepática, lesiones cutáneas, exantema, eritema, hinchazón de articulaciones, incontinencia urinaria, escalofríos, malestar general, aumento de urea en sangre, disminución de la velocidad de filtración glomerular, aumento de fosfatasa alcalina en sangre, prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma. ♦Infrecuente (0,1 a 1%): Choque hemorrágico, hematemesis, neumonía fúngica, hepatitis B, aspergilosis, infarto de miocardio, hemorragia pulmonar, hemoptisis, colitis, dolor gastrointestinal, petequia.

Anomalías de laboratorio: ♦Muy frecuentes ($\geq 10\%$): Trombocitopenia, neutropenia, linfocitopenia, leucocitopenia, anemia, hipopotasemia, hipofosfatemia, hiponatremia, hiperbilirrubinemia, aumento de alanina-transaminasa (ALT o SGPT), aumento de aspartato-transaminasa (AST o SGOT), aumento de creatinina en sangre.

Interacciones:

♦Se debe contemplar una reducción de la dosis de Farydak cuando se emplea junto con inhibidores potentes del CYP3A, como el ketoconazol, el itraconazol, el voriconazol, el ritonavir, el saquinavir, la telitromicina, el posaconazol y la nefazodona, entre otros. ♦No se debe consumir carambola (*Averrhoa carambola*), granada o jugo de granada ni pomelo o jugo de pomelo. ♦Hay que evitar la administración simultánea de sustratos sensibles del CYP2D6 (como la atomoxetina, la desipramina, el dextrometorfano, el metoprolol, el nebivolol, la perfenazina, la tolterodina y la venlafaxina, entre otros) o sustratos del CYP2D6 que tengan un estrecho margen terapéutico (como la tioridazina y la pimozida, entre otros). Si el uso simultáneo resulta inevitable, deberá supervisarse a los pacientes con frecuencia para identificar posibles reacciones adversas. ♦No se recomienda el uso simultáneo de antiarrítmicos (como la amiodarona, la disopiramida, la procainamida, la quinidina y el sotalol, entre otros) y de otros medicamentos capaces de prolongar el intervalo QT (como la cloroquina, la halofantrina, la claritromicina, la

metadona, el moxifloxacino, el bepridil y la pimozida, entre otros)

Dosificación y Grupo Etario:

Adultos: ♦La dosis inicial recomendada de panobinostat (Farydak) es de 20 mg; se administra una vez al día por vía oral los días 1, 3, 5, 8, 10 y 12 de un ciclo de 21 días. Los pacientes deben recibir inicialmente 8 ciclos de tratamiento. Se recomienda que los pacientes con beneficio clínico continúen el tratamiento durante 8 ciclos adicionales. La terapia dura hasta 16 ciclos en total (48 semanas). ♦Las cápsulas de Farydak pueden tomarse con o sin alimentos. ♦Puede que sea necesario modificar la dosis o el régimen terapéutico en función de la tolerabilidad y las reacciones adversas del paciente. Si fuera necesario disminuir la dosis, esta se reducirá por escalones de 5 mg diarios. ♦La dosis se reduce a 10 mg cuando se administra simultáneamente con un inhibidor potente del CYP3A.

Niños y adolescentes (menores de 18 años): ♦No se han realizado estudios, ni el uso de Farydak es pertinente en pacientes pediátricos (menores de 18 años).

Poblaciones especiales de pacientes: ♦Disfunción renal: Leve o grave: no requiere ningún ajuste. Nefropatía terminal o pacientes en diálisis: no se ha estudiado. ♦Disfunción hepática: Leve: dosis inicial de 15 mg. Moderada: dosis inicial de 10 mg. Grave: no se ha estudiado. Es necesario tener cautela y proceder a una vigilancia clínica estrecha de los acontecimientos adversos en los pacientes con disfunción hepática ♦Pacientes de edad avanzada: Pacientes de edad ≥ 65 años: no es necesario ajustar la dosis inicial. Pacientes de edad > 75 años: considerar la conveniencia de utilizar una dosis inicial de 15 mg y, si es tolerada, aumentarla a 20 mg en el segundo ciclo. Se debe supervisar con mayor frecuencia a los pacientes mayores de 65 años prestando una especial atención a los signos de trombocitopenia y los efectos adversos de tipo gastrointestinal.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

-Evaluación farmacológica

- Declaración como nueva entidad química según lo establecido en el Decreto 2085 de 2002
- Inserto/Prospecto Internacional IPL .Ref: 2015-PSB/GLC-0768-s Fecha de Distribución 15 de septiembre de 2015, corr. el 4 de diciembre de 2015
- Información para prescribir (Hoja de datos Principal CDS . Ref: 2015-PSB/GLC-0768-s Fecha de Distribución 15 de septiembre de 2015, corr. el 2 de diciembre de 2015
- Información Sucinta BSS. Ref: 2015-PSB/GLC-0768-s Fecha de Distribución 15 de septiembre de 2015

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

3.1.1.8. NINLARO

Expediente : 20101199
 Radicado : 2015144332
 Fecha : 22/04/2016
 Interesado : Takeda S.A.S
 Fabricante : Haupt Pharma Amareg GmbH

Composición: Cada capsula contiene 5.7 mg, 4.3 mg o 3.3 mg de Ixazomib Citrato equivalente a 4 mg, 3 mg, o 2.3 mg de Ixazomib.

Forma farmacéutica: Cápsula

Indicaciones: Ixazomib está indicado para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple que han recibido al menos un tratamiento previo.

Contraindicaciones: Ninguna conocida

Precauciones y Advertencias:

Las mujeres deben evitar quedar en embarazo mientras que son tratadas con Ixazomib.

Ixazomib es usado en combinación con lenalidomida. Refiérase a la información del producto lenalidomida acerca de la contraindicación del uso de lenalidomida durante el embarazo

Trombocitopenia:

Trombocitopenia ha sido reportada con Ixazomib con nadir de plaquetas normalmente se produce entre los días 14 a 21 de cada ciclo de 28 días y recuperación los niveles basales para el inicio del próximo ciclo.

2% de los pacientes en el régimen de Ixazomib y 1% de los pacientes en el régimen de placebo tuvieron un recuento de plaquetas $\leq 10.000 / \text{mm}^3$ durante el tratamiento. Menos de 1% de los pacientes en ambos regímenes tuvieron un recuento de plaquetas $\leq 5.000 / \text{mm}^3$ durante el tratamiento. La trombocitopenia resultó en la interrupción de uno o más de los tres medicamentos en $<1\%$ de los pacientes en el régimen de Ixazomib y 2% de los pacientes en el régimen de placebo. La trombocitopenia no dio lugar a un aumento de los eventos hemorrágicos o transfusiones de plaquetas.

Monitoree el recuento de plaquetas por lo menos mensualmente durante el tratamiento con Ixazomib. Considere un monitoreo más frecuente durante los tres primeros ciclos según la información del producto lenalidomida. El manejo de la trombocitopenia se realiza con modificaciones de la dosis y transfusiones de plaquetas de acuerdo a guías de manejo estándar.

Toxicidades gastrointestinales:

Náuseas, vómitos y diarrea leve han sido reportados con ixazomib, ocasionalmente se requiere el uso de medicamentos antieméticos y antidiarreicos, y cuidado de soporte. Diarrea dio lugar a la interrupción de uno o más de los tres medicamentos en 1% de los pacientes en el régimen de ixazomib y $<1\%$ de los pacientes en el régimen de placebo. Ajustar la dosificación para síntomas severos.

Reacciones adversas:

La población de seguridad del estudio clínico fase 3 aleatorizado, doble ciego, controlado frente a placebo, incluyó 720 pacientes con mieloma múltiple en recaída y / o refractario, quienes recibieron ixazomib en combinación con lenalidomida y dexametasona (régimen ixazomib; N = 360) o placebo en combinación con lenalidomida y dexametasona (régimen de placebo; N = 360).

Las reacciones adversas más frecuentes en el régimen de ixazomib ($\geq 20\%$) fueron diarrea, estreñimiento, trombocitopenia, neuropatía periférica, náuseas, edema periférico, vómitos y dolor de espalda. Reacciones adversas graves notificadas en $\geq 2\%$ de los pacientes incluyen trombocitopenia (2%) y diarrea (2%). Para cada reacción adversa, uno o más de los tres fármacos se interrumpió en $\leq 1\%$ de los pacientes en el régimen de ixazomib

Interacciones:

Inductores potentes del CYP3A:

No se recomienda la administración concomitante de ixazomib con inductores potentes del CYP3A.

Dosificación y Grupo Etario:

Ixazomib en combinación con lenalidomida y dexametasona:

La dosis inicial recomendada de ixazomib es 4 mg (una cápsula) administrada por vía oral una vez por semana en los días 1, 8 y 15 de un ciclo de tratamiento de 28 días.

La dosis inicial recomendada de lenalidomida es de 25 mg diarios en los días 1 al 21 de un ciclo de tratamiento de 28 días.

La dosis inicial recomendada de dexametasona es de 40 mg administrados en los días 1, 8, 15 y 22 de un ciclo de tratamiento de 28 días.

Antes de iniciar un nuevo ciclo de terapia:

- Recuento absoluto de neutrófilos debe ser $\geq 1.000 / \text{mm}^3$
- El recuento de plaquetas debe ser $\geq 75.000 / \text{mm}^3$
- Las toxicidades no hematológicas deben, a criterio del médico, ser resueltas a Grado 1 o situación inicial

El tratamiento debe continuar hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Dosis retrasadas o perdidas:

En el caso de que una dosis ixazomib se retrasa o se pierde, la dosis debe ser tomada sólo si la dosis siguiente es ≥ 72 horas de distancia. Una dosis perdida no debe tomarse dentro de las 72 horas de la dosis siguiente. Una doble dosis no debe ser tomada para compensar la dosis olvidada.

Si un paciente vomita después de tomar una dosis, el paciente no debe repetir la dosis, sino que debe reanudar la dosificación en el momento de tomar la próxima dosis.

Poblaciones especiales de pacientes:

Pacientes de edad avanzada:

No es necesario ajustar la dosis de ixazomib para los pacientes mayores de 65 años de edad a partir de los resultados de análisis farmacocinética.

En los estudios de ixazomib, no hubo diferencias clínicamente significativas en la seguridad y la eficacia entre los pacientes menores de 65 años de edad y los pacientes de 65 años de edad o más.

Pacientes pediátricos:

La seguridad y eficacia de ixazomib en niños menores de 18 años de edad no han sido establecidas.

No se dispone de datos.

Insuficiencia hepática:

No es necesario ajustar la dosis de ixazomib en pacientes con insuficiencia hepática leve en base a los resultados de un análisis de farmacocinética poblacional. Se recomienda una dosis inicial menor de 3 mg para pacientes con insuficiencia hepática moderada a severa en base a los resultados de un estudio farmacocinética.

Insuficiencia renal:

No es necesario ajustar la dosis de ixazomib en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. Ixazomib no es dializable, por lo que se puede administrar sin tener en cuenta el momento de la diálisis.

Método de Administración:

Ixazomib debe tomarse aproximadamente a la misma hora en los días 1, 8 y 15, al menos una hora antes o por lo menos dos horas después de las comidas. La cápsula debe tragarse entera con agua. La cápsula no debe ser aplastada, masticada o abierta.

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. 2016003449 generado por conceto emitido mediante Acta No. 03 de 2016, numeral 3.1.1.12., para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

-Evaluación farmacológica

-Declaración como nueva entidad química según lo establecido en el Decreto 2085 de 2002

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

3.1.1.9. KEVZARA®

Expediente : 20107438
Radicado : 2016040180
Fecha : 30/03/2016
Interesado : Sanofi Aventis de Colombia S.A.
Fabricante : Sanofi Winthrop Industries

Composición:

Cada jeringa pre llenada contiene 150 mg/1,14 mL de sarilumab.
Cada jeringa pre llenada contiene 200 mg/1,14 mL de sarilumab.

Forma farmacéutica: Solución para inyección subcutánea en jeringa pre llenada

Indicaciones: Kevzara® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis reumatoide moderada a severamente activa (AR) que presentaron respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más Fármacos Antirreumáticos Modificadores del curso de la Enfermedad (DMARD).

Contraindicaciones: Kevzara® (Sarilumab) está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al Sarilumab o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y Advertencias:

Precacuciones:

- Inmunosupresión

El tratamiento con inmunosupresores puede resultar en un mayor riesgo de malignidades. Se desconoce el impacto del tratamiento con Kevzara® (Sarilumab) en el desarrollo de malignidades, pero se informaron malignidades en los estudios clínicos.

- Insuficiencia hepática

No se recomienda el tratamiento con Kevzara® (Sarilumab) en pacientes con enfermedad hepática activa o insuficiencia hepática.

- Vacunación

Evitar el uso concomitante de vacunas vivas durante el tratamiento con KEVZARA® (Sarilumab) ya que no se ha establecido la seguridad clínica. No hay datos disponibles sobre la transmisión secundaria de infección de personas que recibieron vacunas vivas a pacientes que recibieron Sarilumab. El intervalo entre la vacunación viva y el inicio de la terapia con Kevzara® (Sarilumab) debe estar acorde con las guías de vacunación actuales respecto a los agentes inmunosupresores

Advertencias:

- Infecciones serias:

Infecciones serias y a veces fatales a causa de bacterias, micobacterias, micosis invasivas, virus u otros patógenos oportunistas han sido informadas en pacientes que recibieron agentes inmunosupresores para artritis reumatoide (AR). Las infecciones serias observadas más frecuentemente con Sarilumab incluyeron neumonía y celulitis. Entre las infecciones oportunistas con Sarilumab se reportó tuberculosis, candidiasis y *Pneumocystis*. Algunos pacientes presentaron enfermedad diseminada en lugar de localizada y frecuentemente utilizaban inmunosupresores concomitantes como metotrexate o corticosteroides, que junto a la AR puede predisponerlos a infecciones. Aunque no se informaron en los estudios clínicos de Sarilumab, otras infecciones serias (ej. histoplasmosis, *Cryptococcus*, aspergilosis) fueron reportadas en los pacientes que recibían otros agentes inmunosupresores para el tratamiento de AR.

No administre Sarilumab a los pacientes con una infección activa, incluyendo las infecciones localizadas. Considere los riesgos y beneficios del tratamiento antes de iniciar Sarilumab en los pacientes con:

- Infección crónica o recurrente
- Antecedentes de infecciones serias u oportunistas
- Condiciones subyacentes que pueden predisponerlos a infección
- Exposición a tuberculosis
- Estadía o viaje a lugares con tuberculosis o micosis endémica.

Monitorear estrechamente a los pacientes por el desarrollo de signos y síntomas de infección durante el tratamiento con Kevzara® (Sarilumab).

Interrumpir el tratamiento con Sarilumab si un paciente desarrolla una infección seria o una infección oportunista.

Un paciente que desarrolla una nueva infección durante el tratamiento con Sarilumab debe someterse a pruebas de diagnóstico inmediatas y completas, apropiadas para los pacientes inmunocomprometidos; se debe iniciar la terapia antimicrobiana apropiada y se debe monitorear estrechamente al paciente.

Tuberculosis

Se evalúan los factores de riesgo de tuberculosis y los pacientes deben someterse a la prueba de infección latente antes de iniciar el tratamiento con Sarilumab. Pacientes con tuberculosis latente deben tratarse con terapia antimicobacteriana estándar antes de iniciar Kevzara® (Sarilumab). Considere la terapia anti-tuberculosis antes de iniciar Sarilumab en los pacientes con antecedentes de tuberculosis latente o activa, para

quienes no es posible confirmar un curso de tratamiento adecuado y para los pacientes con prueba negativa de tuberculosis latente, pero que presentan factores de riesgo para infección por tuberculosis. Al considerar la terapia anti-tuberculosis, es conveniente consultar con un médico experto en tuberculosis.

Antes del inicio de la terapia los pacientes deben monitorearse estrechamente por el desarrollo de signos y síntomas de tuberculosis, incluso los pacientes con prueba negativa de infección por tuberculosis latente.

Reactivación Viral

Se reportó reactivación viral con terapias biológicas inmunosupresoras. Se observaron casos de herpes zoster en los estudios clínicos con Sarilumab. No se informaron casos de reactivación de Hepatitis B en los estudios clínicos, sin embargo se excluyeron los pacientes con riesgo de reactivación.

- Parámetros de laboratorio:
- Neutrófilos

El tratamiento con Sarilumab estaba asociado con mayor incidencia de la disminución en el recuento absoluto de neutrófilos (RAN). La disminución en el RAN no estaba asociada con mayor incidencia de infecciones, incluso infecciones serias.

- No se recomienda iniciar el tratamiento con Sarilumab en pacientes con un recuento absoluto de neutrófilos bajo, es decir RAN inferior a 2000 por mm³. En los pacientes que desarrollan un RAN inferior a 500 por mm³, debe discontinuarse el tratamiento con Sarilumab.
- Monitorear el recuento de neutrófilos 4 a 8 semanas después del inicio de la terapia y cada 3 meses posteriormente. Para las modificaciones de dosis recomendadas con base en los resultados del RAN.
- Basado en la farmacodinamia de las alteraciones en el RAN, use los resultados obtenidos al final del intervalo de dosis al considerar modificaciones de dosis.

- Recuentos de plaquetas

El tratamiento con Kevzara[®] (Sarilumab) estaba asociado en los estudios clínicos con la reducción en el recuento de plaquetas. La reducción de plaquetas no estaba asociada con eventos de sangrado.

No se recomienda iniciar el tratamiento con Sarilumab en pacientes con un recuento de plaquetas inferior a 150.000 por mm³. En los pacientes que desarrollan un recuento de plaquetas inferior a 50.000 por mm³, discontinuar el tratamiento con Sarilumab.

Monitorear las plaquetas 4 a 8 semanas después del inicio de la terapia y cada 3 meses posteriormente. Para las recomendaciones de ajuste de dosis con base en los recuentos de plaquetas.

- Enzimas hepáticas

El tratamiento con Kevzara® (Sarilumab) estaba asociado con mayor incidencia de la elevación de las transaminasas. Las elevaciones eran transitorias y no provocaron ninguna lesión hepática clínicamente evidente en los estudios clínicos. Se observó aumento de la frecuencia y de la magnitud de la elevación cuando se combinaron fármacos potencialmente hepatotóxicos (ej. MTX) con Sarilumab.

- No se recomienda iniciar el tratamiento con Kevzara® (Sarilumab) en pacientes con transaminasas elevadas, ALT o AST superiores a 1.5 x LSN. En los pacientes que desarrollan ALT elevada por encima de 5 x LSN, descontinuar el tratamiento con Kevzara® (Sarilumab).
- Monitorear los niveles de ALT y AST 4 a 8 semanas después del inicio de la terapia y cada 3 meses posteriormente. Si se indica clínicamente, considerar otras pruebas de función hepática como bilirrubina. Para las recomendaciones de ajuste de dosis con base en las elevaciones de transaminasas.

- Anormalidades de lípidos

Los niveles de lípidos pueden reducirse en pacientes con inflamación crónica. El tratamiento con Kevzara® (Sarilumab) estaba asociado con aumento de los parámetros lipídicos como colesterol LDL, colesterol HDL y/o triglicéridos

- Evaluar los parámetros lipídicos aproximadamente 4 a 8 semanas después del inicio del tratamiento con Kevzara® (Sarilumab) y luego en intervalos de aproximadamente 6 meses.

- Tratar a los pacientes de acuerdo con las guías de manejo de la hiperlipidemia.

- Perforación gastrointestinal:

Se informaron eventos de perforación gastrointestinal en los estudios clínicos, principalmente como complicación de la diverticulitis. Usar el Sarilumab con cautela en pacientes con mayor riesgo de perforación gastrointestinal. Evaluar inmediatamente a los pacientes con nuevos síntomas abdominales.

Reacciones adversas:

Se utiliza la siguiente clasificación de frecuencia de CIOMS, cuando sea aplicable:

Muy común $\geq 10\%$; Común ≥ 1 y $< 10\%$; Poco común $\geq 0,1$ y $< 1\%$;

Rara $\geq 0,01$ y $< 0,1\%$; Muy rara $< 0,01\%$; Desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas más comunes ($\geq 1\%$), que resultaron en interrupción de la terapia con Kevzara® fueron neutropenia y ALT aumentada.

Las reacciones adversas más frecuentes (que ocurren al menos en el 3% de los pacientes tratados con Kevzara® en combinación con S-DMARD) observadas con Kevzara® en los estudios clínicos fueron neutropenia, ALT aumentada, eritema en el sitio de inyección e infecciones respiratorias superiores.

En la población controlada con placebo de 52 semanas, hubo discontinuación prematura a causa de reacciones adversas en el 12,6%, el 10,9% y el 4,7% de los pacientes tratados con Kevzara® 200 mg, Kevzara® 150 mg y placebo, respectivamente. Las reacciones adversas más comunes (>1%) que resultaron en interrupción de la terapia con Kevzara® fueron neutropenia y ALT aumentada, que también incluyó los requisitos del protocolo para la discontinuación.

Interacciones:

- Uso concomitante con otros fármacos empleados en el tratamiento de la artritis reumatoide:

La exposición a Kevzara® no fue afectada con la administración concomitante de Metotrexate. No se investigó Kevzara® en combinación con inhibidores de las proteínas cinasas Janus (JAK) o DMARD biológicos como antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa.

- Interacciones con sustratos del CYP450:

Varios estudios *in vitro* y estudios humanos *in vivo* limitados demostraron que las citoquinas y los moduladores de citoquinas pueden influenciar la expresión y la actividad de las enzimas específicas del citocromo P450 (CYP) y por lo tanto pueden cambiar la farmacocinética de los fármacos administrados concomitantemente y que son sustratos de estas enzimas. La concentración elevada de interleucina 6 (IL-6) puede inhibir la actividad de CYP así como en los pacientes con AR y por consiguiente aumenta los niveles del fármaco en comparación con los sujetos sin AR. El bloqueo de la señalización de IL-6 por antagonistas de IL-6R α como Sarilumab puede revertir el efecto inhibitorio de IL-6 y restaurar la actividad de CYP, provocando la alteración de la concentración del fármaco.

La modulación del efecto de IL-6 en las enzimas de CYP por Sarilumab, puede ser clínicamente relevante para los sustratos de CYP con índice terapéutico estrecho, donde la dosis se ajusta individualmente. Al iniciar o discontinuar KEVZARA® en los pacientes tratados con medicamentos que son sustratos de CYP, realizar el monitoreo del efecto terapéutico (ej. warfarina) o de la concentración del fármaco (ej. teofilina) y ajustar la dosis individual del medicamento según sea necesario.

Debe tenerse cautela cuando se administra concomitantemente KEVZARA® con sustratos de CYP3A4 (ej. anticonceptivos orales o estatinas), ya que puede disminuir la exposición, lo que puede reducir la efectividad del sustrato de CYP3A4.

- Vacunas vivas:

Evite el uso concomitante de vacunas vivas durante el tratamiento con Kevzara®.

Dosificación y Grupo Etario:

La dosis recomendada de Kevzara® (Sarilumab) es 200 mg cada dos semanas dada como una inyección subcutánea.

Se recomienda reducción de la dosis de 200 mg cada dos semanas a 150 mg cada dos semanas para el manejo de neutropenia, trombocitopenia y aumento de enzimas hepáticas.

No hay estudios de seguridad de Kevzara® en menores de 18 años, por lo que no se recomienda su uso en esta población.

Vía de Administración: Subcutánea, endovenoso

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
- Se otorgue Protección de Información No Divulgada
- Declaración como nueva entidad química según lo establecido en el Decreto 2085 de 2002
- Inserto Versión CCDS v1 LRC 10-22-2015
- Información para prescribir Versión CCDS v1 LRC 10-22-2015
- Instrucciones de uso Primera Versión 1.0 Fecha de Aprobación: 13-oct-2015

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

3.1.2. PRODUCTO NUEVO

3.1.2.1. TACHYBEN® 25mg
TACHYBEN® 50mg

TACHYBEN® 100mg

Expediente : 20109159
Radicado : 2016061054
Fecha : 06/05/2016
Interesado : Laboratorios Legrand S.A.
Fabricante : Ever Neuro Pharma GmbH

Composición: Cada 1mL de solución inyectable contiene 5mg de urapidil.

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Presentaciones:

- Tachyben® 25 mg, Solución inyectable en ampollas por 5mL (1mL = 5mg).
- Tachyben® 50 mg, Solución inyectable en ampollas por 10mL (1mL = 5mg).
- Tachyben® 100 mg, Solución inyectable en ampollas por 20mL (1mL = 5mg).

Indicaciones:

Tachyben® está indicado en:

- Tratamiento de las crisis hipertensivas
- Tratamiento alternativo en pacientes con hipertensión resistente
- Tratamiento de la presión arterial durante y/o luego de procedimientos quirúrgicos, en pacientes hipertensos o en aquellos en los cuales se requiere un control y/o reducción de las cifras de presión arterial
- Tratamiento coadyuvante en pacientes con Insuficiencia Cardíaca, en quienes se considere necesario el uso complementario de tratamiento vasodilatador, incluyendo pacientes con hipertensión arterial concomitante.

Contraindicaciones:

Tachyben® está contraindicado en:

- Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes de la formulación.
- Pacientes con estenosis aórtica o shunt arteriovenoso.

Precauciones y Advertencias:

Precauciones:

Se debe tener precaución con el uso de Tachyben® en las siguientes circunstancias:

- Falla cardíaca secundaria a tromboembolismo pulmonar, alteraciones del pericardio o por alteración mecánica (p.ej. estenosis de la válvula aórtica o mitral).
- Pacientes con disfunción hepática.
- Pacientes con disfunción renal moderada a grave.
- Pacientes de edad avanzada.
- Pacientes en tratamiento concomitante con cimetidina.

Advertencias:

- La efectividad y seguridad de Tachyben® en niños no ha sido completamente establecida.
- Una disminución excesivamente rápida de la presión arterial puede dar lugar a bradicardia o paro cardíaco.
- Si previo a la administración de Tachyben® se ha utilizado otro fármaco antihipertensivo, se recomienda esperar un tiempo suficiente antes de su administración y ajustar la dosis requerida de acuerdo con la medicación previamente utilizada.
- La dosis de Urapidil a utilizar debe ser la más baja requerida para cada caso en particular.

Reacciones adversas:

En general, los eventos adversos tienden a ser leves y transitorios, los cuales usualmente ocurren en las primeras etapas de la terapia y remitiendo después del tratamiento continuo.

La mayoría de los eventos adversos asociados con el uso de Urapidil son ocasionados por una muy rápida reducción de la presión arterial.

Los eventos adversos más frecuentes son: mareos, náuseas y cefalea.

Otros que pueden ocurrir son: astenia, adinamia, sequedad de boca, congestión nasal, alteraciones del sueño, vómito, diarrea, eventos alérgicos (exantema, erupción, urticaria, prurito, rubor), palpitaciones, taquicardia, dolor o sensación de presión en el tórax, hipotensión ortostática y alteraciones asociadas, inquietud, polaquiuria, incontinencia urinaria o urgencia urinaria, priapismo, edema, alteración enzimas hepáticas, trombocitopenia.

A continuación una descripción de la frecuencia de los eventos adversos:

Trastornos cardíacos:

Poco frecuentes: palpitaciones, taquicardia, bradicardia, sensación de opresión precordial y disnea.

Trastornos gastrointestinales:

Frecuentes: náuseas

Poco frecuentes: vómitos

Trastornos generales y relacionados con la administración:

Poco frecuentes: fatiga

Relacionados con pruebas paraclínicas:

Poco frecuentes: latidos cardíacos irregulares

Muy raros: En asociación temporal con la administración oral de Urapidil se ha observado una disminución en el recuento de plaquetas, aunque no se ha podido establecer una relación causal con el tratamiento con Urapidil p. ej. mediante estudios inmunohematológicos.

Trastornos del sistema nervioso:

Frecuentes: vértigo, cefalea

Trastornos psiquiátricos

Muy raros: agitación

Trastornos Genitourinarios:

Raros: priapismo

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Raros: congestión nasal

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Poco frecuentes: transpiración abundante

Muy raros: reacciones alérgicas como prurito, enrojecimiento de la piel y exantema.

Interacciones:

La cimetidina puede incrementar el AUC de Urapidil en un 61%.

La acción antihipertensiva de Urapidil puede ser potencializada por la administración concomitante de otros fármacos antihipertensivos y especialmente con otros fármacos antagonistas del receptor alfa-adrenérgico. Igualmente, sus efectos pueden incrementarse en estados de hipovolemia (diarrea, vómito) y por el alcohol.

Urapidil en dosis altas puede prolongar la duración de la acción de barbitúricos.

Dosificación y Grupo Etario:

Tachyben® solución inyectable se administra en adultos, de la siguiente manera:

- Bolo intravenoso: La dosis inicial recomendada en adultos oscila entre 10 y 50 mg; en este rango de dosificación, la dosis usual empleada es de 25 mg intravenoso en aproximadamente 20 segundos, realizando una monitorización constante de la presión arterial. Si no se observa una respuesta adecuada sobre la presión arterial dentro de los 5 minutos siguientes, otro bolo entre 10 y 50 mg puede ser administrado. Luego de obtener una respuesta adecuada y si se considera pertinente, se puede continuar una dosis de mantenimiento mediante infusión intravenosa.
- Infusión intravenosa: En caso de no haber considerado la administración de un bolo intravenoso de Urapidil, se puede entonces optar por la administración en infusión intravenosa, para lo cual la dosis inicial usualmente recomendada en adultos es de 2 mg/min. Dependiendo de la respuesta y luego de haber administrado la dosis inicial (ya sea en forma de bolo o infusión intravenosa), la dosis de mantenimiento recomendada en infusión intravenosa es de 9 mg/h, dependiendo de la respuesta en la presión arterial.

Vía de Administración: vía intravenosa

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Protección de datos no divulgados
- Inserto versión 01-2016
- Información para prescribir Versión 01/2015 Abril / 2015

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

Composición: Cada 1 mL de solución inyectable contiene 5 mg de urapidil.

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Presentaciones:

- Tachyben[®] 25 mg, Solución inyectable en ampollas por 5mL (1mL = 5mg).
- Tachyben[®] 50 mg, Solución inyectable en ampollas por 10mL (1mL = 5mg).
- Tachyben[®] 100 mg, Solución inyectable en ampollas por 20mL (1mL = 5mg).

Indicaciones:

Tachyben[®] está indicado en:

- Tratamiento de las crisis hipertensivas
- Tratamiento de la presión arterial durante y/o luego de procedimientos quirúrgicos, en pacientes hipertensos o en aquellos en los cuales se requiere un control y/o reducción de las cifras de presión arterial

Contraindicaciones:

Tachyben[®] está contraindicado en:

- Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes de la formulación.
- Pacientes con estenosis aórtica o shunt arteriovenoso.

Precauciones y Advertencias:

Precauciones:

Se debe tener precaución con el uso de Tachyben[®] en las siguientes circunstancias:

- Falla cardíaca secundaria a tromboembolismo pulmonar, alteraciones del pericardio o por alteración mecánica (p.ej. estenosis de la válvula aórtica o mitral).
- Pacientes con disfunción hepática.
- Pacientes con disfunción renal moderada a grave.
- Pacientes de edad avanzada.
- Pacientes en tratamiento concomitante con cimetidina.

Advertencias:

- La efectividad y seguridad de Tachyben® en niños no ha sido completamente establecida.
- Una disminución excesivamente rápida de la presión arterial puede dar lugar a bradicardia o paro cardíaco.
- Si previo a la administración de Tachyben® se ha utilizado otro fármaco antihipertensivo, se recomienda esperar un tiempo suficiente antes de su administración y ajustar la dosis requerida de acuerdo con la medicación previamente utilizada.
- La dosis de Urapidil a utilizar debe ser la más baja requerida para cada caso en particular.

Reacciones adversas:

En general, los eventos adversos tienden a ser leves y transitorios, los cuales usualmente ocurren en las primeras etapas de la terapia y remitiendo después del tratamiento continuo.

La mayoría de los eventos adversos asociados con el uso de Urapidil son ocasionados por una muy rápida reducción de la presión arterial.

Los eventos adversos más frecuentes son: mareos, náuseas y cefalea.

Otros que pueden ocurrir son: astenia, adinamia, sequedad de boca, congestión nasal, alteraciones del sueño, vómito, diarrea, eventos alérgicos (exantema, erupción, urticaria, prurito, rubor), palpitations, taquicardia, dolor o sensación de presión en el tórax, hipotensión ortostática y alteraciones asociadas, inquietud, polaquiuria, incontinencia urinaria o urgencia urinaria, priapismo, edema, alteración enzimas hepáticas, trombocitopenia.

A continuación una descripción de la frecuencia de los eventos adversos:

Trastornos cardíacos:

Poco frecuentes: palpitations, taquicardia, bradicardia, sensación de opresión precordial y disnea.

Trastornos gastrointestinales:

Frecuentes: náuseas

Poco frecuentes: vómitos

Trastornos generales y relacionados con la administración:

Poco frecuentes: fatiga

Relacionados con pruebas paraclínicas:

Poco frecuentes: latidos cardíacos irregulares

Muy raros: En asociación temporal con la administración oral de Urapidil se ha observado una disminución en el recuento de plaquetas, aunque no se ha podido establecer una relación causal con el tratamiento con Urapidil p. ej. mediante estudios inmunohematológicos.

Trastornos del sistema nervioso:

Frecuentes: vértigo, cefalea

Trastornos psiquiátricos

Muy raros: agitación

Trastornos Genitourinarios:

Raros: priapismo

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Raros: congestión nasal

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Poco frecuentes: transpiración abundante

Muy raros: reacciones alérgicas como prurito, enrojecimiento de la piel y exantema.

Interacciones:

La cimetidina puede incrementar el AUC de Urapidil en un 61%.

La acción antihipertensiva de Urapidil puede ser potencializada por la administración concomitante de otros fármacos antihipertensivos y especialmente con otros fármacos antagonistas del receptor alfa-adrenérgico. Igualmente, sus efectos pueden incrementarse en estados de hipovolemia (diarrea, vómito) y por el alcohol.

Urapidil en dosis altas puede prolongar la duración de la acción de barbitúricos.

Dosificación y Grupo Etario:

Tachyben® solución inyectable se administra en adultos, de la siguiente manera:

- **Bolo intravenoso:** La dosis inicial recomendada en adultos oscila entre 10 y 50 mg; en este rango de dosificación, la dosis usual empleada es de 25 mg intravenoso en aproximadamente 20 segundos, realizando una monitorización constante de la presión arterial. Si no se observa una respuesta adecuada sobre la presión arterial dentro de los 5 minutos

siguientes, otro bolo entre 10 y 50 mg puede ser administrado. Luego de obtener una respuesta adecuada y si se considera pertinente, se puede continuar una dosis de mantenimiento mediante infusión intravenosa.

- **Infusión intravenosa:** En caso de no haber considerado la administración de un bolo intravenoso de Urapidil, se puede entonces optar por la administración en infusión intravenosa, para lo cual la dosis inicial usualmente recomendada en adultos es de 2 mg/min. Dependiendo de la respuesta y luego de haber administrado la dosis inicial (ya sea en forma de bolo o infusión intravenosa), la dosis de mantenimiento recomendada en infusión intravenosa es de 9 mg/h, dependiendo de la respuesta en la presión arterial.

Vía de Administración: vía intravenosa

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 7.3.0.0.N10

Adicionalmente la Sala considera que debe ajustar el inserto y la información para prescribir a las indicaciones aprobadas en este concepto.

Asimismo, la Sala no 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 urapidil no es una nueva entidad química ya que estuvo incluido en Normas Farmacológicas.

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

3.1.2.2. PIRFENIDONA

Expediente : 20095491
Radicado : 2015089247
Fecha : 17/05/2016
Interesado : Cipla Limited Sucursal Colombia
Fabricante : Cipla Ltd

Composición: Cada tableta contiene 200 mg de pirfenidona

Forma farmacéutica: Tableta

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

Contraindicaciones:

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

Precauciones y Advertencias:

Función hepática:

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

Recomendaciones en caso de elevaciones de AST/ALT:

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

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

Falla hepática:

Reacción fotosensible y brote:

Angioedema:

Reportes de angioedema (algunos severos) tales como inflamación de la cara, labios y/o lengua pueden ser asociados con la dificultad para respirar o sibilancias han sido presentadas en asociación con el uso de Pirfenidona en ajustes de postmercadeo. Por lo tanto, los pacientes que desarrollen signos o síntomas de angioedema después de la administración de Pirfenidona deben suspender inmediatamente el tratamiento. Los pacientes con angioedema deben ser manejados de acuerdo con los estándares de cuidado. La Pirfenidona no debe ser usada en pacientes con una historia de angioedema debido a Pirfenidona

Mareos:

Se han reportado mareos en pacientes que usan Pirfenidona. Por lo tanto, los pacientes deben saber cómo reaccionan a este producto medicinal antes de que retomen las actividades que requieren de alerta mental o coordinación. En estudios clínicos, la mayoría de los pacientes que experimentaron mareos solo presentaron un evento y la mayoría se resolvió con una duración media de 22 días. Si el mareo no

mejora o si su severidad empeora, se aconseja ajustar la dosis e incluso suspender el tratamiento con Pirfenidona.

Fatiga:

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

Pérdida de peso:

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

Excipientes:

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

Reacciones adversas:

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

La reacción adversa más comúnmente reportada durante la experiencia del estudio clínico con la Pirfenidona a una dosis de 2403 mg/día comparado con el placebo, respectivamente fueron náuseas (32.4% vs. 12.2%), brote (26.2% vs. 7.7%), diarrea (18.8% vs. 14.4%), fatiga (18.5% vs. 10.4%), dispepsia (16.1% vs 5.0%), anorexia (11.4% vs. 3.5%), dolor de cabeza (10.1% vs. 7.7%) y reacción fotosensible (9.3% vs. 1.1%).

Reacciones adversas serias fueron registradas en frecuencias similares entre los pacientes tratados con 2403 mg/día de Pirfenidona y placebo en estudios clínicos.

La Tabla 1 presenta las reacciones adversas reportadas en una frecuencia de $\geq 2\%$ en 623 pacientes recibiendo Pirfenidona a la dosis recomendada de 2403 mg/día en la Fase 3 de tres estudios esenciales. Las reacciones adversas de la experiencia de post mercadeo también está listada en la Tabla 1. Las reacciones adversas están listadas por Sistema Órgano Clase (SOC) y dentro de cada grupo de frecuencia [Muy común

($\geq 1/10$), Común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco común ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raro ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$), las reacciones adversas se presentan en orden descendiente de importancia

Tabla 1 Reacciones adversas por SOC y frecuencia MedDRA	
Infecciones e infestaciones	
Común	Infección del tracto respiratorio superior, infección del tracto urinario
Desórdenes del sistema sanguíneo y linfático	
Raro	Agranulocitosis ¹
Desórdenes del sistema inmune	
Poco común	Angioedema ¹
Desórdenes metabólicos y nutricionales	
Muy común	Anorexia
Común	Disminución de peso, disminución del apetito
Desórdenes psiquiátricos	
Común	Insomnio
Desórdenes del sistema nervioso	
Muy común	Dolor de cabeza
Común	Mareo, somnolencia, disgeusia, letargo
Desórdenes vasculares	
Común	Sofocos
Desórdenes respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Común	Disnea, tos, tos productiva
Desórdenes gastrointestinales	
Muy común	Dispepsia, náuseas, diarrea
Común	Enfermedad de reflujo esofágico, vómito, distensión abdominal, incomodidad abdominal, dolor abdominal, dolor abdominal superior, incomodidad estomacal, gastritis, constipación flatulencia
Desórdenes hepatobiliares	
Común	Incremento de ALT, incremento de AST, incremento de la gama glutamil transferasa
Raro	Incremento del total de bilirrubina en suero en combinación con incremento de ALT y AST ¹
Desórdenes de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy común	Reacción fotosensible, brote
Común	Prurito, eritema, piel seca, brote eritematoso, brote macular, brote con prurito
Desórdenes del tejido musculoesquelético y conectivo	
Común	Mialgia y artralgia
Desórdenes generales y condiciones del sitio de administración	
Muy común	Fatiga
Común	Astenia, dolor de pecho no cardíaco
Lesión por envenenamiento y complicaciones de procedimiento	
Común	Quemaduras solares

¹Identificados por medio de estudios de post mercadeo

Interacciones:

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

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

Fluvoxamina e inhibidores de CYP1A2:

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

La Pirfenidona está contraindicada en pacientes en uso concomitante de fluvoxamina (ver sección 4.3). La fluvoxamina debe ser descontinuada antes del inicio de la terapia con Pirfenidona debido a la eliminación reducida de Pirfenidona. Otras terapias que también sean inhibidoras de CYP1A2 y otra o más de las isoenzimas CYP involucradas en el metabolismo de Pirfenidona (ej CYP1C9, 2C19 y 2D6) deben ser evitados durante el tratamiento con Pirfenidona.

Extrapolaciones in vitro e in vivo indican que inhibidores fuertes y selectivos de CYP1A2 (ej: enoxacin) tienen el potencial de incrementar la exposición de la Pirfenidona entre el doble y el cuádruple. Si el uso concomitante de la Pirfenidona con un inhibidor fuerte y selectivo de CYP1A2 no puede ser evitado, la dosis de Pirfenidona debe ser reducida a 801 mg diarios (una cápsula 3 veces al día). Los pacientes deben ser monitoreados de cerca en busca de emergencias debido a reacciones adversas asociadas con la terapia de Pirfenidona. Descontinúe la Pirfenidona si es.

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

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

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

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

Reacción fotosensible y brote: A los pacientes que experimenten una reacción de fotosensibilidad ligera o moderada o un brote se les debe recordar la instrucción de usar bloqueador diariamente y debe evitar exponerse al sol. La dosis de Pirfenidona puede ser reducida a 3 tabletas diarias (1 tableta tres veces al día). Si el brote persiste después de 7 días, la Pirfenidona debe discontinuarse durante 15 días, con una reescalación a la dosis recomendada de la misma manera que en el periodo de escalación de la dosis. Pacientes que experimenten una reacción de fotosensibilidad o brote severo deben recibir instrucciones de interrumpir la dosis y de visitar al médico. Una vez que el brote se resuelva, la Pirfenidona puede ser reintroducida y reescalada hasta la dosis diaria recomendada a discreción del médico tratante (ver sección 4.4).

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

Recomendaciones en caso de una elevación de ALT/AST:

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

Poblaciones especiales:

Falla hepática:

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

Falla renal:

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

Población pediátrica:

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

Ancianos:

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

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016003478 generado por concepto emitido mediante Acta No. 03 de 2016, numeral 3.1.2.2., para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

-Evaluación farmacológica
-Inserto versión abril de 2015

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 03 de 2016, numeral 3.1.2.2., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición: Cada tableta contiene 200 mg de pirfenidona

Forma farmacéutica: Tableta

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

Contraindicaciones:

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

Precauciones y Advertencias:

Función hepática:

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

Recomendaciones en caso de elevaciones de AST/ALT:

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

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

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

Falla hepática:

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

Reacción fotosensible y brote:

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

Angioedema:

Reportes de angioedema (algunos severos) tales como inflamación de la cara, labios y/o lengua pueden ser asociados con la dificultad para respirar o sibilancias han sido presentadas en asociación con el uso de Pirfenidona en ajustes de postmercadeo. Por lo tanto, los pacientes que desarrollen signos o síntomas de angioedema después de la administración de Pirfenidona deben suspender inmediatamente el tratamiento. Los pacientes con angioedema deben ser manejados de acuerdo con los estándares de cuidado. La Pirfenidona no debe ser usada en pacientes con una historia de angioedema debido a Pirfenidona

Mareos:

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

Fatiga:

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

Pérdida de peso:

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

Excipientes:

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

Reacciones adversas:

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

La reacción adversa más comúnmente reportada durante la experiencia del estudio clínico con la Pirfenidona a una dosis de 2403 mg/día comparado con el placebo, respectivamente fueron náuseas (32.4% vs. 12.2%), brote (26.2% vs. 7.7%), diarrea (18.8% vs. 14.4%), fatiga (18.5% vs. 10.4%), dispepsia (16.1% vs 5.0%), anorexia (11.4% vs. 3.5%), dolor de cabeza (10.1% vs. 7.7%) y reacción fotosensible (9.3% vs. 1.1%).

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

Tabla 1 Reacciones adversas por SOC y frecuencia MedDRA	
Infecciones e infestaciones	
Común	Infección del tracto respiratorio superior, infección del tracto urinario
Desórdenes del sistema sanguíneo y linfático	
Raro	Agranulocitosis ¹
Desórdenes del sistema inmune	
Poco común	Angioedema ¹
Desórdenes metabólicos y nutricionales	
Muy común	Anorexia
Común	Disminución de peso, disminución del apetito
Desórdenes psiquiátricos	
Común	Insomnio
Desórdenes del sistema nervioso	
Muy común	Dolor de cabeza
Común	Mareo, somnolencia, disgeusia, letargo
Desórdenes vasculares	
Común	Sofocos
Desórdenes respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Común	Disnea, tos, tos productiva
Desórdenes gastrointestinales	
Muy común	Dispepsia, náuseas, diarrea
Común	Enfermedad de reflujo esofágico, vómito, distensión abdominal, incomodidad abdominal, dolor abdominal, dolor abdominal superior, incomodidad estomacal, gastritis, constipación flatulencia
Desórdenes hepatobiliares	
Común	Incremento de ALT, incremento de AST, incremento de la gama glutamil transferasa
Raro	Incremento del total de bilirrubina en suero en combinación con incremento de ALT y AST ¹
Desórdenes de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy común	Reacción fotosensible, brote
Común	Prurito, eritema, piel seca, brote eritematoso, brote macular, brote con prurito
Desórdenes del tejido musculoesquelético y conectivo	
Común	Mialgia y artralgia
Desórdenes generales y condiciones del sitio de administración	

Muy común	Fatiga
Común	Astenia, dolor de pecho no cardíaco
Lesión por envenenamiento y complicaciones de procedimiento	
Común	Quemaduras solares

¹Identificados por medio de estudios de post mercadeo

Interacciones:

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

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

Fluvoxamina e inhibidores de CYP1A2:

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

La Pirfenidona está contraindicada en pacientes en uso concomitante de fluvoxamina (ver sección 4.3). La fluvoxamina debe ser discontinuada antes del inicio de la terapia con Pirfenidona debido a la eliminación reducida de Pirfenidona. Otras terapias que también sean inhibidoras de CYP1A2 y otra o más de las isoenzimas CYP involucradas en el metabolismo de Pirfenidona (ej CYP1C9, 2C19 y 2D6) deben ser evitados durante el tratamiento con Pirfenidona.

Extrapolaciones in vitro e in vivo indican que inhibidores fuertes y selectivos de CYP1A2 (ej: enoxacin) tienen el potencial de incrementar la exposición de la Pirfenidona entre el doble y el cuádruple. Si el uso concomitante de la Pirfenidona con un inhibidor fuerte y selectivo de CYP1A2 no puede ser evitado, la dosis de Pirfenidona debe ser reducida a 801 mg diarios (una cápsula 3 veces al día). Los pacientes deben ser monitoreados de cerca en busca de emergencias debido a reacciones adversas asociadas con la terapia de Pirfenidona. Descontinúe la Pirfenidona si es.

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

veces al día). La Pirfenidona debe ser usada con precaución cuando se está usando ciprofloxacina a una dosis de 250 mg o 500 mg una o dos veces al día.

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

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

Fumar cigarrillos e inductores de CYP1A2:

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

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

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

Dosificación y Grupo Etario:

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

Recomendaciones para Ajuste de la Dosis:

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

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

Ajuste de dosis y otras consideraciones para el uso seguro:

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

Reacción fotosensible y brote: A los pacientes que experimenten una reacción de fotosensibilidad ligera o moderada o un brote se les debe recordar la instrucción de usar bloqueador diariamente y debe evitar exponerse al sol. La dosis de Pirfenidona puede ser reducida a 3 tabletas diarias (1 tableta tres veces al día). Si el brote persiste después de 7 días, la Pirfenidona debe discontinuarse durante 15 días, con una reescalación a la dosis recomendada de la misma manera que en el periodo de escalación de la dosis. Pacientes que experimenten una reacción de fotosensibilidad o brote severo deben recibir instrucciones de interrumpir la dosis y de visitar al médico. Una vez que el brote se resuelva, la Pirfenidona puede ser reintroducida y reescalada hasta la dosis diaria recomendada a discreción del médico tratante (ver sección 4.4).

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

Recomendaciones en caso de una elevación de ALT/AST:

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

Poblaciones especiales:

Falla hepática:

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

Falla renal:

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

Población pediátrica:

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

Ancianos:

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

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 16.7.0.0.N10

Adicionalmente la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto a la indicación anteriormente aprobada.

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

3.1.3. PRODUCTOS BIOLÓGICOS

3.1.3.1. HUMIRA® AC

Expediente : 201089514
Radicado : 2016059262
Fecha : 04/05/2016
Interesado : AbbVie SAS
Fabricante : Lonza Biologics Tuas PTE Ltd (LBT)
Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG.

Composición: Cada 0.4 mL contiene adalimumab 40 mg

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

Adultos:

Artritis Reumatoide: Indicado para reducir los signos y síntomas e inhibir la progresión del daño estructural en pacientes adultos con artritis reumatoide moderada a severamente activa que no han respondido satisfactoriamente a uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de enfermedad (FARMES). Puede emplearse solo o en combinación con metotrexato u otros agentes FARMES.

Artritis temprana.

Espondilitis Anquilosante: Humira®AC está indicado para reducir los signos y síntomas en pacientes con espondilitis anquilosante activa

Espondiloartritis axial no radiográfica (espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de EA) Humira®AC está indicado para reducir los signos y síntomas en pacientes con espondiloartritis axial activa, no radiográfica, quienes han tenido una respuesta inadecuada, son intolerantes o tienen contraindicación para recibir AINEs.

Psoriasis: Tratamiento de la psoriasis en placa crónica moderada a severa.

Artritis Psoriásica: Inhibición de la progresión del daño estructural y mejora en la función física en pacientes con artritis psoriásica.

Enfermedad de Crohn: En pacientes con enfermedad de Crohn que no han respondido a la terapia convencional o han perdido respuesta o son intolerantes al infliximab. Humira®AC ha demostrado curación de la mucosa y cierre de la fístula en forma completa en pacientes con enfermedad de Crohn moderada a severa ileocolónica. Humira®AC induce y mantiene la respuesta clínica a largo plazo y la remisión en pacientes con la enfermedad de Crohn moderada a severa, Humira®AC reduce el riesgo de re-hospitalización y cirugía relacionada con la enfermedad de Crohn.

Colitis ulcerativa: Humira®AC está indicado para el tratamiento de colitis ulcerativa activa, de moderada a severa, en pacientes que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional, incluyendo corticosteroides y 6-mercaptopurina (6-mp) o azatioprina (aza), o quienes son intolerantes a esas terapias o tienen contraindicaciones médicas para dichas terapias.

Pediatría:

Artritis Idiopática Juvenil:

Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular:

Humira®AC está indicado para reducir los signos y síntomas de la artritis idiopática juvenil poliarticular (pJIA, por sus siglas en inglés) activa, de moderada a severa, en pacientes de 2 años de edad y mayores. Humira®AC puede usarse solo o en combinación con metotrexato.

Artritis relacionada con entesitis:

Humira®AC está indicado para el tratamiento de Artritis relacionada con entesitis, en pacientes de 6 años de edad y mayores, que han tenido una respuesta inadecuada, o que son intolerantes a la terapia convencional.

Enfermedad de Crohn en pediatría:

Humira®AC está indicado para reducir los signos y síntomas e inducir y mantener la remisión clínica en pacientes pediátricos, de 6 años de edad y mayores, con enfermedad de Crohn activa de moderada a severa que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional.

Psoriasis en Placa en pediatría:

Humira®AC está indicado para el tratamiento de pacientes con psoriasis en placa crónica y severa, en niños y adolescentes a partir de los 4 años de edad que han tenido una respuesta inadecuada o que son candidatos inapropiados para terapia tópica o fototerapia.

Contraindicaciones: (Del registro) Humira®AC no debe ser administrado a pacientes con hipersensibilidad conocida a Humira®AC o a cualquiera de sus excipientes.

Precauciones y Advertencias:

Con el fin de mejorar la trazabilidad de los productos medicinales biológicos, la marca comercial y el número de lote del producto administrado deben ser registrados claramente.

Infecciones:

Infecciones serias debidas a infecciones bacterianas, micobacterianas, micóticas invasivas (histoplasmosis diseminada o extrapulmonar, aspergilosis, coccidioidomicosis), virales, por parásitos u otras infecciones oportunistas, han sido reportadas en pacientes que reciben agentes bloqueadores del FNT. También se ha reportado sepsis, casos raros de tuberculosis, candidiasis, listeriosis, Legionelosis y neumocistis con el uso de los antagonistas del FNT, incluyendo adalimumab. Otras infecciones serias observadas en ensayos clínicos incluyen neumonía, pielonefritis, artritis séptica y septicemia. Se han reportado hospitalizaciones o resultados fatales asociados con infecciones. Muchas de las infecciones serias han ocurrido en pacientes bajo tratamiento concomitante con agentes inmunosupresores que, junto con su enfermedad subyacente, pudieron haberlos predispuesto a las infecciones.

El tratamiento con Humira®AC no debe iniciarse en pacientes con infecciones activas, incluyendo infecciones crónicas o localizadas, hasta que las infecciones estén controladas. Los pacientes que hayan estado expuestos a tuberculosis y en pacientes

que hayan viajado a áreas de alto riesgo de tuberculosis o endémicas para enfermedades micóticas, tales como histoplasmosis, coccidioidomicosis o blastomicosis, se debe considerar el riesgo y los beneficios del tratamiento con Humira®AC antes de comenzar la terapia.

Como ocurre con otros antagonistas del FNT, los pacientes deberán ser estrechamente controlados por infecciones, incluyendo la tuberculosis, antes, durante y después del tratamiento con Humira®AC.

Los pacientes que desarrollen una infección nueva mientras reciben tratamiento con Humira®AC deben ser vigilados estrechamente y recibir una evaluación diagnóstica completa. La administración de Humira®AC debe suspenderse si un paciente presenta una nueva infección seria o sepsis y se debe iniciar la terapia antimicrobiana o antimicótica apropiada, hasta que las infecciones estén controladas.

Los médicos deben tener precaución al considerar el uso de HUMIRA®AC en pacientes con antecedentes de infecciones recurrentes o con condiciones subyacentes que puedan predisponer a los pacientes a infecciones.

Tuberculosis:

Se ha reportado tuberculosis, incluyendo reactivación y nuevos brotes de tuberculosis, en pacientes bajo tratamiento con adalimumab. Los reportes incluyen casos de tuberculosis pulmonar y extrapulmonar (es decir, diseminada).

Antes de iniciar la terapia con Humira®AC, todos los pacientes deben ser evaluados por infección de tuberculosis tanto activa e inactiva ("latente"). Esta evaluación debe incluir una evaluación médica detallada de la historia del paciente en lo que respecta a tuberculosis o cualquier posible exposición previa a personas con tuberculosis activa y una terapia inmunosupresora previa y/o actual. Se deben realizar pruebas de tamizaje apropiadas de acuerdo con las recomendaciones locales (por ejemplo, radiografía de tórax y prueba cutánea de tuberculina). Debe iniciarse el tratamiento de las infecciones latentes por tuberculosis antes de la terapia con Humira®AC. Cuando se realiza la prueba cutánea de tuberculina para detección de la infección de tuberculosis latente se debe considerar positivo un tamaño de induración de 5 mm o mayor, aun si el paciente se ha vacunado previamente con el Bacilo de Calmette-Guerin (BCG)⁺.

La posibilidad de tuberculosis latente no detectada se debe considerar especialmente en pacientes que han inmigrado o viajado a países con alta prevalencia de tuberculosis o quienes hayan tenido contacto cercano con una persona con tuberculosis activa.

Si se diagnostica tuberculosis activa no se debe iniciar la terapia con Humira®AC.

Si se diagnostica tuberculosis latente se debe iniciar el tratamiento adecuado con tratamiento profiláctico antituberculoso antes de iniciar el tratamiento con HUMIRA®AC, de acuerdo con las recomendaciones locales. El uso del tratamiento profiláctico antituberculoso también debe considerarse antes de iniciar el tratamiento con

Humira®AC en los pacientes con varios o significativos factores de riesgo de tuberculosis, a pesar de que presenten una prueba negativa para tuberculosis, y en pacientes con historia de tuberculosis latente o activa en los cuales no se puede confirmar que haya un curso adecuado del tratamiento. La decisión de iniciar una terapia antituberculosa en estos pacientes sólo se debe tomar luego de evaluar el riesgo de infección por tuberculosis latente y los riesgos de la terapia antituberculosa. Si es necesario, se debe consultar con un médico con experiencia en el tratamiento de la tuberculosis.

El tratamiento antituberculoso de pacientes con infección de tuberculosis latente reduce el riesgo de reactivación en pacientes que reciben tratamiento con Humira®AC. A pesar del tratamiento profiláctico para tuberculosis, han ocurrido casos de reactivación de tuberculosis en pacientes bajo tratamiento con adalimumab. Asimismo, se ha desarrollado tuberculosis activa en pacientes que reciben adalimumab cuya prueba de tamizaje para la infección por tuberculosis latente fue negativa y algunos pacientes que han sido tratados exitosamente contra tuberculosis activa han vuelto a desarrollar tuberculosis al ser tratados con agentes bloqueadores del FNT.

Los pacientes que reciben Humira®AC deben ser vigilados por signos y síntomas de tuberculosis activa, particularmente porque las pruebas para infección por tuberculosis latente pueden ser falsos negativos. El riesgo de resultados falsos negativos en una prueba cutánea de tuberculina se debe considerar especialmente en pacientes severamente enfermos o inmunocomprometidos.

Se debe instruir a los pacientes que deben buscar la asesoría médica si se presentan signos/síntomas que sugieran una infección de tuberculosis (por ejemplo, tos persistente, pérdida de peso, febrícula, languidez) durante o después de la terapia con Humira®AC.

+ Según sea permitido por las regulaciones locales.

Otras Infecciones Oportunistas:

Se han observado infecciones oportunistas, incluyendo infecciones micóticas invasivas en pacientes que reciben adalimumab. Estas infecciones no se reconocen de manera consistente en los pacientes que reciben bloqueadores del FNT, lo cual ha resultado en retrasos del tratamiento apropiado, resultando algunas veces en desenlaces fatales.

Los pacientes que toman bloqueadores del FNT son más susceptibles a infecciones micóticas serias, como histoplasmosis, coccidioidomicosis, blastomicosis, aspergilosis, candidiasis y otras infecciones oportunistas. Aquellos pacientes que desarrollen fiebre, malestar, pérdida de peso, sudoración, tos, disnea y/o infiltrados pulmonares u otras enfermedades sistémicas serias, con o sin shock concomitante, deben buscar de inmediato atención médica para una evaluación diagnóstica.

Para los pacientes que residen o que viajan a regiones donde las micosis son endémicas, se debe sospechar de infecciones micóticas invasivas si ellos desarrollan los signos y síntomas de posible infección micótica sistémica. Los pacientes están en

riesgo de histoplasmosis y de otras infecciones micóticas invasivas y por lo tanto los médicos deben considerar un tratamiento antimicótico empírico hasta que el o los patógenos sean identificados. La prueba de antígeno y anticuerpo para histoplasmosis puede ser negativa en algunos pacientes con infección activa. Cuando sea factible, la decisión de administrar una terapia empírica antimicótica en estos pacientes, debe hacerse consultando un médico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de infecciones micóticas invasivas y debe tomarse en cuenta el riesgo de infección micótica severa y los riesgos de la terapia antimicótica. Se recomienda detener el uso de los bloqueadores del FNT en los pacientes que desarrollan una infección micótica severa hasta que la infección sea controlada.

Reactivación de la Hepatitis B:

El uso de agentes bloqueadores del FNT se ha asociado con reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) en pacientes que son portadores crónicos de este virus. En algunos casos, la reactivación del VHB que ocurre junto con la terapia bloqueadora del FNT ha sido fatal. La mayoría de estos reportes han ocurrido en pacientes que reciben concomitantemente otras medicaciones supresoras del sistema inmune, lo cual también puede contribuir a la reactivación del VHB. Los pacientes en riesgo de infección por VHB deben evaluarse para establecer una evidencia previa de infección por VHB, antes de iniciar la terapia bloqueadora del FNT. Los médicos deben tener precaución al prescribir bloqueadores del FNT en pacientes identificados como portadores del VHB. Los pacientes que son portadores del VHB y que requieren tratamiento con bloqueadores del FNT deben ser vigilados estrechamente por signos y síntomas de infección activa para VHB durante la terapia y por varios meses posteriores a su finalización. No hay información disponible sobre la seguridad o eficacia de los pacientes tratados que son portadores del VHB, con terapia antiviral en conjunto con terapia bloqueadora del FNT para prevenir la reactivación del VHB. En pacientes que desarrollan reactivación del VHB, debe suspenderse la administración de HUMIRA® AC y se debe iniciar una terapia antiviral efectiva con tratamiento de soporte apropiado.

Episodios Neurológicos

Los antagonistas del FNT, incluyendo adalimumab, se han asociado en casos raros con la nueva aparición o exacerbación de síntomas clínicos y/o evidencia radiográfica de enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central, incluyendo la esclerosis múltiple, neuritis óptica y la enfermedad desmielinizante periférica, incluyendo el síndrome de Guillain Barré. Los médicos deben tener precaución en considerar el uso de HUMIRA® AC en pacientes con trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central, preexistentes o de reciente aparición; la discontinuación de HUMIRA® AC debe ser considerada si alguno de estos trastornos se desarrolla.

Neoplasias:

En las secciones controladas de los ensayos clínicos de los antagonistas del FNT, se han observado más casos de neoplasias incluyendo linfoma entre los pacientes que reciben un antagonista del FNT, comparados con los pacientes control.

El tamaño del grupo control y la duración limitada de las secciones controladas de los estudios no permite llegar a conclusiones firmes. Además, existe un antecedente incrementado de riesgo de linfoma en los pacientes con artritis reumatoide con enfermedad inflamatoria prolongada y altamente activa, lo que complica la evaluación de riesgo.

Durante los ensayos de etiqueta abierta a largo plazo con adalimumab, la tasa general de neoplasias fue similar a la esperada para una población general comparada por edad, género y etnia. Con el conocimiento actual, no puede excluirse un posible riesgo de desarrollo de linfomas u otras neoplasias en pacientes tratados con un antagonista del FNT.

Se han reportado neoplasias, algunas fatales, entre niños y adolescentes quienes han recibido tratamiento con agentes bloqueadores del FNT. Aproximadamente la mitad de los casos fueron linfomas, incluyendo linfoma de Hodgkin y no-Hodgkin. Los otros casos representaban una variedad de diferentes neoplasias e incluían neoplasias raras usualmente asociadas con inmunosupresión. Las neoplasias ocurrieron luego de una media de 30 meses de terapia. La mayoría de los pacientes estaba recibiendo inmunosupresores concomitantemente. Estos casos fueron reportados postcomercialización y son derivados de una variedad de fuentes incluyendo registros y reportes espontáneos postcomercialización.

Después de la comercialización se han identificado reportes muy raros de linfoma de células T hepatoesplénicas (HSTCL, por sus siglas en inglés), un linfoma raro y agresivo que a menudo es fatal, en pacientes tratados con adalimumab. La mayoría de estos pacientes recibieron terapias previas con infliximab al igual que el uso concomitante con azatioprina o 6-mercaptopurina, para la enfermedad inflamatoria intestinal. Se debería considerar el riesgo potencial con la combinación de azatioprina o 6-mercaptopurina y Humira® AC. No es clara la asociación causal del HSTCL con el adalimumab.

No se han realizado estudios que incluyan pacientes con una historia de neoplasia ni sobre el tratamiento continuo en pacientes que desarrollan neoplasia mientras reciben adalimumab. Por consiguiente, debe ejercerse precaución adicional al considerar el tratamiento de estos pacientes con HUMIRA® AC.

Todos los pacientes y en particular aquellos con una historia médica de terapia inmunosupresora extensa, o pacientes con psoriasis con una historia de tratamiento con Psoralen y rayos UVA (PUVA), deben ser examinados para descartar la presencia de cáncer de piel de tipo no melanoma antes y durante el tratamiento con HUMIRA® AC. Se han reportado casos de leucemia aguda y crónica asociados con el uso postcomercialización de un bloqueador del FNT en artritis reumatoide y otras indicaciones. Los pacientes con artritis reumatoide pueden presentar un riesgo mayor (hasta del doble) que la población general para el desarrollo de leucemia, incluso en ausencia de terapia con bloqueador del FNT.

Con los datos disponibles actualmente, se desconoce si el tratamiento con adalimumab influye en el riesgo de desarrollo de displasia o cáncer de colon. Todos los pacientes con colitis ulcerativa que están en riesgo de displasia o carcinoma de colon (por ejemplo, pacientes que han padecido colitis ulcerativa desde hace mucho tiempo o colangitis esclerosante primaria) o que tenían una historia previa de displasia o carcinoma de colon, deben ser evaluados para displasia a intervalos regulares antes de la terapia y a lo largo del curso de la enfermedad. Esta evaluación debe incluir colonoscopia y biopsias, según recomendaciones locales.

Alergias:

Las reacciones alérgicas serias asociadas con adalimumab en los estudios clínicos fueron raras. Se han recibido reportes de reacciones alérgicas serias incluyendo reacciones anafilácticas después de la administración de adalimumab.

Si se presentara una reacción anafiláctica u otra reacción alérgica seria, deberá suspenderse inmediatamente la administración de Humira® AC e iniciarse la terapia apropiada.

Reacciones Hematológicas:

Se han hecho reportes aislados de pancitopenia incluyendo la anemia aplásica con los agentes bloqueadores del FNT. Eventos adversos del sistema hematológico, incluyendo citopenia médicamente significativa (por ejemplo, trombocitopenia, leucopenia) se han reportado con adalimumab. No es clara la relación causal de estos reportes con el uso de Humira® AC. A todos los pacientes se les debe aconsejar solicitar atención médica inmediata si desarrollan signos o síntomas sugerentes de discrasias sanguíneas (por ejemplo, fiebre persistente, hematoma, hemorragias, palidez) mientras reciben Humira® AC. Se debe considerar la discontinuación de la terapia con Humira® AC en pacientes con anormalidades hematológicas significativas confirmadas.

Administración concomitante de FARMES biológicos o antagonistas del FNT:

Durante estudios clínicos se observaron infecciones serias debidas al uso concomitante de anakinra y otros antagonistas del FNT, etanercept, con ningún beneficio clínico adicional comparado con etanercept solo. Debido a la naturaleza de los eventos adversos observados con la terapia que combina etanercept y anakinra, pueden resultar toxicidades similares de la combinación de anakinra con otros antagonistas del FNT. Por tanto, la combinación de adalimumab y anakinra no es recomendada.

La administración concomitante de adalimumab con otros FARMES biológicos (por ejemplo, anakinra y abatacept) u otros antagonistas del FNT no es recomendada, debido al posible aumento en el riesgo de infecciones y otras interacciones farmacológicas potenciales.

Inmunosupresión:

En un estudio que incorporó a 64 pacientes con AR tratados con adalimumab, no hubo evidencia de depresión de la hipersensibilidad retardada, disminución de los niveles de inmunoglobulina, ni cambio los recuentos de células B y T efectoras ni en las células asesinas naturales (NK, por sus siglas en inglés), monocitos/macrófagos ni neutrófilos.

Vacunas:

En un estudio aleatorio, doble ciego, controlado con placebo realizado en 226 pacientes adultos con artritis reumatoide tratados con adalimumab, se evaluaron las respuestas del anticuerpo a la administración concomitante de las vacunas del neumococo y de la influenza. Se lograron niveles de anticuerpos protectores a los antígenos del neumococo en 86% de los pacientes tratados en el grupo de adalimumab en comparación con 82% en el grupo de placebo. Un total de 37% de los pacientes tratados con adalimumab y 40% de los tratados con placebo logró un incremento de al menos dos veces en al menos tres de cinco antígenos del neumococo. En el mismo estudio, 98% de los pacientes tratados con adalimumab y 95% de los tratados con placebo lograron niveles protectores de anticuerpos a los antígenos de la influenza. Un total de 52% de los pacientes tratados con adalimumab y 63% de los tratados con placebo logró al menos un incremento de cuatro veces en al menos dos de tres de los antígenos de la influenza.

Se ha recomendado que los pacientes pediátricos, si es posible, actualicen todas las inmunizaciones, según las directrices actuales de inmunización, antes de comenzar la terapia con Humira® AC.

Los pacientes que se tratan con Humira® AC pueden recibir simultáneamente vacunas exceptuando las vacunas vivas. No hay datos disponibles sobre la transmisión secundaria de infección por vacunas vivas en pacientes tratados con adalimumab.

No se recomienda la administración de vacunas vivas a infantes que estuvieron expuestos a adalimumab en el útero, por 5 meses después de la última inyección de adalimumab administrada a la madre durante el embarazo.

Insuficiencia Cardíaca Congestiva:

Adalimumab no ha sido estudiado formalmente en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), sin embargo, se ha reportado en estudios clínicos con otro antagonista del FNT una tasa más alta de eventos adversos relacionados con la ICC, incluyendo empeoramiento de la ICC y nueva aparición de ICC. Se han reportado también casos de empeoramiento de la ICC en pacientes que reciben adalimumab. Los médicos deben tener precaución al usar Humira® AC en pacientes que tengan insuficiencia cardíaca y los deben vigilar cuidadosamente.

Procesos Autoinmunes:

El tratamiento con Humira® AC puede resultar en la formación de anticuerpos autoinmunes.

Se desconoce el impacto del tratamiento con Humira® AC a largo plazo en el desarrollo de enfermedades autoinmunes.

Si un paciente desarrolla síntomas sugerentes de un síndrome similar al lupus después del tratamiento con Humira® AC, la terapia debe discontinuarse.

Uso geriátrico:

La frecuencia de infección grave entre los individuos mayores de 65 años de edad tratados con adalimumab fue más alta que para los individuos menores de 65 años de edad. Del número total de individuos en los estudios clínicos con adalimumab, el 9.4% era de 65 años o mayores, mientras que aproximadamente el 2.0% tenía 75 años y mayores. Debido a que existe una incidencia más alta de infecciones en la población de personas de edad avanzada en general, debe tenerse precaución al tratar a estas personas.

Reacciones adversas:

Ensayos Clínicos en Artritis Reumatoide, Artritis Idiopática Juvenil (Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular y Artritis relacionada con entesitis), Artritis Psoriásica, Espondiloartritis Axial (Espondilitis Anquilosante y Espondiloartritis Axial no radiográfica), Enfermedad de Crohn, Colitis Ulcerativa, *Psoriasis*.

Adalimumab fue estudiado en 9506 pacientes en ensayos controlados, pivote y de etiqueta abierta hasta por 60 meses o más. Estos ensayos incluyeron pacientes que usan adalimumab.

Los estudios pivotaes, contralados, incluyeron 6089 pacientes que recibieron adalimumab y 3801 pacientes que recibieron placebo o el comparador activo durante el periodo controlado.

La proporción de pacientes que discontinuó el tratamiento debido a reacciones adversas durante la porción controlada, doble ciega de los estudios pivote fue 5.9% para pacientes tratados con adalimumab y de 5.4% para pacientes tratados con el control.

Puede esperarse que aproximadamente el 13% de los pacientes experimente reacciones en el sitio de la inyección, con base en uno de los eventos adversos más comunes en los estudios clínicos controlados con adalimumab.

En la Tabla 1 se muestran los eventos adversos relacionados con adalimumab al menos como posible causalidad, tanto clínicos como de laboratorio, por sistema/órgano y frecuencia (muy común: mayor o igual a 1/10; común: mayor o igual a 1/100 a menor a 1/10; poco común: mayor o igual a 1/1000 a menor a 1/100; raro: mayor o igual a

1/10,000 a menor a 1/1000). Se incluyó la frecuencia más alta observada entre las diferentes indicaciones. Un asterisco (*) aparece en la columna de sistema/órgano si se ha encontrado información adicional en las secciones Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones y Reacciones Adversas.

Tabla 1: Reacciones Adversas en Estudios Clínicos

Sistema/órgano	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e Infestaciones *	Muy común	Infecciones del tracto respiratorio (incluyendo infecciones del tracto respiratorio superior e inferior, neumonía, sinusitis, faringitis, nasofaringitis y neumonía por herpes viral)
	Común	Infecciones sistémicas (incluyendo sepsis, candidiasis e influenza), Infecciones intestinales (incluyendo gastroenteritis viral), infecciones de la piel y de tejidos blandos (incluyendo paroniquia, celulitis, impétigo, fascitis necrotizante y herpes zoster), infecciones del oído, infecciones orales (incluyendo herpes simple, herpes oral e infecciones de los dientes), infecciones del tracto reproductivo (incluyendo infección micótica vulvovaginal), infecciones del tracto urinario (incluyendo pielonefritis), infecciones micóticas, infecciones articulares
	Poco común	Infecciones oportunistas y tuberculosis (incluyendo coccidioidomicosis, histoplasmosis e infección por <i>Micobacterium avium complex</i>), infecciones neurológicas (incluyendo meningitis viral), infecciones oculares, infecciones bacterianas,
Neoplasias benignas, malignas y no específicas (incluyendo quistes y pólipos)*	Común	Neoplasia benigna, cáncer de piel excluyendo melanoma (incluyendo carcinoma de células basales y carcinoma de las células escamosas)
	Poco común	Linfoma**, neoplasia de órganos sólidos (incluyendo cáncer de mama, neoplasia de pulmón y neoplasia de tiroides), melanoma**
Trastornos de la sangre y del sistema linfático*	Muy común	Leucopenia (incluyendo neutropenia y agranulocitosis), Anemia
	Común	Trombocitopenia, leucocitosis
	Poco común	Púrpura trombocitopénica idiopática
	Raro	Pancitopenia
Trastornos del sistema inmune*	Común	Hipersensibilidad, alergias (incluyendo alergia estacional)

Sistema/órgano	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos del metabolismo y nutrición	Muy común Común	Incremento de los lípidos Hipopotasemia elevación del ácido úrico, sodio sanguíneo anormal, hipocalcemia, hiperglucemia, hipofosfotemia, deshidratación
Trastornos psiquiátricos	Común	Alteraciones del humor (incluyendo depresión), Ansiedad, insomnio
Trastornos del sistema nervioso*	Muy común Común Poco común Raro	Cefalea Parestesias (incluyendo hipoestesia), migraña, Compresión de la raíz nerviosa Tremor, neuropatía Esclerosis múltiple
Trastornos oculares	Común Poco común	Alteraciones visuales, conjuntivitis blefaritis edema ocular diplopía
Trastornos del oído y del laberinto	Común Poco común	Vértigo Sordera, Tinnitus
Trastornos cardíacos*	Común Poco común Raro	Taquicardia Arritmias, insuficiencia cardíaca congestiva Paro cardíaco
Trastornos vasculares	Común Poco común	Hipertensión, rubor, hematoma Oclusión arterial vascular, tromboflebitis, aneurisma aórtico
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino*	Común Poco común	Tos, asma, disnea Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis.

Sistema/órgano	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos gastrointestinales	Muy común	Dolor abdominal, náusea y vómitos
	Común	Hemorragia gastrointestinal, dispepsia, enfermedad por reflujo gastroesofágico, síndrome de sicca
	Poco común	Pancreatitis, disfagia, edema facial
Trastornos hepatobiliares*	Muy común	Elevación de las enzimas hepáticas
	Poco común	Colecistitis y colelitiasis, bilirrubina elevada, esteatosis hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy común	Erupción (incluyendo erupción exfoliativa),
	Común	Prurito, urticaria, Sufusión hemorrágica (incluyendo púrpura), dermatitis (incluyendo eczema), onicoclasia, hiperhidrosis,
	Poco común	Sudoración nocturna, Cicatrices
Trastornos músculoesqueléticos y del tejido conectivo	Muy común	Dolor musculoesquelético
	Común	Espasmos musculares (incluyendo incremento de creatina fosfoquinasa en sangre)
	Poco común	Rabdomiólisis Lupus eritematoso sistémico
Trastornos renales y urinarios	Común	Hematuria, insuficiencia renal
	Poco común	Nocturia
Trastornos del sistema reproductivo y de las mamas	Poco común	Disfunción eréctil
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración*	Muy común	Reacción en el sitio de la inyección (incluyendo eritema en el sitio de la inyección)
	Común	Dolor en el pecho, Edema.
	Poco común	Inflamación
Investigaciones	Común	Trastornos de la coagulación y hemorragias (incluyendo prolongación en el tiempo parcial de tromboplastina activada), pruebas positivas de autoanticuerpos (incluyendo el anticuerpo del ADN de doble cadena),

Sistema/órgano	Frecuencia	Reacción adversa
		elevación de lactato deshidrogenasa en sangre.
Lesiones, envenenamiento y complicaciones del procedimiento	Común	Alteraciones de la cicatrización

* La información adicional se puede encontrar en Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones y Reacciones Adversas

** Incluye extensión de estudios de etiqueta abierta

Población Pediátrica:

En general, las reacciones adversas en los pacientes pediátricos fueron similares en frecuencia y tipo a las observadas en los pacientes adultos.

Reacciones en el Sitio de la Inyección:

En los ensayos pivote controlados en adultos y niños, 12.9% tratados con adalimumab presentaron reacciones en el sitio de la inyección (eritema y/o prurito, hemorragia, dolor o inflamación) en comparación con 7.2% de los pacientes que recibieron el tratamiento control. La mayoría de estas reacciones en el sitio de la inyección se describieron como leves y generalmente no necesitaron la discontinuación del fármaco.

Infecciones:

En los ensayos pivotes controlados en adultos y niños, la tasa de infección fue de 1.51 por paciente-año en los pacientes tratados con adalimumab y 1.46 por paciente-año en los pacientes tratados con el control. La incidencia de infecciones serias fue de 0.04 por paciente-año en los pacientes tratados con adalimumab y 0.03 por paciente-año en los pacientes tratados con el control. Las infecciones consistieron principalmente de nasofaringitis, infecciones del tracto respiratorio superior y sinusitis. La mayoría de los pacientes continuó el tratamiento con adalimumab después que se resolviera la infección.

En los estudios abiertos y controlados con adalimumab en adultos y niños, se reportaron infecciones serias (incluyendo infecciones fatales que ocurrieron raramente) que incluyen reportes de tuberculosis (incluyendo el área miliar y extrapulmonar) e infecciones oportunistas invasivas (por ejemplo, histoplasmosis diseminada, neumonía por *Pneumocystis carinii*, aspergilosis y listeriosis).

Neoplasias y trastornos linfoproliferativos:

No se observaron neoplasias en 249 pacientes pediátricos con una exposición de 655.6 paciente-año durante ensayos con adalimumab realizado en pacientes con artritis idiopática juvenil (artritis idiopática juvenil poliarticular y artritis relacionada con entesitis).

Además, no se observaron neoplasias en 192 pacientes pediátricos con una exposición de 258.9 paciente-año durante un ensayo con adalimumab realizado en pacientes con Enfermedad de Crohn.

No se observaron neoplasias en 77 pacientes pediátricos con una exposición de 80.0 paciente-año durante un estudio realizado en pacientes pediátricos con psoriasis en placa.

Durante las partes controladas de los ensayos pivote con adalimumab en adultos, con una duración de 12 semanas como mínimo, se observaron neoplasias distintas de linfoma y cáncer de piel del tipo no melanoma, en una tasa (intervalo de confianza (IC) del 95%) de 6.8 (4.4, 10.5) por 1000 paciente-año entre 5291 pacientes tratados con adalimumab versus una tasa de 6.3 (3.4, 11.8) por 1000 paciente-año entre 3444 pacientes tratados con el control (la mediana de la duración del tratamiento fue de 3.8 meses para los pacientes tratados con adalimumab y 4.0 meses para los pacientes tratados con control).

La tasa (intervalo de confianza del 95%) de cáncer de piel del tipo no melanoma fue de 8.8 (6.0, 13.0) por 1000 paciente-año entre los pacientes tratados con adalimumab y 3.2 (1.3, 7.6) por 1000 paciente-año entre los pacientes tratados con el control. De estos tipos de cáncer de piel, el carcinoma de células escamosas ocurrió a una tasa (intervalo de confianza de 95%) de 2.7 (1.4, 5.4) por 1000 paciente-año entre los pacientes tratados con adalimumab y de 0.6 (0.1, 4.5) por 1000 paciente-año en los pacientes tratados con el control.

La tasa de linfomas (intervalo de confianza del 95%) fue de 0.7 (0.2, 2.7) por 1000 paciente-año entre los pacientes tratados con adalimumab y de 0.6 (0.1, 4.5) por 1000 paciente-año entre los pacientes tratados con el control.

La tasa observada de neoplasias, aparte de linfoma y tipos de cáncer de piel del tipo no melanoma, es de aproximadamente 9.6 por 1000 paciente-año en la porción controlada de los ensayos clínicos y en los estudios de extensión de etiqueta abierta en curso y completados. La tasa observada de cáncer de piel del tipo no melanoma es aproximadamente 9.7 por 1000 paciente-año y la tasa observada de linfomas es de aproximadamente 1.3 por 1000 paciente-año. La mediana de la duración de estos estudios es aproximadamente 3.3 años e incluyó 6427 pacientes quienes recibían adalimumab al menos por 1 año o quienes desarrollaron una neoplasia dentro del año de haber iniciado la terapia, representando 26439.6 paciente-año de terapia.

Autoanticuerpos:

Se obtuvieron muestras séricas de los pacientes para evaluar los autoanticuerpos en distintos puntos de tiempo en los estudios I-V de AR. En estos ensayos adecuados y bien controlados, el 11.9% de los pacientes tratados con adalimumab y el 8.1% de los pacientes tratados con el placebo y con el control activo que tenían títulos de anticuerpos antinucleares basales negativos reportaron títulos positivos en la semana 24.

Dos de los 3989 pacientes tratados con adalimumab en todos los estudios de AR, AP y EA, desarrollaron signos clínicos indicativos de síndrome similar al lupus de nueva aparición. Los pacientes mejoraron después de la interrupción del tratamiento. Ninguno de los pacientes desarrolló nefritis por lupus ni síntomas sobre el sistema nervioso central. Se desconoce el impacto del tratamiento con adalimumab a largo plazo en el desarrollo de enfermedades autoinmunes.

Psoriasis: Aparición y Empeoramiento:

Se han reportado casos de psoriasis de nueva aparición, incluyendo psoriasis pustular y psoriasis palmoplantar y casos de empeoramiento de psoriasis preexistente con el uso de bloqueadores del FNT incluyendo adalimumab. Muchos de estos pacientes se encontraban recibiendo inmunosupresores concomitantemente (por ejemplo, MTX, corticosteroides). Algunos de estos pacientes requirieron hospitalización. La mayoría de los pacientes presentaron mejoría de su psoriasis luego de la discontinuación del bloqueador del FNT. Algunos pacientes presentaron recurrencia de la psoriasis, cuando fueron reiniciados con un bloqueador del FNT diferente. La discontinuación de Humira® AC debe considerarse para casos severos y en aquellos pacientes que no mejoran o empeoran a pesar de los tratamientos tópicos.

Elevaciones de las Enzimas Hepáticas:

En ensayos controlados de Fase 3 de adalimumab (40 mg SC en semanas alternas) en pacientes con AR y APs con una duración de período de duración que oscila de 4 a 104 semanas, las elevaciones de ALT $\geq 3 \times$ LSN (Límite superior del rango normal) ocurrieron en 3.7% de los pacientes tratados con adalimumab y 1.6% de los pacientes tratados con control. Debido a que muchos de los pacientes en estos ensayos también estaban tomando medicamentos que ocasionaban elevaciones de enzimas hepáticas (por ejemplo, AINEs, MTX), la relación entre adalimumab y las elevaciones de enzimas no está clara. En ensayos controlados de Fase 3 de adalimumab (Dosis iniciales de 160 mg y 80 mg, u 80 mg y 40 mg en los Días 1 y 15, respectivamente, seguidos por 40 mg en semanas alternas), en pacientes con enfermedad de Crohn con una duración del período de control que oscila de 4 a 52 semanas.

Las elevaciones de ALT $\geq 3 \times$ LSN ocurrieron en 0.9% de los pacientes tratados con adalimumab y 0.9% de pacientes tratados con control. En ensayos controlados de Fase 3 de adalimumab (dosis iniciales de 160 mg y 80 mg en los Días 1 y 15 respectivamente, seguidos por 40 mg en semanas alternas) en pacientes con colitis ulcerativa con una duración de período de control oscilando de 1 a 52 semanas. Las elevaciones de ALT $\geq 3 \times$ LSN ocurrieron en 1.5% de pacientes tratados con adalimumab y 1.0 % de los pacientes tratados con control. En ensayos controlados de Fase 3 de adalimumab (dosis inicial de 80 mg, luego 40 mg en semanas alternas), en pacientes con psoriasis en placa con control, en un periodo de duración de 12 a 24

semanas. Las elevaciones de ALT $\geq 3 \times$ LSN ocurrieron en 1.8% de los pacientes tratados con adalimumab y 1.8% de los pacientes tratados con control.

En estudios controlados de adalimumab (con dosis inicial de 160mg a la Semana 0 y 80mg a la Semana 2, seguidos de 40mg cada semana, empezando a la Semana 4), en pacientes con hidradenitis supurativa con un periodo de control con un rango de duración de 12 a 16 semanas, las elevaciones ALT $\geq 3 \times$ LSN ocurrieron en 0.3% de los pacientes tratados con adalimumab y 0.6% de los pacientes tratados con control.

En ensayos controlados de Fase 3 de adalimumab (40 mg en semanas alternas) en pacientes con espondiloartritis axial (incluyendo espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica) con un período de control de 12 a 24 semanas, las elevaciones ALT $\geq 3 \times$ LSN ocurrieron en 2.1% de pacientes tratados con adalimumab y 0.8% de pacientes tratados con control.

En los estudios de fase 3 de adalimumab en pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular, los cuales estaban comprendidos entre los 4 a 17 años de edad y pacientes con artritis relacionada con entesitis, los cuales estaban comprendidos entre los 6 a 17 años de edad, ocurrieron elevaciones de ALT $\geq 3 \times$ LSN en el 6.1% de los pacientes tratados con adalimumab y en 1.3% de los pacientes tratados con el control. La mayoría de elevaciones de ALT ocurrieron con el uso concomitante con metotrexato. No ocurrieron elevaciones de ALT $\geq 3 \times$ LSN en el estudio de fase 3 en pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular comprendidos entre 2 a < 4 años de edad.

En el estudio de fase 3 de adalimumab en pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn, se evaluó la eficacia y seguridad de dos regimenes de dosis de mantenimiento ajustados al peso corporal, después de terapia de inducción ajustada al peso corporal por hasta 52 semanas de tratamiento, las elevaciones de ALT $\geq 3 \times$ LSN ocurrieron en 2.6% (5/192) de los pacientes, de los cuales 4 estaban recibiendo concomitantemente inmunosupresores en los niveles basales.

No ocurrieron elevaciones de ALT $\geq 3 \times$ LSN en los estudios de Fase 3 de adalimumab en pacientes pediátricos con psoriasis en placa.

A lo largo de todas las indicaciones en los ensayos clínicos los pacientes con con el ALT elevado fueron asintomáticas y en la mayoría de casos las elevaciones fueron transitorias y se resolvieron con el tratamiento continuado. Sin embargo, ha habido muy raros informes postmercado de reacciones hepáticas severas incluyendo insuficiencia hepática en pacientes que reciben bloqueadores FNT, incluyendo adalimumab. La relación causal del tratamiento de adalimumab sigue siendo poco clara.

Tratamiento concomitante con azatioprina/6-mercaptopurina:

En estudios realizados en adultos con enfermedad de Crohn, se observaron mayores incidencias de eventos adversos relacionados a infecciones malignas y serias con la combinación de adalimumab y azatioprina/6-mercaptopurina, comparado con los tratados solo con adalimumab.

Reacciones Adversas Adicionales De la Vigilancia Postcomercialización o Ensayos Clínicos de Fase IV:

Se reportaron eventos adversos durante el uso de adalimumab después de la aprobación. Debido a que estos eventos fueron reportados voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar con confiabilidad su frecuencia o establecer la relación causal a la exposición de adalimumab.

Tabla 2: Reacciones Adversas Adicionales de la Vigilancia Postcomercialización o de los Ensayos Clínicos de Fase IV

Sistema/Órgano	Reacción Adversa
Infecciones e infestaciones	Diverticulitis
Neoplasias benignas, malignas e inespecíficas (incluidos quistes y pólipos)*	Linfoma de células T hepatoesplénicas, leucemia, carcinoma de células de Merkel (carcinoma neuroendocrino de la piel)
Trastornos del sistema inmune*	Anafilaxia, sarcoidosis
Trastornos del sistema nervioso*	Trastornos desmielinizantes (por ejemplo, neuritis óptica, síndrome de Guillain-Barré), accidente cerebrovascular
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino.	Embolismo pulmonar Efusión pleural, fibrosis pulmonar
Trastornos gastrointestinales*	Perforación intestinal
Trastornos hepatobiliares*	Reactivación de la hepatitis B, insuficiencia hepática, hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Vasculitis cutánea, Síndrome de Steven Johnson, angioedema, aparición o empeoramiento de la psoriasis (incluyendo la psoriasis pustular palmoplantar), eritema multiforme, alopecia
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Síndrome similar al lupus
Trastornos cardíacos	Infarto al miocardio
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Fiebre
(*) Información adicional se encuentra en Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones y Reacciones Adversas	

Interacciones:

Interacciones Fármaco-Fármaco:

Cuando se administró adalimumab a 21 pacientes con AR con terapia estable con MTX, no hubo cambios estadísticamente significativos en los perfiles de concentración sérica del MTX. Por el contrario, luego de una dosificación individual y múltiple, el MTX disminuyó las depuraciones aparentes del adalimumab en un 29% y 44%, respectivamente. Los datos no sugieren la necesidad de ajustar la dosis de adalimumab ni de MTX.

No se han evaluado las interacciones entre adalimumab y otros fármacos aparte de MTX en estudios farmacocinéticos formales. En los ensayos clínicos, no se observaron interacciones cuando se administró adalimumab con FARMES de uso frecuente (sulfasalazina, hidrocloroquina, leflunomida y oro parenteral), glucocorticoides, salicilatos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos o analgésicos.

Interacción de las Pruebas de Laboratorio/fármaco:

No existe interferencia conocida entre adalimumab y las pruebas de laboratorio.

Dosificación y grupo etario:

Dosificación y administración:

Adultos:

Artritis Reumatoide, Artritis Psoriásica y Espondiloartritis Axial (Espondilitis Anquilosante y Espondiloartritis Axial no radiográfica).

La dosis recomendada de Humira® AC para pacientes adultos con artritis reumatoide, artritis psoriásica o espondiloartritis axial (espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica) es de 40 mg administrados en semanas alternas en dosis única por vía subcutánea. Metotrexato (MTX), glucocorticoides, salicilatos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, analgésicos y otros FARMES pueden continuarse durante el tratamiento con Humira® AC.

En artritis reumatoide, algunos pacientes que no toman simultáneamente MTX pueden obtener beneficio adicional al aumentar la frecuencia de la dosificación de Humira® AC a 40 mg cada semana (Opcional).

Enfermedad de Crohn:

El régimen de dosificación recomendado de Humira® AC para pacientes adultos con enfermedad de Crohn se inicia con 160 mg en el Día 1 (administrados como 4 inyecciones de 40 mg en un día o como 2 inyecciones de 40 mg al día por dos días consecutivos), seguido por 80 mg dos semanas más tarde (Día 15). Otras dos semanas más tarde (Día 29) comenzar con una dosis de mantenimiento de 40 mg administrada en semanas alternas. Se pueden continuar los tratamientos con aminosalicilatos, corticosteroides y/o agentes inmunomoduladores (por ejemplo, 6-mercaptopurina y azatioprina) durante el tratamiento con Humira® AC.

Algunos pacientes que experimenten disminución en su respuesta se pueden beneficiar de un aumento en la frecuencia de la dosificación de Humira® AC a 40 mg cada semana.

Algunos pacientes que no hayan respondido a la semana 4 se pueden beneficiar de una terapia de mantenimiento continuo hasta la semana 12. La terapia continuada debe ser reconsiderada cuidadosamente en un paciente que no haya respondido dentro de este periodo de tiempo.

Durante el tratamiento de mantenimiento, los corticosteroides pueden ser disminuidos gradualmente de acuerdo con las guías de la práctica clínica.

Colitis Ulcerativa:

El régimen de dosificación de inducción recomendado de Humira® AC para pacientes adultos con colitis ulcerativa moderada a severa es de 160 mg en la Semana 0 (la dosis puede administrarse como cuatro inyecciones en un día o como dos inyecciones al día por dos días consecutivos) y 80 mg en la Semana 2. Después del tratamiento de inducción, la dosis recomendada es de 40 mg en semanas alternas, vía inyección subcutánea. Se pueden continuar los tratamientos con aminosalicilatos, corticosteroides y/o agentes inmunomoduladores (por ejemplo, 6-mercaptopurina y azatioprina) durante el tratamiento con Humira® AC.

Durante el tratamiento de mantenimiento, los corticosteroides pueden ser disminuidos gradualmente de acuerdo con las guías de la práctica clínica.

Algunos pacientes que experimenten disminución en su respuesta se pueden beneficiar de un aumento en la frecuencia de la dosificación de Humira® AC a 40 mg cada semana. Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica se alcanza usualmente dentro de las semanas 2-8 de tratamiento. Adalimumab debe continuarse solamente en los pacientes que han presentado respuesta durante las primeras 8 semanas de terapia.

Psoriasis en Placa:

La dosis recomendada de Humira® AC para pacientes adultos con psoriasis en placa es una dosis inicial de 80 mg, seguido por 40 mg, administrados en semanas alternas, comenzando una semana después de la dosis inicial.

Pediatría:

Artritis Idiopática Juvenil:

Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular de 2 a 12 años de edad:

La dosis recomendada de Humira® AC para pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular, con edades entre 2 a 12 años es de 24 mg/m² de área de superficie corporal hasta una dosis única máxima de 20 mg de adalimumab (para pacientes de 2 a < 4 años de edad) y hasta una dosis única máxima de 40 mg de adalimumab (para pacientes de 4 a 12 años de edad) administrada cada dos semanas por inyección subcutánea. El volumen de la inyección se selecciona con base en la estatura y peso

del paciente. Hay disponible un vial pediátrico de 40 mg/0.8 mL para los pacientes en los que se requiere administrar menos de la dosis completa de 40 mg. Para la información de dosificación pediátrica en pacientes de 2 a 12 años de edad, ver la Información para Prescribir de Humira 40 mg/0.8 mL solución para Inyección para uso pediátrico.

Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular a partir de los 13 años de edad:

Para los pacientes a partir de los 13 años de edad, se administra una dosis de 40 mg cada dos semanas sin importar el área de superficie corporal.

Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica generalmente se logra en 12 semanas de tratamiento. Se debe considerar cuidadosamente la continuación de la terapia en un paciente que no responda dentro de este periodo de tiempo.

No hay uso relevante de Humira®AC en pacientes menores de 2 años para esta indicación.

Artritis Relacionada con Entesitis:

La dosis recomendada de Humira®AC para pacientes con artritis relacionada con entesitis de 6 años de edad y mayores es de 24 mg/m² de área de superficie corporal, hasta una dosis única máxima de 40 mg de adalimumab, administrada cada dos semanas por inyección subcutánea. El volumen de la inyección se selecciona con base en la estatura y peso del paciente. Hay disponible un vial pediátrico de 40 mg/0.8 mL para los pacientes en los que se requiere administrar menos de la dosis completa de 40 mg. Para la información de dosificación pediátrica, ver la Información para Prescribir de Humira 40 mg/0.8 mL solución para Inyección para uso pediátrico

Humira®AC no ha sido estudiado en pacientes menores de 6 años de edad con artritis relacionada con entesitis.

Enfermedad de Crohn Pediátrica:

Pacientes con peso corporal < 40 kg:

La dosis inicial (día 1) es de 80 mg (dos inyecciones de 40 mg en un día), seguida de 80 mg dos semanas más tarde (día 15). Dos semanas más tarde (día 29) iniciar una dosis de mantenimiento así:

- 20 mg cada dos semanas, para enfermedad de Crohn severamente activa
- 10 mg cada dos semanas, para enfermedad de Crohn moderadamente activa

Pacientes con peso corporal ≥ 40 mg:

La dosis inicial (día 1) es de 160 mg (cuatro inyecciones de 40 mg en un día o dos inyecciones de 40 mg por día en dos días consecutivos), seguida de 80 mg dos semanas más tarde (día 15). Dos semanas más tarde (día 29) iniciar una dosis de mantenimiento así:

- 40 mg cada dos semanas, para enfermedad de Crohn severamente activa
- 20 mg cada dos semanas, para enfermedad de Crohn moderadamente activa

Algunos pacientes se pueden beneficiar al aumentar la frecuencia a una dosis por semana si se experimenta una exacerbación de la enfermedad o respuesta inadecuada durante la dosificación de mantenimiento.

Humira®AC no ha sido estudiado en niños menores de 6 años con enfermedad de Crohn

Psoriasis en Placa Pediátrica:

La dosis recomendada de Humira®AC es de 0,8 mg por kg de peso corporal (hasta un máximo de 40 mg por dosis) administrada por vía subcutánea semanalmente para las dos primeras dosis y cada dos semanas de allí en adelante. Se debe considerar cuidadosamente la continuación de la terapia por más de 16 semanas en los pacientes que no responden dentro de este periodo de tiempo.

Si está indicada la continuación del tratamiento con Humira®AC, se debe seguir la guía anterior de dosis y duración del tratamiento.

No hay uso relevante de Humira®AC en niños menores de 4 años en esta indicación.

El volumen de inyección se debe basar en el peso corporal del paciente. Hay disponible un vial pediátrico de 40 mg/0.8 mL para los pacientes en los que se requiere administrar menos de la dosis completa de 40 mg. Para la información de dosificación pediátrica, ver la Información para Prescribir de Humira 40 mg/0.8 mL solución para Inyección para uso pediátrico

Vía de administración: Subcutánea

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración
- Inserto Jeringa Prellenada (PFS), Versión CCDS 03320915, Septiembre/ 2015
- Inserto Jeringa Prellenada con aplicador (PEN), Versión CCDS 03320915; Septiembre /2015
- Información para Prescribir CCDS versión 03320915, Septiembre/2015

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

Composición: Cada 0.4 mL contiene adalimumab 40 mg

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

Adultos:

Artritis Reumatoide: Indicado para reducir los signos y síntomas e inhibir la progresión del daño estructural en pacientes adultos con artritis reumatoide moderada a severamente activa que no han respondido satisfactoriamente a uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de enfermedad (FARMES). Puede emplearse solo o en combinación con metotrexato u otros agentes FARMES.

Artritis temprana.

Espondilitis Anquilosante: Humira® AC está indicado para reducir los signos y síntomas en pacientes con espondilitis anquilosante activa

Espondiloartritis axial no radiográfica (espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de EA) Humira® AC está indicado para reducir los signos y síntomas en pacientes con espondiloartritis axial activa, no radiográfica, quienes han tenido una respuesta inadecuada, son intolerantes o tienen contraindicación para recibir AINEs.

Psoriasis: Tratamiento de la psoriasis en placa crónica moderada a severa.

Artritis Psoriásica: Inhibición de la progresión del daño estructural y mejora en la función física en pacientes con artritis psoriásica.

Enfermedad de Crohn: En pacientes con enfermedad de Crohn que no han respondido a la terapia convencional o han perdido respuesta o son intolerantes al infliximab. Humira® AC ha demostrado curación de la mucosa y cierre de la

fístula en forma completa en pacientes con enfermedad de Crohn moderada a severa ileocolónica. Humira® AC induce y mantiene la respuesta clínica a largo plazo y la remisión en pacientes con la enfermedad de Crohn moderada a severa, Humira® AC reduce el riesgo de re-hospitalización y cirugía relacionada con la enfermedad de Crohn.

Colitis ulcerativa: Humira® AC está indicado para el tratamiento de colitis ulcerativa activa, de moderada a severa, en pacientes que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional, incluyendo corticosteroides y 6-mercaptopurina (6-mp) o azatioprina (aza), o quienes son intolerantes a esas terapias o tienen contraindicaciones médicas para dichas terapias.

Pediatría:

Artritis Idiopática Juvenil:

Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular:

Humira® AC está indicado para reducir los signos y síntomas de la artritis idiopática juvenil poliarticular (pJIA, por sus siglas en inglés) activa, de moderada a severa, en pacientes de 2 años de edad y mayores. Humira® AC puede usarse solo o en combinación con metotrexato.

Artritis relacionada con entesitis:

Humira® AC está indicado para el tratamiento de Artritis relacionada con entesitis, en pacientes de 6 años de edad y mayores, que han tenido una respuesta inadecuada, o que son intolerantes a la terapia convencional.

Enfermedad de Crohn en pediatría:

Humira® AC está indicado para reducir los signos y síntomas e inducir y mantener la remisión clínica en pacientes pediátricos, de 6 años de edad y mayores, con enfermedad de Crohn activa de moderada a severa que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional.

Psoriasis en Placa en pediatría:

Humira® AC está indicado para el tratamiento de pacientes con psoriasis en placa crónica y severa, en niños y adolescentes a partir de los 4 años de edad que han tenido una respuesta inadecuada o que son candidatos inapropiados para terapia tópica o fototerapia.

Contraindicaciones: Humira® AC no debe ser administrado a pacientes con hipersensibilidad conocida a Humira® AC o a cualquiera de sus excipientes.

Precauciones y Advertencias:

Con el fin de mejorar la trazabilidad de los productos medicinales biológicos, la marca comercial y el número de lote del producto administrado deben ser registrados claramente.

Infecciones:

Infecciones serias debidas a infecciones bacterianas, micobacterianas, micóticas invasivas (histoplasmosis diseminada o extrapulmonar, aspergilosis, coccidioidomicosis), virales, por parásitos u otras infecciones oportunistas, han sido reportadas en pacientes que reciben agentes bloqueadores del FNT. También se ha reportado sepsis, casos raros de tuberculosis, candidiasis, listeriosis, Legionelosis y neumocistis con el uso de los antagonistas del FNT, incluyendo adalimumab. Otras infecciones serias observadas en ensayos clínicos incluyen neumonía, pielonefritis, artritis séptica y septicemia. Se han reportado hospitalizaciones o resultados fatales asociados con infecciones. Muchas de las infecciones serias han ocurrido en pacientes bajo tratamiento concomitante con agentes inmunosupresores que, junto con su enfermedad subyacente, pudieron haberlos predispuesto a las infecciones.

El tratamiento con Humira® AC no debe iniciarse en pacientes con infecciones activas, incluyendo infecciones crónicas o localizadas, hasta que las infecciones estén controladas. Los pacientes que hayan estado expuestos a tuberculosis y en pacientes que hayan viajado a áreas de alto riesgo de tuberculosis o endémicas para enfermedades micóticas, tales como histoplasmosis, coccidioidomicosis o blastomicosis, se debe considerar el riesgo y los beneficios del tratamiento con Humira® AC antes de comenzar la terapia.

Como ocurre con otros antagonistas del FNT, los pacientes deberán ser estrechamente controlados por infecciones, incluyendo la tuberculosis, antes, durante y después del tratamiento con Humira® AC.

Los pacientes que desarrollen una infección nueva mientras reciben tratamiento con Humira® AC deben ser vigilados estrechamente y recibir una evaluación diagnóstica completa. La administración de Humira® AC debe suspenderse si un paciente presenta una nueva infección seria o sepsis y se debe iniciar la terapia antimicrobiana o antimicótica apropiada, hasta que las infecciones estén controladas.

Los médicos deben tener precaución al considerar el uso de HUMIRA® AC en pacientes con antecedentes de infecciones recurrentes o con condiciones subyacentes que puedan predisponer a los pacientes a infecciones.

Tuberculosis:

Se ha reportado tuberculosis, incluyendo reactivación y nuevos brotes de tuberculosis, en pacientes bajo tratamiento con adalimumab. Los reportes incluyen casos de tuberculosis pulmonar y extrapulmonar (es decir, diseminada). Antes de iniciar la terapia con Humira® AC, todos los pacientes deben ser evaluados por infección de tuberculosis tanto activa e inactiva (“latente”). Esta evaluación debe incluir una evaluación médica detallada de la historia del paciente en lo que respecta a tuberculosis o cualquier posible exposición previa a personas con tuberculosis activa y una terapia inmunosupresora previa y/o actual. Se deben realizar pruebas de tamizaje apropiadas de acuerdo con las recomendaciones locales (por ejemplo, radiografía de tórax y prueba cutánea de tuberculina). Debe iniciarse el tratamiento de las infecciones latentes por tuberculosis antes de la terapia con Humira® AC. Cuando se realiza la prueba cutánea de tuberculina para detección de la infección de tuberculosis latente se debe considerar positivo un tamaño de induración de 5 mm o mayor, aun si el paciente se ha vacunado previamente con el Bacilo de Calmette-Guerin (BCG)⁺. La posibilidad de tuberculosis latente no detectada se debe considerar especialmente en pacientes que han inmigrado o viajado a países con alta prevalencia de tuberculosis o quienes hayan tenido contacto cercano con una persona con tuberculosis activa.

Si se diagnostica tuberculosis activa no se debe iniciar la terapia con Humira® AC. Si se diagnostica tuberculosis latente se debe iniciar el tratamiento adecuado con tratamiento profiláctico antituberculoso antes de iniciar el tratamiento con Humira® AC, de acuerdo con las recomendaciones locales. El uso del tratamiento profiláctico antituberculoso también debe considerarse antes de iniciar el tratamiento con Humira® AC en los pacientes con varios o significativos factores de riesgo de tuberculosis, a pesar de que presenten una prueba negativa para tuberculosis, y en pacientes con historia de tuberculosis latente o activa en los cuales no se puede confirmar que haya un curso adecuado del tratamiento. La decisión de iniciar una terapia antituberculosa en estos pacientes sólo se debe tomar luego de evaluar el riesgo de infección por tuberculosis latente y los riesgos de la terapia antituberculosa. Si es necesario, se debe consultar con un médico con experiencia en el tratamiento de la tuberculosis.

El tratamiento antituberculoso de pacientes con infección de tuberculosis latente reduce el riesgo de reactivación en pacientes que reciben tratamiento con Humira® AC. A pesar del tratamiento profiláctico para tuberculosis, han ocurrido casos de reactivación de tuberculosis en pacientes bajo tratamiento con adalimumab. Asimismo, se ha desarrollado tuberculosis activa en pacientes que

reciben adalimumab cuya prueba de tamizaje para la infección por tuberculosis latente fue negativa y algunos pacientes que han sido tratados exitosamente contra tuberculosis activa han vuelto a desarrollar tuberculosis al ser tratados con agentes bloqueadores del FNT.

Los pacientes que reciben Humira® AC deben ser vigilados por signos y síntomas de tuberculosis activa, particularmente porque las pruebas para infección por tuberculosis latente pueden ser falsos negativos. El riesgo de resultados falsos negativos en una prueba cutánea de tuberculina se debe considerar especialmente en pacientes severamente enfermos o inmunocomprometidos. Se debe instruir a los pacientes que deben buscar la asesoría médica si se presentan signos/síntomas que sugieran una infección de tuberculosis (por ejemplo, tos persistente, pérdida de peso, febrícula, languidez) durante o después de la terapia con Humira® AC.

⁺ Según sea permitido por las regulaciones locales.

Otras Infecciones Oportunistas:

Se han observado infecciones oportunistas, incluyendo infecciones micóticas invasivas en pacientes que reciben adalimumab. Estas infecciones no se reconocen de manera consistente en los pacientes que reciben bloqueadores del FNT, lo cual ha resultado en retrasos del tratamiento apropiado, resultando algunas veces en desenlaces fatales.

Los pacientes que toman bloqueadores del FNT son más susceptibles a infecciones micóticas serias, como histoplasmosis, coccidioidomicosis, blastomicosis, aspergilosis, candidiasis y otras infecciones oportunistas. Aquellos pacientes que desarrollen fiebre, malestar, pérdida de peso, sudoración, tos, disnea y/o infiltrados pulmonares u otras enfermedades sistémicas serias, con o sin shock concomitante, deben buscar de inmediato atención médica para una evaluación diagnóstica.

Para los pacientes que residen o que viajan a regiones donde las micosis son endémicas, se debe sospechar de infecciones micóticas invasivas si ellos desarrollan los signos y síntomas de posible infección micótica sistémica. Los pacientes están en riesgo de histoplasmosis y de otras infecciones micóticas invasivas y por lo tanto los médicos deben considerar un tratamiento antimicótico empírico hasta que el o los patógenos sean identificados. La prueba de antígeno y anticuerpo para histoplasmosis puede ser negativa en algunos pacientes con infección activa. Cuando sea factible, la decisión de administrar una terapia empírica antimicótica en estos pacientes, debe hacerse consultando un médico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de infecciones micóticas invasivas y debe tomarse en cuenta el riesgo de infección micótica severa y los riesgos de la terapia antimicótica. Se recomienda detener el uso de los

bloqueadores del FNT en los pacientes que desarrollan una infección micótica severa hasta que la infección sea controlada.

Reactivación de la Hepatitis B:

El uso de agentes bloqueadores del FNT se ha asociado con reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) en pacientes que son portadores crónicos de este virus. En algunos casos, la reactivación del VHB que ocurre junto con la terapia bloqueadora del FNT ha sido fatal. La mayoría de estos reportes han ocurrido en pacientes que reciben concomitantemente otras medicaciones supresoras del sistema inmune, lo cual también puede contribuir a la reactivación del VHB. Los pacientes en riesgo de infección por VHB deben evaluarse para establecer una evidencia previa de infección por VHB, antes de iniciar la terapia bloqueadora del FNT. Los médicos deben tener precaución al prescribir bloqueadores del FNT en pacientes identificados como portadores del VHB. Los pacientes que son portadores del VHB y que requieren tratamiento con bloqueadores del FNT deben ser vigilados estrechamente por signos y síntomas de infección activa para VHB durante la terapia y por varios meses posteriores a su finalización. No hay información disponible sobre la seguridad o eficacia de los pacientes tratados que son portadores del VHB, con terapia antiviral en conjunto con terapia bloqueadora del FNT para prevenir la reactivación del VHB. En pacientes que desarrollan reactivación del VHB, debe suspenderse la administración de HUMIRA® AC y se debe iniciar una terapia antiviral efectiva con tratamiento de soporte apropiado.

Episodios Neurológicos

Los antagonistas del FNT, incluyendo adalimumab, se han asociado en casos raros con la nueva aparición o exacerbación de síntomas clínicos y/o evidencia radiográfica de enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central, incluyendo la esclerosis múltiple, neuritis óptica y la enfermedad desmielinizante periférica, incluyendo el síndrome de Guillain Barré. Los médicos deben tener precaución en considerar el uso de HUMIRA® AC en pacientes con trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central, preexistentes o de reciente aparición; la discontinuación de HUMIRA® AC debe ser considerada si alguno de estos trastornos se desarrolla.

Neoplasias:

En las secciones controladas de los ensayos clínicos de los antagonistas del FNT, se han observado más casos de neoplasias incluyendo linfoma entre los pacientes que reciben un antagonista del FNT, comparados con los pacientes control.

El tamaño del grupo control y la duración limitada de las secciones controladas de los estudios no permite llegar a conclusiones firmes. Además, existe un

antecedente incrementado de riesgo de linfoma en los pacientes con artritis reumatoide con enfermedad inflamatoria prolongada y altamente activa, lo que complica la evaluación de riesgo.

Durante los ensayos de etiqueta abierta a largo plazo con adalimumab, la tasa general de neoplasias fue similar a la esperada para una población general comparada por edad, género y etnia. Con el conocimiento actual, no puede excluirse un posible riesgo de desarrollo de linfomas u otras neoplasias en pacientes tratados con un antagonista del FNT.

Se han reportado neoplasias, algunas fatales, entre niños y adolescentes quienes han recibido tratamiento con agentes bloqueadores del FNT. Aproximadamente la mitad de los casos fueron linfomas, incluyendo linfoma de Hodgkin y no-Hodgkin. Los otros casos representaban una variedad de diferentes neoplasias e incluían neoplasias raras usualmente asociadas con inmunosupresión. Las neoplasias ocurrieron luego de una media de 30 meses de terapia. La mayoría de los pacientes estaba recibiendo inmunosupresores concomitantemente. Estos casos fueron reportados postcomercialización y son derivados de una variedad de fuentes incluyendo registros y reportes espontáneos postcomercialización.

Después de la comercialización se han identificado reportes muy raros de linfoma de células T hepatoesplénicas (HSTCL, por sus siglas en inglés), un linfoma raro y agresivo que a menudo es fatal, en pacientes tratados con adalimumab. La mayoría de estos pacientes recibieron terapias previas con infliximab al igual que el uso concomitante con azatioprina o 6-mercaptopurina, para la enfermedad inflamatoria intestinal. Se debería considerar el riesgo potencial con la combinación de azatioprina o 6-mercaptopurina y Humira® AC. No es clara la asociación causal del HSTCL con el adalimumab.

No se han realizado estudios que incluyan pacientes con una historia de neoplasia ni sobre el tratamiento continuo en pacientes que desarrollan neoplasia mientras reciben adalimumab. Por consiguiente, debe ejercerse precaución adicional al considerar el tratamiento de estos pacientes con HUMIRA® AC.

Todos los pacientes y en particular aquellos con una historia médica de terapia inmunosupresora extensa, o pacientes con psoriasis con una historia de tratamiento con Psoralen y rayos UVA (PUVA), deben ser examinados para descartar la presencia de cáncer de piel de tipo no melanoma antes y durante el tratamiento con HUMIRA® AC.

Se han reportado casos de leucemia aguda y crónica asociados con el uso postcomercialización de un bloqueador del FNT en artritis reumatoide y otras indicaciones. Los pacientes con artritis reumatoide pueden presentar un riesgo mayor (hasta del doble) que la población general para el desarrollo de leucemia, incluso en ausencia de terapia con bloqueador del FNT.

Con los datos disponibles actualmente, se desconoce si el tratamiento con adalimumab influye en el riesgo de desarrollo de displasia o cáncer de colon. Todos los pacientes con colitis ulcerativa que están en riesgo de displasia o carcinoma de colon (por ejemplo, pacientes que han padecido colitis ulcerativa

desde hace mucho tiempo o colangitis esclerosante primaria) o que tenían una historia previa de displasia o carcinoma de colon, deben ser evaluados para displasia a intervalos regulares antes de la terapia y a lo largo del curso de la enfermedad. Esta evaluación debe incluir colonoscopia y biopsias, según recomendaciones locales.

Alergias:

Las reacciones alérgicas serias asociadas con adalimumab en los estudios clínicos fueron raras. Se han recibido reportes de reacciones alérgicas serias incluyendo reacciones anafilácticas después de la administración de adalimumab. Si se presentara una reacción anafiláctica u otra reacción alérgica seria, deberá suspenderse inmediatamente la administración de Humira® AC e iniciarse la terapia apropiada.

Reacciones Hematológicas:

Se han hecho reportes aislados de pancitopenia incluyendo la anemia aplásica con los agentes bloqueadores del FNT. Eventos adversos del sistema hematológico, incluyendo citopenia médicamente significativa (por ejemplo, trombocitopenia, leucopenia) se han reportado con adalimumab. No es clara la relación causal de estos reportes con el uso de Humira® AC. A todos los pacientes se les debe aconsejar solicitar atención médica inmediata si desarrollan signos o síntomas sugerentes de discrasias sanguíneas (por ejemplo, fiebre persistente, hematoma, hemorragias, palidez) mientras reciben Humira® AC. Se debe considerar la discontinuación de la terapia con Humira® AC en pacientes con anormalidades hematológicas significativas confirmadas.

Administración concomitante de FARMES biológicos o antagonistas del FNT:

Durante estudios clínicos se observaron infecciones serias debidas al uso concomitante de anakinra y otros antagonistas del FNT, etanercept, con ningún beneficio clínico adicional comparado con etanercept solo. Debido a la naturaleza de los eventos adversos observados con la terapia que combina etanercept y anakinra, pueden resultar toxicidades similares de la combinación de anakinra con otros antagonistas del FNT. Por tanto, la combinación de adalimumab y anakinra no es recomendada.

La administración concomitante de adalimumab con otros FARMES biológicos (por ejemplo, anakinra y abatacept) u otros antagonistas del FNT no es recomendada, debido al posible aumento en el riesgo de infecciones y otras interacciones farmacológicas potenciales.

Inmunosupresión:

En un estudio que incorporó a 64 pacientes con AR tratados con adalimumab, no hubo evidencia de depresión de la hipersensibilidad retardada, disminución de los niveles de inmunoglobulina, ni cambio los recuentos de células B y T efectoras ni en las células asesinas naturales (NK, por sus siglas en inglés), monocitos/macrófagos ni neutrófilos.

Vacunas:

En un estudio aleatorio, doble ciego, controlado con placebo realizado en 226 pacientes adultos con artritis reumatoide tratados con adalimumab, se evaluaron las respuestas del anticuerpo a la administración concomitante de las vacunas del neumococo y de la influenza. Se lograron niveles de anticuerpos protectores a los antígenos del neumococo en 86% de los pacientes tratados en el grupo de adalimumab en comparación con 82% en el grupo de placebo. Un total de 37% de los pacientes tratados con adalimumab y 40% de los tratados con placebo logró un incremento de al menos dos veces en al menos tres de cinco antígenos del neumococo. En el mismo estudio, 98% de los pacientes tratados con adalimumab y 95% de los tratados con placebo lograron niveles protectores de anticuerpos a los antígenos de la influenza. Un total de 52% de los pacientes tratados con adalimumab y 63% de los tratados con placebo logró al menos un incremento de cuatro veces en al menos dos de tres de los antígenos de la influenza.

Se ha recomendado que los pacientes pediátricos, si es posible, actualicen todas las inmunizaciones, según las directrices actuales de inmunización, antes de comenzar la terapia con Humira® AC.

Los pacientes que se tratan con Humira® AC pueden recibir simultáneamente vacunas exceptuando las vacunas vivas. No hay datos disponibles sobre la transmisión secundaria de infección por vacunas vivas en pacientes tratados con adalimumab.

No se recomienda la administración de vacunas vivas a infantes que estuvieron expuestos a adalimumab en el útero, por 5 meses después de la última inyección de adalimumab administrada a la madre durante el embarazo.

Insuficiencia Cardíaca Congestiva:

Adalimumab no ha sido estudiado formalmente en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), sin embargo, se ha reportado en estudios clínicos con otro antagonista del FNT una tasa más alta de eventos adversos relacionados con la ICC, incluyendo empeoramiento de la ICC y nueva aparición de ICC. Se han reportado también casos de empeoramiento de la ICC en pacientes que reciben adalimumab. Los médicos deben tener precaución al usar Humira® AC en pacientes que tengan insuficiencia cardíaca y los deben vigilar cuidadosamente.

Procesos Autoinmunes:

El tratamiento con Humira® AC puede resultar en la formación de anticuerpos autoinmunes.

Se desconoce el impacto del tratamiento con Humira® AC a largo plazo en el desarrollo de enfermedades autoinmunes.

Si un paciente desarrolla síntomas sugerentes de un síndrome similar al lupus después del tratamiento con Humira® AC, la terapia debe discontinuarse.

Uso geriátrico:

La frecuencia de infección grave entre los individuos mayores de 65 años de edad tratados con adalimumab fue más alta que para los individuos menores de 65 años de edad. Del número total de individuos en los estudios clínicos con adalimumab, el 9.4% era de 65 años o mayores, mientras que aproximadamente el 2.0% tenía 75 años y mayores. Debido a que existe una incidencia más alta de infecciones en la población de personas de edad avanzada en general, debe tenerse precaución al tratar a estas personas.

Reacciones adversas:

Ensayos Clínicos en Artritis Reumatoide, Artritis Idiopática Juvenil (Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular y Artritis relacionada con entesitis), Artritis Psoriásica, Espondiloartritis Axial (Espondilitis Anquilosante y Espondiloartritis Axial no radiográfica), Enfermedad de Crohn, Colitis Ulcerativa, *Psoriasis*.

Adalimumab fue estudiado en 9506 pacientes en ensayos controlados, pivote y de etiqueta abierta hasta por 60 meses o más. Estos ensayos incluyeron pacientes que usan adalimumab.

Los estudios pivotales, contralados, incluyeron 6089 pacientes que recibieron adalimumab y 3801 pacientes que recibieron placebo o el comparador activo durante el periodo controlado.

La proporción de pacientes que discontinuó el tratamiento debido a reacciones adversas durante la porción controlada, doble ciega de los estudios pivote fue 5.9% para pacientes tratados con adalimumab y de 5.4% para pacientes tratados con el control.

Puede esperarse que aproximadamente el 13% de los pacientes experimente reacciones en el sitio de la inyección, con base en uno de los eventos adversos más comunes en los estudios clínicos controlados con adalimumab.

En la Tabla 1 se muestran los eventos adversos relacionados con adalimumab al menos como posible causalidad, tanto clínicos como de laboratorio, por sistema/órgano y frecuencia (muy común: mayor o igual a 1/10; común: mayor o igual a 1/100 a menor a 1/10; poco común: mayor o igual a 1/1000 a menor a 1/100;

raro: mayor o igual a 1/10,000 a menor a 1/1000). Se incluyó la frecuencia más alta observada entre las diferentes indicaciones. Un asterisco (*) aparece en la columna de sistema/órgano si se ha encontrado información adicional en las secciones Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones y Reacciones Adversas.

Tabla 1: Reacciones Adversas en Estudios Clínicos

Sistema/órgano	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e Infestaciones *	Muy común	Infecciones del tracto respiratorio (incluyendo infecciones del tracto respiratorio superior e inferior, neumonía, sinusitis, faringitis, nasofaringitis y neumonía por herpes viral)
	Común	Infecciones sistémicas (incluyendo sepsis, candidiasis e influenza), Infecciones intestinales (incluyendo gastroenteritis viral), infecciones de la piel y de tejidos blandos (incluyendo paroniquia, celulitis, impétigo, fascitis necrotizante y herpes zoster), infecciones del oído, infecciones orales (incluyendo herpes simple, herpes oral e infecciones de los dientes), infecciones del tracto reproductivo (incluyendo infección micótica vulvovaginal), infecciones del tracto urinario (incluyendo pielonefritis), infecciones micóticas, infecciones articulares
	Poco común	Infecciones oportunistas y tuberculosis (incluyendo coccidioidomicosis, histoplasmosis e infección por <i>Micobacterium avium complex</i>), infecciones neurológicas (incluyendo meningitis viral), infecciones oculares, infecciones bacterianas,
Neoplasias benignas, malignas y no específicas (incluyendo quistes y pólipos)*	Común	Neoplasia benigna, cáncer de piel excluyendo melanoma (incluyendo carcinoma de células basales y carcinoma de las células escamosas)
	Poco común	Linfoma**, neoplasia de órganos sólidos (incluyendo cáncer de mama, neoplasia de pulmón y neoplasia de tiroides), melanoma**
Trastornos de la sangre y del sistema linfático*	Muy común	Leucopenia (incluyendo neutropenia y agranulocitosis), Anemia

Sistema/órgano	Frecuencia	Reacción adversa
	Común	Trombocitopenia, leucocitosis
	Poco común	Púrpura trombocitopénica idiopática
	Raro	Pancitopenia
Trastornos del sistema inmune*	Común	Hipersensibilidad, alergias (incluyendo alergia estacional)
Trastornos del metabolismo y nutrición	Muy común	Incremento de los lípidos
	Común	Hipopotasemia elevación del ácido úrico, sodio sanguíneo anormal, hipocalcemia, hiperglucemia, hipofosfotemia, deshidratación
Trastornos psiquiátricos	Común	Alteraciones del humor (incluyendo depresión), Ansiedad, insomnio
Trastornos del sistema nervioso*	Muy común	Cefalea
	Común	Parestesias (incluyendo hipoestesia), migraña, Compresión de la raíz nerviosa
	Poco común	Tremor, neuropatía
	Raro	Esclerosis múltiple
Trastornos oculares	Común	Alteraciones visuales, conjuntivitis, blefaritis, edema ocular
	Poco común	diplopía
Trastornos del oído y del laberinto	Común	Vértigo
	Poco común	Sordera, Tinitus
Trastornos cardíacos*	Común	Taquicardia
	Poco común	Arritmias, insuficiencia cardíaca congestiva
	Raro	Paro cardíaco

Sistema/órgano	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos vasculares	Común	Hipertensión, rubor, hematoma
	Poco común	Oclusión arterial vascular, tromboflebitis, aneurisma aórtico
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino*	Común	Tos, asma, disnea
	Poco común	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis.
Trastornos gastrointestinales	Muy común	Dolor abdominal, náusea y vómitos
	Común	Hemorragia gastrointestinal, dispepsia, enfermedad por reflujo gastroesofágico, síndrome de sicca
	Poco común	Pancreatitis, disfagia, edema facial
Trastornos hepatobiliares*	Muy común	Elevación de las enzimas hepáticas
	Poco común	Colecistitis y colelitiasis, bilirrubina elevada, esteatosis hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy común	Erupción (incluyendo erupción exfoliativa),
	Común	Prurito, urticaria, Sufusión hemorrágica (incluyendo púrpura), dermatitis (incluyendo eczema), onicoclasia, hiperhidrosis,
	Poco común	Sudoración nocturna, Cicatrices
Trastornos músculoesqueléticos y del tejido conectivo	Muy común	Dolor musculoesquelético
	Común	Espasmos musculares (incluyendo incremento de creatina fosfoquinasa en sangre)
	Poco común	Rabdomiólisis Lupus eritematoso sistémico

Sistema/órgano	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos renales y urinarios	Común Poco común	Hematuria, insuficiencia renal Nocturia
Trastornos del sistema reproductivo y de las mamas	Poco común	Disfunción eréctil
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración*	Muy común Común Poco común	Reacción en el sitio de la inyección (incluyendo eritema en el sitio de la inyección) Dolor en el pecho, Edema. Inflamación
Investigaciones	Común	Trastornos de la coagulación y hemorragias (incluyendo prolongación en el tiempo parcial de tromboplastina activada), pruebas positivas de autoanticuerpos (incluyendo el anticuerpo del ADN de doble cadena), elevación de lactato deshidrogenasa en sangre.
Lesiones, envenenamiento y complicaciones del procedimiento	Común	Alteraciones de la cicatrización

* La información adicional se puede encontrar en Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones y Reacciones Adversas

** Incluye extensión de estudios de etiqueta abierta

Población Pediátrica:

En general, las reacciones adversas en los pacientes pediátricos fueron similares en frecuencia y tipo a las observadas en los pacientes adultos.

Reacciones en el Sitio de la Inyección:

En los ensayos pivote controlados en adultos y niños, 12.9% tratados con adalimumab presentaron reacciones en el sitio de la inyección (eritema y/o prurito, hemorragia, dolor o inflamación) en comparación con 7.2% de los pacientes que recibieron el tratamiento control. La mayoría de estas reacciones en el sitio de la inyección se describieron como leves y generalmente no necesitaron la discontinuación del fármaco.

Infecciones:

En los ensayos pivotes controlados en adultos y niños, la tasa de infección fue de 1.51 por paciente-año en los pacientes tratados con adalimumab y 1.46 por paciente-año en los pacientes tratados con el control. La incidencia de infecciones serias fue de 0.04 por paciente-año en los pacientes tratados con adalimumab y 0.03 por paciente-año en los pacientes tratados con el control. Las infecciones consistieron principalmente de nasofaringitis, infecciones del tracto respiratorio superior y sinusitis. La mayoría de los pacientes continuó el tratamiento con adalimumab después que se resolviera la infección.

En los estudios abiertos y controlados con adalimumab en adultos y niños, se reportaron infecciones serias (incluyendo infecciones fatales que ocurrieron raramente) que incluyen reportes de tuberculosis (incluyendo el área miliar y extrapulmonar) e infecciones oportunistas invasivas (por ejemplo, histoplasmosis diseminada, neumonía por *Pneumocystis carinii*, aspergilosis y listeriosis).

Neoplasias y trastornos linfoproliferativos:

No se observaron neoplasias en 249 pacientes pediátricos con una exposición de 655.6 paciente-año durante ensayos con adalimumab realizado en pacientes con artritis idiopática juvenil (artritis idiopática juvenil poliarticular y artritis relacionada con entesitis).

Además, no se observaron neoplasias en 192 pacientes pediátricos con una exposición de 258.9 paciente-año durante un ensayo con adalimumab realizado en pacientes con Enfermedad de Crohn.

No se observaron neoplasias en 77 pacientes pediátricos con una exposición de 80.0 paciente-año durante un estudio realizado en pacientes pediátricos con psoriasis en placa.

Durante las partes controladas de los ensayos pivote con adalimumab en adultos, con una duración de 12 semanas como mínimo, se observaron neoplasias distintas de linfoma y cáncer de piel del tipo no melanoma, en una tasa (intervalo de confianza (IC) del 95%) de 6.8 (4.4, 10.5) por 1000 paciente-año entre 5291 pacientes tratados con adalimumab versus una tasa de 6.3 (3.4, 11.8) por 1000 paciente-año entre 3444 pacientes tratados con el control (la mediana de la duración del tratamiento fue de 3.8 meses para los pacientes tratados con adalimumab y 4.0 meses para los pacientes tratados con control).

La tasa (intervalo de confianza del 95%) de cáncer de piel del tipo no melanoma fue de 8.8 (6.0, 13.0) por 1000 paciente-año entre los pacientes tratados con adalimumab y 3.2 (1.3, 7.6) por 1000 paciente-año entre los pacientes tratados con el control. De estos tipos de cáncer de piel, el carcinoma de células escamosas ocurrió a una tasa (intervalo de confianza de 95%) de 2.7 (1.4, 5.4) por 1000 paciente-año entre los pacientes tratados con adalimumab y de 0.6 (0.1, 4.5) por 1000 paciente-año en los pacientes tratados con el control.

La tasa de linfomas (intervalo de confianza del 95%) fue de 0.7 (0.2, 2.7) por 1000 paciente-año entre los pacientes tratados con adalimumab y de 0.6 (0.1, 4.5) por 1000 paciente-año entre los pacientes tratados con el control.

La tasa observada de neoplasias, aparte de linfoma y tipos de cáncer de piel del tipo no melanoma, es de aproximadamente 9.6 por 1000 paciente-año en la porción controlada de los ensayos clínicos y en los estudios de extensión de etiqueta abierta en curso y completados. La tasa observada de cáncer de piel del tipo no melanoma es aproximadamente 9.7 por 1000 paciente-año y la tasa observada de linfomas es de aproximadamente 1.3 por 1000 paciente-año. La mediana de la duración de estos estudios es aproximadamente 3.3 años e incluyó 6427 pacientes quienes recibían adalimumab al menos por 1 año o quienes desarrollaron una neoplasia dentro del año de haber iniciado la terapia, representando 26439.6 paciente-año de terapia.

Autoanticuerpos:

Se obtuvieron muestras séricas de los pacientes para evaluar los autoanticuerpos en distintos puntos de tiempo en los estudios I-V de AR. En estos ensayos adecuados y bien controlados, el 11.9% de los pacientes tratados con adalimumab y el 8.1% de los pacientes tratados con el placebo y con el control activo que tenían títulos de anticuerpos antinucleares basales negativos reportaron títulos positivos en la semana 24.

Dos de los 3989 pacientes tratados con adalimumab en todos los estudios de AR, AP y EA, desarrollaron signos clínicos indicativos de síndrome similar al lupus de nueva aparición. Los pacientes mejoraron después de la interrupción del tratamiento. Ninguno de los pacientes desarrolló nefritis por lupus ni síntomas sobre el sistema nervioso central. Se desconoce el impacto del tratamiento con adalimumab a largo plazo en el desarrollo de enfermedades autoinmunes.

Psoriasis: Aparición y Empeoramiento:

Se han reportado casos de psoriasis de nueva aparición, incluyendo psoriasis pustular y psoriasis palmoplantar y casos de empeoramiento de psoriasis preexistente con el uso de bloqueadores del FNT incluyendo adalimumab. Muchos de estos pacientes se encontraban recibiendo inmunosupresores concomitantemente (por ejemplo, MTX, corticosteroides). Algunos de estos pacientes requirieron hospitalización. La mayoría de los pacientes presentaron mejoría de su psoriasis luego de la discontinuación del bloqueador del FNT. Algunos pacientes presentaron recurrencia de la psoriasis, cuando fueron reiniciados con un bloqueador del FNT diferente. La discontinuación de Humira® AC debe considerarse para casos severos y en aquellos pacientes que no mejoran o empeoran a pesar de los tratamientos tópicos.

Elevaciones de las Enzimas Hepáticas:

En ensayos controlados de Fase 3 de adalimumab (40 mg SC en semanas alternas) en pacientes con AR y APs con una duración de período de duración que oscila de 4 a 104 semanas, las elevaciones de ALT $\geq 3 \times$ LSN (Límite superior del rango normal) ocurrieron en 3.7% de los pacientes tratados con adalimumab y 1.6% de los pacientes tratados con control. Debido a que muchos de los pacientes en estos ensayos también estaban tomando medicamentos que ocasionaban elevaciones de enzimas hepáticas (por ejemplo, AINEs, MTX), la relación entre adalimumab y las elevaciones de enzimas no está clara. En ensayos controlados de Fase 3 de adalimumab (Dosis iniciales de 160 mg y 80 mg, u 80 mg y 40 mg en los Días 1 y 15, respectivamente, seguidos por 40 mg en semanas alternas), en pacientes con enfermedad de Crohn con una duración del período de control que oscila de 4 a 52 semanas.

Las elevaciones de ALT $\geq 3 \times$ LSN ocurrieron en 0.9% de los pacientes tratados con adalimumab y 0.9% de pacientes tratados con control. En ensayos controlados de Fase 3 de adalimumab (dosis iniciales de 160 mg y 80 mg en los Días 1 y 15 respectivamente, seguidos por 40 mg en semanas alternas) en pacientes con colitis ulcerativa con una duración de período de control oscilando de 1 a 52 semanas. Las elevaciones de ALT $\geq 3 \times$ LSN ocurrieron en 1.5% de pacientes tratados con adalimumab y 1.0 % de los pacientes tratados con control. En ensayos controlados de Fase 3 de adalimumab (dosis inicial de 80 mg, luego 40 mg en semanas alternas), en pacientes con psoriasis en placa con control, en un periodo de duración de 12 a 24 semanas. Las elevaciones de ALT $\geq 3 \times$ LSN ocurrieron en 1.8% de los pacientes tratados con adalimumab y 1.8% de los pacientes tratados con control.

En estudios controlados de adalimumab (con dosis inicial de 160mg a la Semana 0 y 80mg a la Semana 2, seguidos de 40mg cada semana, empezando a la Semana 4), en pacientes con hidradenitis supurativa con un periodo de control con un rango de duración de 12 a 16 semanas, las elevaciones ALT $\geq 3 \times$ LSN ocurrieron en 0.3% de los pacientes tratados con adalimumab y 0.6% de los pacientes tratados con control.

En ensayos controlados de Fase 3 de adalimumab (40 mg en semanas alternas) en pacientes con espondiloartritis axial (incluyendo espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica) con un período de control de 12 a 24 semanas, las elevaciones ALT $\geq 3 \times$ LSN ocurrieron en 2.1% de pacientes tratados con adalimumab y 0.8% de pacientes tratados con control.

En los estudios de fase 3 de adalimumab en pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular, los cuales estaban comprendidos entre los 4 a 17 años de edad y pacientes con artritis relacionada con entesitis, los cuales estaban comprendidos entre los 6 a 17 años de edad, ocurrieron elevaciones de ALT $\geq 3 \times$

LSN en el 6.1% de los pacientes tratados con adalimumab y en 1.3% de los pacientes tratados con el control. La mayoría de elevaciones de ALT ocurrieron con el uso concomitante con metotrexato. No ocurrieron elevaciones de ALT ≥ 3 x LSN en el estudio de fase 3 en pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular comprendidos entre 2 a < 4 años de edad.

En el estudio de fase 3 de adalimumab en pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn, se evaluó la eficacia y seguridad de dos regímenes de dosis de mantenimiento ajustados al peso corporal, después de terapia de inducción ajustada al peso corporal por hasta 52 semanas de tratamiento, las elevaciones de ALT ≥ 3 x LSN ocurrieron en 2.6% (5/192) de los pacientes, de los cuales 4 estaban recibiendo concomitantemente inmunosupresores en los niveles basales.

No ocurrieron elevaciones de ALT ≥ 3 x LSN en los estudios de Fase 3 de adalimumab en pacientes pediátricos con psoriasis en placa.

A lo largo de todas las indicaciones en los ensayos clínicos los pacientes con el ALT elevado fueron asintomáticas y en la mayoría de casos las elevaciones fueron transitorias y se resolvieron con el tratamiento continuado. Sin embargo, ha habido muy raros informes postmercado de reacciones hepáticas severas incluyendo insuficiencia hepática en pacientes que reciben bloqueadores FNT, incluyendo adalimumab. La relación causal del tratamiento de adalimumab sigue siendo poco clara.

Tratamiento concomitante con azatioprina/6-mercaptopurina:

En estudios realizados en adultos con enfermedad de Crohn, se observaron mayores incidencias de eventos adversos relacionados a infecciones malignas y serias con la combinación de adalimumab y azatioprina/6-mercaptopurina, comparado con los tratados solo con adalimumab.

Reacciones Adversas Adicionales De la Vigilancia Postcomercialización o Ensayos Clínicos de Fase IV:

Se reportaron eventos adversos durante el uso de adalimumab después de la aprobación. Debido a que estos eventos fueron reportados voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar con confiabilidad su frecuencia o establecer la relación causal a la exposición de adalimumab.

Tabla 2: Reacciones Adversas Adicionales de la Vigilancia Postcomercialización o de los Ensayos Clínicos de Fase IV

Sistema/Órgano	Reacción Adversa
Infecciones e infestaciones	Diverticulitis

Neoplasias benignas, malignas e inespecíficas (incluidos quistes y pólipos)*	Linfoma de células T hepatoesplénicas, leucemia, carcinoma de células de Merkel (carcinoma neuroendocrino de la piel)
Trastornos del sistema inmune*	Anafilaxia, sarcoidosis
Trastornos del sistema nervioso*	Trastornos desmielinizantes (por ejemplo, neuritis óptica, síndrome de Guillain-Barré), accidente cerebrovascular
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino.	Embolismo pulmonar Efusión pleural, fibrosis pulmonar
Trastornos gastrointestinales*	Perforación intestinal
Trastornos hepatobiliares*	Reactivación de la hepatitis B, insuficiencia hepática, hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Vasculitis cutánea, Síndrome de Steven Johnson, angioedema, aparición o empeoramiento de la psoriasis (incluyendo la psoriasis pustular palmoplantar), eritema multiforme, alopecia
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Síndrome similar al lupus
Trastornos cardíacos	Infarto al miocardio
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Fiebre
(*) Información adicional se encuentra en Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones y Reacciones Adversas	

Interacciones:

Interacciones Fármaco-Fármaco:

Cuando se administró adalimumab a 21 pacientes con AR con terapia estable con MTX, no hubo cambios estadísticamente significativos en los perfiles de concentración sérica del MTX. Por el contrario, luego de una dosificación individual y múltiple, el MTX disminuyó las depuraciones aparentes del adalimumab en un 29% y 44%, respectivamente. Los datos no sugieren la necesidad de ajustar la dosis de adalimumab ni de MTX.

No se han evaluado las interacciones entre adalimumab y otros fármacos aparte de MTX en estudios farmacocinéticos formales. En los ensayos clínicos, no se observaron interacciones cuando se administró adalimumab con FARMES de uso frecuente (sulfasalazina, hidrocloroquina, leflunomida y oro parenteral), glucocorticoides, salicilatos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos o analgésicos.

Interacción de las Pruebas de Laboratorio/fármaco:

No existe interferencia conocida entre adalimumab y las pruebas de laboratorio.

Dosificación y grupo etario:

Dosificación y administración:

Adultos:

Artritis Reumatoide, Artritis Psoriásica y Espondiloartritis Axial (Espondilitis Anquilosante y Espondiloartritis Axial no radiográfica).

La dosis recomendada de Humira® AC para pacientes adultos con artritis reumatoide, artritis psoriásica o espondiloartritis axial (espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica) es de 40 mg administrados en semanas alternas en dosis única por vía subcutánea. Metotrexato (MTX), glucocorticoides, salicilatos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, analgésicos y otros FARMES pueden continuarse durante el tratamiento con Humira® AC.

En artritis reumatoide, algunos pacientes que no toman simultáneamente MTX pueden obtener beneficio adicional al aumentar la frecuencia de la dosificación de Humira® AC a 40 mg cada semana (Opcional).

Enfermedad de Crohn:

El régimen de dosificación recomendado de Humira® AC para pacientes adultos con enfermedad de Crohn se inicia con 160 mg en el Día 1 (administrados como 4 inyecciones de 40 mg en un día o como 2 inyecciones de 40 mg al día por dos días consecutivos), seguido por 80 mg dos semanas más tarde (Día 15). Otras dos semanas más tarde (Día 29) comenzar con una dosis de mantenimiento de 40 mg administrada en semanas alternas. Se pueden continuar los tratamientos con aminosalicilatos, corticosteroides y/o agentes inmunomoduladores (por ejemplo, 6-mercaptopurina y azatioprina) durante el tratamiento con Humira® AC.

Algunos pacientes que experimenten disminución en su respuesta se pueden beneficiar de un aumento en la frecuencia de la dosificación de Humira® AC a 40 mg cada semana.

Algunos pacientes que no hayan respondido a la semana 4 se pueden beneficiar de una terapia de mantenimiento continuo hasta la semana 12. La terapia continuada debe ser reconsiderada cuidadosamente en un paciente que no haya respondido dentro de este periodo de tiempo.

Durante el tratamiento de mantenimiento, los corticosteroides pueden ser disminuidos gradualmente de acuerdo con las guías de la práctica clínica.

Colitis Ulcerativa:

El régimen de dosificación de inducción recomendado de Humira® AC para pacientes adultos con colitis ulcerativa moderada a severa es de 160 mg en la Semana 0 (la dosis puede administrarse como cuatro inyecciones en un día o como dos inyecciones al día por dos días consecutivos) y 80 mg en la Semana 2. Después del tratamiento de inducción, la dosis recomendada es de 40 mg en semanas alternas, vía inyección subcutánea. Se pueden continuar los tratamientos con aminosalicilatos, corticosteroides y/o agentes inmunomoduladores (por ejemplo, 6-mercaptopurina y azatioprina) durante el tratamiento con Humira® AC.

Durante el tratamiento de mantenimiento, los corticosteroides pueden ser disminuidos gradualmente de acuerdo con las guías de la práctica clínica.

Algunos pacientes que experimenten disminución en su respuesta se pueden beneficiar de un aumento en la frecuencia de la dosificación de Humira® AC a 40 mg cada semana.

Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica se alcanza usualmente dentro de las semanas 2-8 de tratamiento. Adalimumab debe continuarse solamente en los pacientes que han presentado respuesta durante las primeras 8 semanas de terapia.

Psoriasis en Placa:

La dosis recomendada de Humira® AC para pacientes adultos con psoriasis en placa es una dosis inicial de 80 mg, seguido por 40 mg, administrados en semanas alternas, comenzando una semana después de la dosis inicial.

Pediatría:

Artritis Idiopática Juvenil:

Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular de 2 a 12 años de edad:

La dosis recomendada de Humira® AC para pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular, con edades entre 2 a 12 años es de 24 mg/m² de área de superficie corporal hasta una dosis única máxima de 20 mg de adalimumab (para pacientes de 2 a < 4 años de edad) y hasta una dosis única máxima de 40 mg de adalimumab (para pacientes de 4 a 12 años de edad) administrada cada dos semanas por inyección subcutánea. El volumen de la inyección se selecciona con base en la estatura y peso del paciente. Hay disponible un vial pediátrico de 40

mg/0.8 mL para los pacientes en los que se requiere administrar menos de la dosis completa de 40 mg. Para la información de dosificación pediátrica en pacientes de 2 a 12 años de edad, ver la Información para Prescribir de Humira 40 mg/0.8 mL solución para Inyección para uso pediátrico.

Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular a partir de los 13 años de edad:

Para los pacientes a partir de los 13 años de edad, se administra una dosis de 40 mg cada dos semanas sin importar el área de superficie corporal.

Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica generalmente se logra en 12 semanas de tratamiento. Se debe considerar cuidadosamente la continuación de la terapia en un paciente que no responda dentro de este periodo de tiempo.

No hay uso relevante de Humira® AC en pacientes menores de 2 años para esta indicación.

Artritis Relacionada con Entesitis:

La dosis recomendada de Humira® AC para pacientes con artritis relacionada con entesitis de 6 años de edad y mayores es de 24 mg/m² de área de superficie corporal, hasta una dosis única máxima de 40 mg de adalimumab, administrada cada dos semanas por inyección subcutánea. El volumen de la inyección se selecciona con base en la estatura y peso del paciente. Hay disponible un vial pediátrico de 40 mg/0.8 mL para los pacientes en los que se requiere administrar menos de la dosis completa de 40 mg. Para la información de dosificación pediátrica, ver la Información para Prescribir de Humira 40 mg/0.8 mL solución para Inyección para uso pediátrico

Humira® AC no ha sido estudiado en pacientes menores de 6 años de edad con artritis relacionada con entesitis.

Enfermedad de Crohn Pediátrica:

Pacientes con peso corporal < 40 kg:

La dosis inicial (día 1) es de 80 mg (dos inyecciones de 40 mg en un día), seguida de 80 mg dos semanas más tarde (día 15). Dos semanas más tarde (día 29) iniciar una dosis de mantenimiento así:

- 20 mg cada dos semanas, para enfermedad de Crohn severamente activa
- 10 mg cada dos semanas, para enfermedad de Crohn moderadamente activa

Pacientes con peso corporal ≥ 40 mg:

La dosis inicial (día 1) es de 160 mg (cuatro inyecciones de 40 mg en un día o dos inyecciones de 40 mg por día en dos días consecutivos), seguida de 80 mg dos semanas más tarde (día 15). Dos semanas más tarde (día 29) iniciar una dosis de mantenimiento así:

- 40 mg cada dos semanas, para enfermedad de Crohn severamente activa
- 20 mg cada dos semanas, para enfermedad de Crohn moderadamente activa

Algunos pacientes se pueden beneficiar al aumentar la frecuencia a una dosis por semana si se experimenta una exacerbación de la enfermedad o respuesta inadecuada durante la dosificación de mantenimiento.

Humira® AC no ha sido estudiado en niños menores de 6 años con enfermedad de Crohn

Psoriasis en Placa Pediátrica:

La dosis recomendada de Humira® AC es de 0,8 mg por kg de peso corporal (hasta un máximo de 40 mg por dosis) administrada por vía subcutánea semanalmente para las dos primeras dosis y cada dos semanas de allí en adelante. Se debe considerar cuidadosamente la continuación de la terapia por más de 16 semanas en los pacientes que no responden dentro de este periodo de tiempo.

Si está indicada la continuación del tratamiento con Humira® AC, se debe seguir la guía anterior de dosis y duración del tratamiento.

No hay uso relevante de Humira® AC en niños menores de 4 años en esta indicación.

El volumen de inyección se debe basar en el peso corporal del paciente. Hay disponible un vial pediátrico de 40 mg/0.8 mL para los pacientes en los que se requiere administrar menos de la dosis completa de 40 mg. Para la información de dosificación pediátrica, ver la Información para Prescribir de Humira 40 mg/0.8 mL solución para inyección para uso pediátrico

Vía de administración: Subcutánea

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 5.2.0.0.N10/8.1.13.0.N.30

Precauciones y Advertencias:

Infecciones severas:

Aumento de los riesgos de infecciones severas que conduzcan a la hospitalización o muerte (reacciones adversas y colaterales). La mayoría de los pacientes que han desarrollado estas infecciones que estuvieran tomando inmunodepresores concomitantes tal como Metotrexato o Corticoesteroides.

El producto debe discontinuarse si un paciente desarrolla una severa infección o septicemia. Las infecciones reportadas incluyen:

- Tuberculosis activa, incluyendo la reactivación de una tuberculosis latente. Pacientes con tuberculosis que frecuentemente han presentado enfermedades diseminadas o extrapulmonares. Los pacientes deben ser examinados para detectar tuberculosis latente antes que el producto sea utilizado y durante la terapia. El tratamiento de infecciones latentes debe iniciarse antes del uso del producto.
- Las infecciones fúngicas invasivas incluyendo histoplasmosis, coccidiomicosis, candidiasis, aspergilosis, blastomicosis y neumomicosis. Pacientes con histoplasmosis y otras infecciones fúngicas invasivas que puedan presentar enfermedades diseminadas pero no focalizadas. Las pruebas de antígenos y anticuerpos para la histoplasmosis pueden resultar negativas en algunos pacientes con infecciones activas. La terapia empírica anti-hongos debe ser considerada en pacientes con riesgos de infecciones fúngicas invasivas quienes desarrollan una enfermedad sistémica severa.
- Otras infecciones virales o bacterianas debido a patógenos oportunistas incluyendo a la legionella y las Listeria.
- Los riesgos y beneficios del tratamiento con el producto, deben ser cuidadosamente considerados antes de iniciar la terapia en pacientes con infecciones crónicas recurrentes
- Los pacientes deberían ser monitoreados muy de cerca para observar el desarrollo de síntomas y signos de infección durante el tratamiento con el producto, incluyendo posible tuberculosis en pacientes que resultaron negativos en la tuberculosis latente antes del inicio de la terapia.

Lesiones malignas:

Linfoma y otras lesiones malignas, algunas fatales, han sido reportadas en niños y adolescentes tratados con bloqueadores TNF, incluyendo este producto.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas más comunes reportados son las reacciones en el lugar de inyección (como dolor, hinchazón, picor, eritema y hemorragia en el sitio de la inyección), infección (como una infección del tracto respiratorio superior, bronquitis, infección de la vejiga urinaria y la infección de la piel), reacción alérgica, formación de

anticuerpo, prurito y fiebre. También se tienen informes sobre reacciones adversas graves. Inhibidores del factor de necrosis tumoral, tales como afectar al sistema inmunológico, utilizar el producto puede afectar a la resistencia del propio paciente a la infección y al tumor. En el tratamiento la incidencia de infecciones graves es menor que 1/100. Informe de seguridad también contiene infecciones y sepsis fatales o potencialmente mortales. El uso de los pacientes de este producto era también tiene una variedad de tumores malignos, incluyendo el cáncer de mama, cáncer de piel y linfoma. Este producto también tiene sistema arterial grave, trastornos del sistema nervioso y el informe reacción autoinmune. Estos incluyen pancitopenia raro y anemia aplásica muy raro. El paciente uso de este producto se produjo el sistema nervioso periférico y central se reportaron enfermedades desmielinizantes eran raros y muy raros. Otro informe relacionado de forma rara de lupus eritematoso y vasculitis.

Interacciones:

Uso con Anakinra:

En estudios clínicos, la administración concurrente Anakinra con este producto resultó en un incremento de la tasa de severas infecciones comparado con la administración del producto sin ella.

También en una prueba clínica del uso concurrente de este producto y Anakinra, una tasa de 7% de infecciones severas fue observada lo que mayor que con el uso solo del producto.

Nos ha confirmado que el uso con Anakinra haya aumentado el efecto clínico, por lo tanto el uso de este producto con Anakinra no se recomienda.

Uso con Abatacept:

En estudios clínicos; la administración concurrente de este producto resultó en el aumento de incidencias de eventos severos incluyendo infecciones y no demostró una eficiencia clínica. El uso de este producto con Abatacept no es recomendado.

Uso con Sulfasalazina:

Los pacientes en estudios clínicos donde se estableció el uso con Sulfasalazina notaron una leve disminución del conteo del neutrófilos en comparación a los grupos tratados solo con el producto o solo con Sulfasalazina. La significancia clínica de esta observación se desconoce.

No interacción con drogas:

Las pruebas clínicas de la administración concurrente del producto con hormona cortical de azúcar, salicilatos (con excepción de Sulfasalazina) y con drogas esteroidales no inflamatorias (nsaid), analgésicos o metotrexato no eran interactivas.

La administración concurrente de este producto con metotrexato, digoxina o warfarina no presentó con ninguna interacción farmacocinética significativa

Dosificación y grupo etario:

Adultos (18-64 años: Dosis de 25mg administrados dos veces a la semana (Intervalo 72—96 horas).

Paciente geriátrico (≥65 años: la misma que para adultos

Vía de administración: Subcutanea

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. 2016002906 generado por concepto emitido mediante Acta No. 03 de 2016, numeral 3.1.3.11., para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

-Evaluación farmacológica

-Inserto allegado mediante radicado 2015149648

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no allego lo solicitado en el Acta No. 03 de 2016, numeral 3.1.3.11., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar el producto de la referencia puesto que no allego la caracterización molecular, fisicoquímica y biológica completa y tampoco presento estudios clínicos de comparabilidad ni incluyó evaluación de la inmunogenicidad del producto.

3.1.3.3. ETANAR 25 mg POLVOLIOFILIZADO

Expediente : 19968208

Radicado : 2016054356

Fecha : 26/04/2016

Interesado : Laboratorios La Santé S.A.

Fabricante : Shanghai CP Guojian Pharmaceutical CO, LTD.

Composición: Cada vial contiene etanercept 25 mg

Forma farmacéutica:Polvo liofilizado

Indicaciones:

Tratamiento de la artritis reumatoide activa (AR) cuando el tratamiento antirreumático clásico es insuficiente o inapropiado. Medicamento alternativo para el tratamiento de la espondilitis anquilosante. Para el tratamiento de la artritis reumatoidea juvenil en niños de 4 a 17 años, para reducir los signos y síntomas de la artritis activa en pacientes con artritis psoriática, para reducir los signos y síntomas e inhibir la progresión del daño estructural en pacientes con artritis reumatoidea activa moderada a severa. Puede ser usado en combinación con metotrexato en pacientes que no han respondido a metotrexato solo. Psoriasis de placa moderada

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida al producto o a cualquier de sus componentes. Pacientes con riesgo de sepsis, embarazo, lactancia y menores de 4 años. Existe una relación de riesgo entre el uso de estos medicamentos en psoriasis y el desarrollo de leucemia (mieloide aguda, linfocítica crónica y mieloide crónica). Recientemente se ha informado de algunos casos de cáncer conocido como linfoma hepatoesplénico de células T o linfoma HSTCL, principalmente en adolescentes y adultos jóvenes en tratamiento por la enfermedad de CROHN y colitis ulcerosa con medicamentos bloqueadores del factor de necrosis tumoral (TNF) en tratamiento concomitante de azatioprina y/o mercaptopurina.

Precauciones y Advertencias:

Etanercept debe conservarse a una temperatura entre 2 y 8 °C, protegido de la luz. No se deben administrar vacunas vivas durante el tratamiento con Etanercept.

Reacciones adversas:

En general el Etanercept es un medicamento bien tolerado. El efecto adverso más frecuente es molestia en el sitio de la inyección. Otros efectos adversos reportados con Etanercept pero con una frecuencia similar a placebo son: infección, cefalea, rinitis, náusea. El uso de Etanercept se ha asociado a eventos adversos serios incluyendo cáncer, asma, infecciones y falla cardíaca que son reportados con frecuencia similar en pacientes que reciben placebo. En algunos casos se han reportado trastornos desmielinizantes (nuevos episodios y exacerbaciones) en pacientes en tratamiento con Etanercept como mielitis, neuritis óptica, esclerosis múltiple y trastornos convulsivos. La tasa de eventos adversos en pacientes mayores de 65 años es similar a la observada en menores de 65 años.

Interacciones:

Tratamiento concomitante con anakinra: Se ha observado que los pacientes adultos en tratamiento con Etanercept y anakinra tienen una tasa superior de infecciones graves y/o neutropenia.

Tratamiento concomitante con abatacept: la administración concomitante con abatacept puede conducir a un incremento de la incidencia de las reacciones adversas graves. Esta combinación no ha demostrado un beneficio clínico mayor.

Tratamiento concomitante con sulfasalazina: la administración concomitante de sulfasalazina, puede conducir a una disminución significativa en el recuento medio de glóbulos blancos.

No se han observado interacciones cuando se administra concomitantemente con glucocorticoides, salicilatos, (excepto sulfasalazina), antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), analgésicos o metotrexato.

No se han observado interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas entre medicamentos con metotrexato, digoxina o warfarina.

Dosificación y Grupo Etario:

Adultos: La dosis recomendada para pacientes adultos es de 25 mg por vía subcutánea, dos veces por semana (separadas por 72 o 96 horas). Etaner también se puede dosificar 50 mg por vía subcutánea una vez por semana.

Niños mayores de 4 años y menores de 18 años: 0.4 mg/kg de peso hasta un máximo de 25 mg por dosis, dos veces por semana. En niños el tratamiento con glucocorticoides, AINEs, o analgésicos puede continuar durante el tratamiento con Etaner. Los pacientes geriátricos, o con deterioro de la función renal o hepática no requieren ajuste de la dosificación.

Vía de Administración: Subcutánea

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

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

Composición: Cada vial contiene etanercept 25 mg

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado

Indicaciones:

Tratamiento de la artritis reumatoide activa (AR) cuando el tratamiento antirreumático clásico es insuficiente o inapropiado. Medicamento alternativo para el tratamiento de la espondilitis anquilosante. Para el tratamiento de la artritis reumatoidea juvenil en niños de 4 a 17 años, para reducir los signos y síntomas de la artritis activa en pacientes con artritis psoriática, para reducir los signos y síntomas e inhibir la progresión del daño estructural en pacientes con artritis reumatoidea activa moderada a severa. Puede ser usado en combinación con metotrexato en pacientes que no han respondido a metotrexato solo. Psoriasis de placa moderada

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida al producto o a cualquier de sus componentes. Pacientes con riesgo de sepsis, embarazo, lactancia y menores de 4 años. existe una relación de riesgo entre el uso de estos medicamentos en psoriasis y el desarrollo de leucemia (mieloide aguda, linfocítica crónica y mieloide crónica).recientemente se ha informado de algunos casos de cáncer conocido como linfoma hepatoesplénico de células t o linfoma HSTCL, principalmente en adolescentes y adultos jóvenes en tratamiento por la enfermedad de CROHN y colitis ulcerosa con medicamentos bloqueadores del factor de necrosis tumoral (TNF) en tratamiento concomitante de azatioprina y/o mercaptopurina.

Precauciones y Advertencias:

Etaner debe conservarse a una temperatura entre 2 y 8 °C, protegido de la luz. No se deben administrar vacunas vivas durante el tratamiento con Etanercept.

Reacciones adversas:

En general el Etanercept es un medicamento bien tolerado. El efecto adverso más frecuente es molestia en el sitio de la inyección. Otros efectos adversos reportados con Etanercept pero con una frecuencia similar a placebo son: infección, cefalea, rinitis, náusea. El uso de Etanercept se ha asociado a eventos adversos serios incluyendo cáncer, asma, infecciones y falla cardiaca que son reportados con frecuencia similar en pacientes que reciben placebo. En algunos casos se han reportado trastornos desmielinizantes (nuevos episodios y exacerbaciones) en pacientes en tratamiento con Etanercept como mielitis,

neuritis óptica, esclerosis múltiple y trastornos convulsivos. La tasa de eventos adversos en pacientes mayores de 65 años es similar a la observada en menores de 65 años.

Interacciones:

Tratamiento concomitante con anakinra: Se ha observado que los pacientes adultos en tratamiento con Etanercept y anakinra tienen una tasa superior de infecciones graves y/o neutropenia.

Tratamiento concomitante con abatacept: la administración concomitante con abatacept puede conducir a un incremento de la incidencia de las reacciones adversas graves. Esta combinación no ha demostrado un beneficio clínico mayor.

Tratamiento concomitante con sulfasalazina: la administración concomitante de sulfasalazina, puede conducir a una disminución significativa en el recuento medio de glóbulos blancos.

No se han observado interacciones cuando se administra concomitantemente con glucocorticoides, salicilatos, (excepto sulfasalazina), antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), analgésicos o metotrexato.

No se han observado interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas entre medicamentos con metotrexato, digoxina o warfarina.

Dosificación y Grupo Etario:

Adultos: La dosis recomendada para pacientes adultos es de 25 mg por vía subcutánea, dos veces por semana (separadas por 72 o 96 horas). Etaner también se puede dosificar 50 mg por vía subcutánea una vez por semana.

Niños mayores de 4 años y menores de 18 años: 0.4 mg/kg de peso hasta un máximo de 25 mg por dosis, dos veces por semana. En niños el tratamiento con glucocorticoides, AINEs, o analgésicos puede continuar durante el tratamiento con Etaner. Los pacientes geriátricos, o con deterioro de la función renal o hepática no requieren ajuste de la dosificación.

Vía de Administración: Subcutánea

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

3.1.3.4. ALBUMINA HUMANA 200 g/L

Expediente : 20102161
Radicado : 2015154967
Fecha : 27/04/2016

Interesado : Baxalta Colombia S.A.S.
Fabricante : Baxter A.G

Composición: Albúmina humana 200 g /L contiene en 1 m L de solución: Albúmina 200 mg/mL

Forma farmacéutica: Solución inyectable para infusión

Indicaciones: Prevención y tratamiento del síndrome hipovolémico

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento. Pacientes con antecedentes de reacciones alérgicas a la albúmina. Administrar con precaución a pacientes con hipertensión, enfermedad cardíaca, infecciones pulmonares severas, anemia crónica y paciente deshidratada.

Precauciones y Advertencias: Antecedentes de alergia a preparaciones de albúmina. Reacción alérgica a esta preparación. Todas las situaciones en las que la hipervolemia y sus consecuencias (P. Ej., elevación del volumen latido, aumento de la presión arterial) o la hemodilución podrían representar un riesgo especial para el paciente. Ejemplo: Insuficiencia cardíaca descompensada, hipertensión, varices esofágicas, edema pulmonar, tendencia a las hemorragias, anemia grave anuria renal y pos renal, deshidratación.

Reacciones adversas:

En la supervisión después de la comercialización, se han reportado las siguientes reacciones adversas. Estos eventos se señalan por grupo sistémico del Medra, después por Término Preferido en orden de severidad.

- Trastornos del sistema inmune: Reacción anafiláctica, hipersensibilidad/reacciones alérgicas.
- Trastornos del sistema nervioso: Cefalea, disgesia.
- Trastornos cardíacos: infarto del miocardio, fibrilación auricular, taquicardia.
- Trastornos vasculares:
- Hipotensión.
- Trastornos respiratorios torácicos y del mediastino: edema pulmonar, disnea.
- Trastornos gastrointestinales: Vómito.
- Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo: Urticaria, prurito.
- Trastornos generales y condiciones del sitio de administración: Escalofríos.

No hay datos disponibles sobre reacciones severas de estudios clínicos patrocinados por Baxter realizados con Albúmina (Humana).

Interacciones: No se conocen interacciones específicas de albúmina humana con otros medicamentos.

Dosificación y grupo etario:

La dosis requerida dependerá del tamaño del paciente, de la gravedad del traumatismo o de la enfermedad y de la pérdida continua de fluidos y de proteína. Para establecer la dosis requerida se debe utilizar la medición del volumen circulante y no los niveles plasmáticos de albúmina.

Vía de administración: Intravenosa

Condición de venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016002918 generado por concepto emitido mediante Acta No. 03 de 2016, numeral 3.1.3.12., para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Información para prescribirCCSI20220100430

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 03 de 2016, numeral 3.1.3.12., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición: Albúmina humana 200 g /L (Albúmina humana 200 mg/mL)

Forma farmacéutica: Solución inyectable para infusión

Indicaciones: Prevención y tratamiento del síndrome hipovolémico

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento. Pacientes con antecedentes de reacciones alérgicas a la albúmina. Administrar con precaución a pacientes con hipertensión, enfermedad cardíaca, infecciones pulmonares severas, anemia crónica y paciente deshidratada.

Precauciones y Advertencias: Antecedentes de alergia a preparaciones de albúmina. Reacción alérgica a esta preparación. Todas las situaciones en las que la hipervolemia y sus consecuencias (P. Ej., elevación del volumen latido, aumento de la presión arterial) o la hemodilución podrían representar un riesgo especial para el paciente. Ejemplo: Insuficiencia cardíaca descompensada, hipertensión, varices esofágicas, edema pulmonar, tendencia a las hemorragias, anemia grave anuria renal y pos renal, deshidratación.

Reacciones adversas:

En la supervisión después de la comercialización, se han reportado las siguientes reacciones adversas. Estos eventos se señalan por grupo sistémico del Medra, después por Término Preferido en orden de severidad.

- Trastornos del sistema inmune: Reacción anafiláctica, hipersensibilidad/reacciones alérgicas.
- Trastornos del sistema nervioso: Cefalea, disgesia.
- Trastornos cardíacos: infarto del miocardio, fibrilación auricular, taquicardia.
- Trastornos vasculares:
- Hipotensión.
- Trastornos respiratorios torácicos y del mediastino: edema pulmonar, disnea.
- Trastornos gastrointestinales: Vómito.
- Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo: Urticaria, prurito.
- Trastornos generales y condiciones del sitio de administración: Escalofríos.

No hay datos disponibles sobre reacciones severas de estudios clínicos patrocinados por Baxter realizados con Albúmina (Humana).

Interacciones: No se conocen interacciones específicas de albúmina humana con otros medicamentos.

Dosificación y grupo etario:

La dosis requerida dependerá del tamaño del paciente, de la gravedad del traumatismo o de la enfermedad y de la pérdida continua de fluidos y de proteína. Para establecer la dosis requerida se debe utilizar la medición del volumen circulante y no los niveles plasmáticos de albúmina.

Vía de administración: Intravenosa

Norma Farmacológica: 17.5.0.0.N10

Condición de venta: Venta con fórmula médica

**3.1.3.5. FANHDI 250 UI Factor VIII antihemofílico
FANHDI 500 UI Factor VIII antihemofílico
FANHDI 1000 UI
FANHDI 1500 UI**

Expediente : 201885/201884/20022505/20022502
Radicado : 2016060843
Fecha : 06/05/2016
Interesado : Grifols Colombia, LTDA
Fabricante : Instituto Grifols, S.A.

Composición: Cada vial contiene:

Factor VIII 250 UI
Factor von Willebrand 300 UI
(Proteínas totales ≤ 90 mg)

Factor VIII 500 UI
Factor von Willebrand 600 UI
(Proteínas totales ≤ 90 mg)

Factor VIII 1000 UI
Factor von Willebrand 1200 UI
(Proteínas totales ≤ 90 mg)

Factor VIII 1500 UI
Factor von Willebrand 1800 UI
(Proteínas totales ≤ 135 mg)

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución

Indicaciones:

Hemofilia A:

Prevención y control de hemorragias en pacientes con déficit moderado o severo de factor VIII debido a la hemofilia A.

Enfermedad de von Willebrand:

Fanhdi está indicado para la profilaxis y tratamiento de hemorragias en pacientes con la enfermedad de von Willebrand (EVW) cuando el tratamiento solo con desmopresina (DDAVP) no es efectivo o está contraindicado.

Experiencia en inmunotolerancia:

Se han recogido datos en Inducción a la Inmunotolerancia (IIT) de pacientes pediátricos y adultos con hemofilia A que presentaban inhibidores contra el FVIII. Entre los 57 pacientes procedentes de un estudio retrospectivo y los 14 procedentes de estudios prospectivos se incluye un amplio espectro de pacientes con tratamiento primario y de rescate, con factores pronósticos variados para la obtención de la inmunotolerancia. Los datos indican que Fanhdi se usa para inducir inmunotolerancia. En aquellos pacientes en los que se logró tolerancia, los sangrados se pudieron prevenir o controlar mediante tratamiento profiláctico o a demanda usando concentrados de FVIII.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Al igual que con cualquier producto proteico para administración intravenosa, es posible que se produzcan reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico. El producto contiene trazas de otras proteínas humanas, además de FVIII. Los pacientes deben ser informados acerca de los signos iniciales de las reacciones de hipersensibilidad, que incluyen erupciones cutáneas que pueden llegar a urticaria generalizada, opresión torácica, dificultad al respirar, hipotensión y anafilaxia. Si se producen reacciones de este tipo, se recomienda interrumpir la administración del preparado y contactar inmediatamente con el médico.

En caso de shock, se seguirán las recomendaciones vigentes para tratamiento del shock.

Hemofilia A:

La formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) es bien conocida en el tratamiento de pacientes con hemofilia A. Estos inhibidores son generalmente inmunoglobulinas IgG dirigidas contra la actividad procoagulante del FVIII. Esta actividad se cuantifica en unidades Bethesda (UB) por ml de plasma utilizando el método modificado de Nijmegen. El riesgo de desarrollar inhibidores se correlaciona con la exposición a FVIII antihemofílico, siendo este riesgo más alto los primeros 20 días de exposición. Raramente, pueden desarrollarse inhibidores tras los primeros 100 días de exposición. En los pacientes tratados con el FVIII humano de coagulación se

debe controlar el posible desarrollo de inhibidores mediante observación clínica y pruebas de laboratorio adecuadas. Ver también sección Reacciones adversas.

Enfermedad de von Willebrand:

En el uso de un preparado de FVW que contenga FVIII, el médico que realiza el tratamiento debe tener en cuenta que el tratamiento continuado puede causar un aumento excesivo de FVIII. En pacientes que reciban un preparado de FVW que contenga FVIII, deberán monitorizarse los niveles de FVIII:C para evitar niveles excesivos sostenidos de FVIII:C en plasma, lo cual podría incrementar el riesgo de complicaciones tromboembólicas.

En el uso de un preparado de FVW que contenga FVIII en pacientes con la EVW existe riesgo de aparición de efectos trombóticos, particularmente en pacientes con riesgos clínicos o de laboratorio conocidos. Así pues, los pacientes con riesgo deben ser monitorizados ante la aparición de los signos iniciales de trombosis. Debe iniciarse profilaxis contra tromboembolismo vascular, según las recomendaciones vigentes.

Los pacientes con EVW, especialmente aquellos pacientes con el tipo 3, pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes (inhibidores) al FVW. Si no se alcanzan los niveles esperados de actividad de FVW:RCo en plasma, o si la hemorragia no se controla con la dosis apropiada, deberá realizarse un ensayo para determinar la presencia de inhibidor de FVW. La terapia con FVW puede no ser efectiva en aquellos pacientes con altos niveles de inhibidor, por lo que deberán considerarse otras opciones terapéuticas.

Cuando los medicamentos se elaboran a partir de sangre o plasma humano, se deben adoptar un número de medidas para prevenir una posible transmisión de infecciones a los pacientes. Estas medidas incluyen:

- Una selección cuidadosa de los donantes de sangre y plasma para garantizar la exclusión de donantes con riesgo de padecer infecciones.
- El análisis de cada donación y de las mezclas de plasma para detectar posibles virus o infecciones.
- La inclusión de una serie de etapas en el procesamiento de la sangre o el plasma que pueden inactivar o eliminar los virus.

A pesar de estas medidas, cuando se administran medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano, no se puede excluir totalmente la posibilidad de transmisión de infecciones. Esto es aplicable también a los virus desconocidos o emergentes y a otros tipos de infecciones.

Las medidas adoptadas se consideran eficaces para los virus envueltos como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B y el virus de la hepatitis C, y para el virus no envuelto de la hepatitis A. Las medidas tomadas pueden tener un valor limitado para virus no envueltos tales como el parvovirus B19.

La infección por parvovirus B19 puede ser grave para una mujer embarazada (infección fetal) y para personas cuyo sistema inmunológico está deprimido o que presentan algún tipo de anemia (p.e. con anemia drepanocítica o anemia hemolítica).

Su médico puede recomendarle que considere la vacunación contra hepatitis A y B si recibe regularmente/repetidamente concentrados de factor VIII derivado de plasma humano.

Cada vez que se le administre una dosis de Fanhdi, se recomienda dejar constancia del nombre y el número de lote del medicamento para mantener un registro de los lotes utilizados.

Reacciones adversas:

Rara vez se han observado reacciones alérgicas o de hipersensibilidad (que pueden incluir angioedema, sensación de ardor y picor en el lugar de inyección, escalofríos, enrojecimiento, erupciones cutáneas que pueden llegar a urticaria generalizada, cefalea, hipotensión, somnolencia, náuseas, inquietud, taquicardia, opresión torácica, hormigueo, vómitos, dificultad al respirar) en pacientes tratados con productos que contienen FVIII. En ciertos casos, estas reacciones han progresado hasta anafilaxia grave (incluyendo shock).

En raras ocasiones se ha observado fiebre.

Algunos pacientes con hemofilia A pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes contra el FVIII (inhibidores), lo que ocasiona una respuesta clínica insuficiente al tratamiento. En tales casos, se recomienda contactar con un centro especializado en hemofilia.

Los pacientes con la EVW, especialmente aquellos pacientes de tipo 3, pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes (inhibidores) al FVW en muy raras ocasiones. Si dichos inhibidores aparecen, esta condición se manifestará en forma de una respuesta clínica inadecuada. Dichos anticuerpos pueden aparecer asociados a reacciones anafilácticas. Así pues, en aquellos pacientes que experimenten reacciones anafilácticas deberá evaluarse la presencia de inhibidores. En tales casos, se recomienda se contacte un centro de hemofilia especializado.

expresa como un porcentaje (en relación con el plasma humano normal) o en Unidades Internacionales (en relación con un estándar internacional para factor VIII en plasma).

Una Unidad Internacional (UI) de actividad de factor VIII equivale a la cantidad de factor VIII en un ml de plasma humano normal. El cálculo de la dosis necesaria de factor VIII se basa en la observación empírica de que 1 Unidad Internacional (UI) de factor VIII por kg de peso corporal aumenta la actividad plasmática de factor VIII en un $2,1 \pm 0,4\%$ de la actividad normal. La dosis necesaria se determina utilizando la fórmula siguiente:

$$\text{Unidades requeridas} = \text{peso corporal (kg)} \times \text{aumento deseado de factor VIII (\%)} (\text{UI/dl}) \times 0,5$$

La dosis y la frecuencia de administración deben calcularse según la respuesta clínica del paciente.

En el caso de episodios hemorrágicos como los detallados a continuación, la actividad de factor VIII no debe ser inferior al nivel plasmático de actividad establecido (en % de plasma normal o UI/dl) en el período correspondiente. Puede emplearse la siguiente tabla como guía de dosificación en episodios hemorrágicos y cirugía:

Grado de la hemorragia/ Tipo de cirugía	Nivel de factor VIII requerido (%) (UI/dl)	Frecuencia de dosificación (horas)/ Duración de la terapia (días)
Hemorragia		
Hemartrosis y sangrado muscular u oral menores	20 - 40	Repetir cada 12 - 24 horas. Al menos 1 día, hasta que el episodio hemorrágico manifestado por dolor se detenga o hasta curación.
Hemartrosis y hemorragia muscular o hematoma moderados	30 - 60	<i>Repetir la administración cada 12 - 24 horas durante 3 - 4 días o más hasta que el dolor y la discapacidad aguda desaparezcan.</i>
Hemorragias con peligro para la vida	60 - 100	Repetir la administración cada 8 - 24 horas hasta que el riesgo desaparezca.
Cirugía		
Menor incluyendo	30 - 60	Cada 24 horas, al menos 1

extracciones dentales		día hasta curación.
Mayor	80 - 100 (pre- y postoperatorio)	Repetir la administración cada 8 - 24 horas hasta la adecuada cicatrización de la herida, y continuar la terapia durante un mínimo de 7 días para mantener un nivel de actividad de factor VIII de 30% a 60% (UI/dl).

Se recomienda la determinación adecuada de los niveles plasmáticos de factor VIII durante todo el tratamiento a fin de calcular la dosis y la frecuencia de las administraciones. Particularmente en las intervenciones de cirugía mayor, es imprescindible una monitorización precisa de la terapia de sustitución por medio de análisis de coagulación (actividad plasmática de factor VIII). La respuesta individual de los pacientes a la terapia con factor VIII puede variar, alcanzándose diferentes niveles de recuperación *in vivo* y de semivida.

En la profilaxis a largo plazo para impedir hemorragias en pacientes con hemofilia A grave deben administrarse dosis de 20 a 40 UI de factor VIII/kg de peso corporal a intervalos de 2 a 3 días. En algunos casos, especialmente en pacientes jóvenes, puede ser necesario acortar los intervalos de administración o dosis más elevadas.

En los pacientes se debe controlar el desarrollo de inhibidores del factor VIII. Si no se obtienen los niveles de actividad plasmática de factor VIII esperados, o si el sangrado no se controla con la dosis adecuada, deben realizarse ensayos para determinar la presencia de inhibidores de factor VIII. En pacientes con elevados niveles de inhibidor, puede ser que la terapia con factor VIII no sea efectiva y deban considerarse otras opciones terapéuticas. Dichas terapias deberán realizarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia.

Enfermedad de von Willebrand:

Generalmente, 1 UI de FVW:RCo/kg eleva el nivel circulante del mismo aproximadamente en un 2%. Deben alcanzarse los niveles de FVW:RCo > 0,6 UI/ml (60%) y de FVIII:C > 0,4 UI/ml (40%).

Normalmente se recomienda 40 - 80 UI/kg de factor von Willebrand (FVW:RCo) y 20 - 40 UI/kg de FVIII:C para alcanzar la hemostasia.

Se puede necesitar una dosis inicial de 80 UI/kg de factor von Willebrand, especialmente en pacientes con el tipo 3 de la enfermedad de von Willebrand en que el

mantenimiento de niveles adecuados puede necesitar dosis más elevadas que en otros tipos de la enfermedad de von Willebrand.

Se debe readministrar una dosis apropiada cada 12 - 24 horas. La dosis y la duración del tratamiento depende del estado clínico del paciente, del tipo y severidad de la hemorragia, y de los niveles de FVW:RCO y FVIII:C.

En el uso de un preparado de factor von Willebrand que contenga factor VIII, el médico que realiza el tratamiento debe tener en cuenta que el tratamiento continuado puede causar un aumento excesivo de FVIII:C. Después de 24 - 48 h de tratamiento, y para evitar un aumento excesivo de FVIII:C debe considerarse la reducción de la dosis y/o prolongación del intervalo en la administración de la dosis, o bien se debe considerar el uso de productos con factor von Willebrand que contengan un bajo nivel de factor VIII.

Vía de administración: intravenosa.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica para continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario
- Inserto radicado bajo número 2016060843

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.

3.1.3.6. HEPATECT®CP X 2 mL (INMUNOGLOBULINA HUMANA HIPERIMUNE CONTRA EL VIRUS DE LA HEPATITIS B)

Expediente : 19966283
 Radicado : 2016067320
 Fecha : 20/05/2016
 Interesado : Amarey Nova Medical S.A.
 Fabricante : Biotest Pharma GmbH

Composición: 1 mL de solución contiene 50 mg de proteína de plasma humano de la cual inmunoglobulina G es por lo menos 96 %, Anticuerpos HBs50 UI

implementar el tratamiento médico estándar para choque.

Embarazo:

No se ha establecido la seguridad de este medicamento para su uso durante el embarazo humano mediante estudios clínicos controlados y por lo tanto se debe administrar con precaución a pacientes embarazadas o en periodo de lactancia. Se ha demostrado que la inmunoglobulina G intravenosa atraviesa la placenta, incrementando en el tercer trimestre. La experiencia clínica con las inmunoglobulinas sugiere que no se deben esperar efectos dañinos en el curso del embarazo, ni en el feto ni en el neonato.

Lactancia:

Las inmunoglobulinas se excretan en la leche materna y pueden contribuir a proteger al neonato de patógenos que tienen un portal de entrada en la mucosa.

Fertilidad:

La experiencia clínica con las inmunoglobulinas sugiere que no se deben esperar efectos dañinos sobre la fertilidad.

Reacciones adversas:

No existen datos sólidos de estudios clínicos acerca de la frecuencia de efectos indeseables. Los siguientes efectos indeseables han sido reportados según la siguiente frecuencia:

Muy común ($\geq 1/10$); Común ($\geq 1/100$ a $\leq 1/10$); Poco común ($\geq 1/1,000$ a $\leq 1/100$); Raro ($\geq 1/10,000$ a $\leq 1/1,000$); Muy raro ($\leq 1/10,000$); Desconocido (no se puede estimar según datos disponibles)

Clase de Órgano del Sistema Estándar MedDRA	Efectos Indeseables	Frecuencia
Desórdenes del sistema inmune	Hipersensibilidad	Raro
	Choque anafiláctico	Muy raro
Desórdenes del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Raro
Desórdenes cardíacos	Taquicardia	Raro
Desórdenes vasculares	Hipotensión	Raro
Desórdenes gastrointestinales	Náusea, vómito	Raro
Desórdenes de la piel y del tejido subcutáneo	Reacción de la piel, eritema, picazón, prurito	Raro

Desórdenes musculoesqueléticos, del tejido conectivo y huesos	Artralgia	Muy raro
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fiebre, malestar, escalofrío	Raro

Interacciones:

Vacunas de virus vivos atenuados:

La administración de inmunoglobulinas puede interferir con el desarrollo de una respuesta inmune a vacunas de virus vivos atenuados tales como rubeola, paperas, sarampión y varicela por un período de hasta 3 meses. Luego de la administración de este producto, debe transcurrir un intervalo de 3 meses antes de la vacunación con vacunas de virus vivos atenuados.

La inmunoglobulina humana contra hepatitis B debe ser administrada tres a cuatro semanas después de la vacunación con una vacuna viva atenuada; en el caso en el que la administración de inmunoglobulina humana contra la hepatitis B sea esencial dentro de las tres a cuatro semanas después de la vacunación, la revacunación debe llevarse a cabo tres meses después de la administración de la inmunoglobulina humana contra la hepatitis B.

Dosificación y Grupo Etario:

Prevención de la reinfección de hepatitis B después del trasplante de hígado en falla hepática inducida por hepatitis B:

En adultos:

10 000 UI el día del trasplante, luego en el perioperatorio 2000-10000 UI (40-200 ml)/día durante 7 días, y según sea necesario para mantener los niveles de anticuerpos por encima de 100-150 UI/l en pacientes HBV-DNA negativos y por encima de 500 UI/l en pacientes HBV-DNA positivos.

En niños:

La posología debe ser ajustada de acuerdo al área de superficie corporal, con base en 10 000 UI/1.73 m².

Inmunoprofilaxis de la hepatitis B:

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

Por lo menos 500 UI (10 ml), dependiendo de la intensidad de la exposición, lo más pronto posible después de la exposición, y preferiblemente dentro de 24 - 72 horas.

- Inmunoprofilaxis de la hepatitis B en pacientes hemodializados:

8-12 UI (0.16-0.24 ml)/kg con un máximo de 500 UI (10 ml), cada 2 meses hasta la seroconversión después de la vacunación.

- Prevención de la hepatitis B en el recién nacido, de una madre portadora del virus de la hepatitis B, al nacer o lo más pronto posible después del nacimiento: 30-100 UI (0.6-2 ml)/kg. La administración de la inmunoglobulina de la hepatitis B puede repetirse hasta la seroconversión después de la vacunación.

En todas estas situaciones, la vacunación contra el virus de la hepatitis B es altamente recomendada. La primera dosis de la vacuna puede ser inyectada el mismo día que la inmunoglobulina humana de la hepatitis B, pero en diferentes sitios.

En los sujetos que no demostraron una respuesta inmune (no se encontraron anticuerpos medibles contra la hepatitis B) después de la vacunación, y para quienes la prevención continua es necesaria, se puede considerar la administración de 500 UI (10 ml) para adultos y 8 IU (0.16 ml)/kg para niños cada 2 meses; se considera que un título protector mínimo de anticuerpos es de 10 mUI/mL.

Vía de administración: Intravenosa

Condición de venta: Venta con fórmula médica, 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 continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario

-Inserto allegado mediante radicado 2016067320

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que tratándose de una renovación el interesado debe allegar información pos comercialización del producto de la referencia analizada y actualizada, incluyendo información en el país.

3.1.3.7. OSTEOFORTIL

Expediente : 20100066
Radicado : 2015133096/2016063778
Fecha : 10/03/2016-13/05/2016
Interesado : Suiphar de Colombia S.A.
Fabricante : Biosidus S.A.

Composición: Cada jeringa prellenada contiene teriparatida (origen ADN recombinante) 250 µg

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

- Mujeres posmenopáusicas con una fractura osteoporótica previa.
- Pacientes que reciben terapia con corticoides en forma crónica (administración de 5 mg de prednisona o su equivalente por más de 3 meses).
- Mujeres posmenopáusicas y varones con osteoporosis severa (definida como más de una fractura por fragilidad y densidad mineral ósea muy baja (Tscore < -3.5).
- Mujeres mayores de 65 años con Tscore < -2.5 y fractura vertebral previa.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Embarazo y lactancia.
- Hipercalcemia preexistente.
- Insuficiencia renal severa.
- Pacientes con enfermedades óseas metabólicas distintas a la osteoporosis primaria o la inducida por corticoides, incluyendo el hiperparatiroidismo y la enfermedad de Paget del hueso.
- Elevaciones inexplicadas de la fosfatasa alcalina.
- Pacientes que hayan recibido anteriormente radiación externa o radioterapia localizada sobre el esqueleto.
- Los pacientes con tumores óseos o metástasis óseas deben ser excluidos del tratamiento con teriparatida.

Precauciones y Advertencias:

Indicar al paciente que este producto no debe ser utilizado si alguna vez le han diagnosticado cáncer óseo u otros tipos de cáncer que hayan comprometido sus huesos. Tampoco si tiene enfermedad de Paget ósea o tiene niveles elevados de fosfatasa alcalina en sangre sin explicación aparente. Tampoco en algunas otras enfermedades de los huesos, por lo que en caso de duda deberá consultar a su

médico. Tampoco deben recibir este producto los pacientes que hayan recibido radioterapia que haya podido afectar sus huesos.

Recomendar al paciente que si se mareo después de una inyección, debe sentarse o recostarse hasta que se encuentre mejor. En caso de no mejorar, el paciente deberá consultar con el médico antes de continuar con el tratamiento.

Para ayudar al paciente a recordar inyectarse Osteofortil[®], deberá indicarse al paciente que se inyecte cada día a la misma hora. Este medicamento también puede ser utilizado al momento de tomar alimentos, o alejado de ellos, en forma indistinta.

Deberá recordarse al paciente que el medicamento ha sido prescrito sólo para su problema médico actual y no se lo debe recomendar a otras personas.

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad.

La teriparatida no fue genotóxica en ninguno de los ensayos de una batería estándar.

Las ratas tratadas durante casi toda su vida con inyecciones diarias presentaron formación de hueso exagerada, dependiente de la dosis, y un aumento en la incidencia de osteosarcoma debido probablemente a un mecanismo epigenético. La teriparatida no aumentó la incidencia de ningún otro tipo de neoplasia en ratas. Debido a las diferencias en la fisiología del hueso en ratas y en humanos, la relevancia clínica de estos hallazgos es probablemente escasa. No se han observado tumores óseos en las monas a quienes se les ha realizado la ooforectomía y que fueron tratadas durante 18 meses con teriparatida. Además, no se han observado osteosarcomas durante los ensayos clínicos o durante el estudio de seguimiento post tratamiento. Sin embargo el cáncer óseo primario o secundario, así como la irradiación ósea previa contraindican el uso de Osteofortil[®].

Embarazo:

La teriparatida no produjo teratogenia en ratas, ratones ni conejos. No se observaron efectos importantes en ratas preñadas a los que se les administró teriparatida a dosis diarias de 30 a 1.000 microgramos/kg. No obstante, las conejas preñadas a las que se les administró teriparatida a dosis diarias de 3 a 100 microgramos/kg experimentaron reabsorción fetal y una reducción en el tamaño de la camada. La embriotoxicidad observada en las conejas puede estar relacionada con su mayor sensibilidad a los efectos que tiene la PTH sobre el ion calcio en sangre, en comparación con los roedores.

Esencialmente se desconoce en humanos el efecto de la teriparatida sobre la fertilidad, el embarazo o la lactancia. Aunque la mayoría de las usuarias previsibles son mujeres menopáusicas, algunas pueden estar en edad fértil (por ejemplo mujeres en tratamiento con corticoides). Se recomienda a las pacientes no utilizar Osteofortil[®] si están embarazadas o amamantando. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Osteofortil[®]. Si llegara a producirse un embarazo, debe interrumpirse el tratamiento con Osteofortil[®].

Se desconoce si Osteofortil[®] se excreta en la leche materna.

Empleo en pediatría:

La seguridad y eficacia en niños no ha sido establecida. Osteofortil® no debe utilizarse en niños (menores de 18 años) o en adultos en crecimiento.

Empleo en ancianos:

Es previsible que la mayoría de los pacientes que reciban Osteofortil® sean mujeres menopáusicas, en muchos casos de edad avanzada. En un estudio clínico se evaluó el efecto de la edad sobre el efecto de la teriparatida, analizando la respuesta en mujeres menores o mayores de 75 años. No se detectaron interacciones significativas entre edad y tratamiento en los marcadores de recambio óseo, densidad mineral ósea en cuello de fémur, fracturas vertebrales, fracturas no vertebrales por fragilidad, pérdida de peso, hiperuricemia o hipercalcemia. En cambio existió interacción entre la edad y la densidad mineral ósea en columna lumbar (explicada por los autores por un aumento en el grupo placebo). Al evaluar seguridad, tampoco existió interacción entre tratamiento y edad. Los autores concluyeron que la edad no afecta la eficacia ni la seguridad de teriparatida en mujeres menopáusicas con osteoporosis. Un estudio europeo en octogenarias con osteoporosis no identificó ningún riesgo especial en ellas.

Empleo en insuficiencias hepática y renal:

Se recomienda emplear con precaución en disfunción renal moderada y evitarla en la severa.

Reacciones adversas:

Como cualquier medicamento, Osteofortil® puede tener efectos adversos en algunos pacientes. Los más relevantes son alteraciones gastrointestinales (incluyendo náuseas, reflujo y hemorroides), palpitaciones, disnea, dolor de cabeza, fatiga, astenia, depresión, mareos, vértigo, anemia, aumento en la sudoración, calambres musculares, dolor ciático, mialgias y artralgias.

Los efectos adversos más frecuentes (más del 10% de los individuos tratados) son malestar general, dolor de cabeza, mareos y dolor en los brazos o las piernas.

En 1% a 10 % de los pacientes se produce aumento de los niveles de colesterol en sangre, depresión, dolor neurálgico en miembros inferiores, desvanecimiento, palpitaciones, sudoración, calambres, pérdida de energía, astenia y precordialgia.

Los efectos adversos menos frecuentes (menos del 1 % de los individuos tratados) incluyen mialgias, artralgias, edemas (principalmente de manos y pies), aumento de la frecuencia cardíaca, tensión arterial baja, acidez, hemorroides, incontinencia urinaria, poliaquiuria, aumento de peso, reacciones en el sitio de inyección. En el caso de estas últimas, algunas personas pueden experimentar molestias como enrojecimiento de la piel, dolor, hinchazón, picazón, hematomas o ligero sangrado alrededor de la zona de

inyección. Esto suele desaparecer en unos días o semanas; en caso de persistencia, se requiere consulta médica.

En algunos pacientes tratados con teriparatida se ha observado un incremento en sus niveles de calcio en sangre. La teriparatida puede ocasionar un aumento en los niveles de la fosfatasa alcalina.

Algunos pacientes (1 a 10 de cada 10.000 individuos tratados) han experimentado reacciones alérgicas inmediatamente después de la inyección de teriparatida, que consisten en una dificultad al respirar, hinchazón de la cara, erupción cutánea y dolor en el pecho.

Interacciones: No se han identificado interacciones medicamentosas hasta el momento con Osteofortil

Dosificación y Grupo Etario:

La dosis recomendada de Osteofortil® es de 20 microgramos, administrada una vez al día mediante inyección subcutánea en el muslo o el abdomen.

La duración total del tratamiento no debe exceder 24 meses. El paciente no debe recibir más de un ciclo de 24 meses de tratamiento con teriparatida a lo largo de su vida.

Frente a olvidos o imposibilidad de inyectar Osteofortil® a la hora habitual, se debe realizar la inyección tan pronto como se pueda ese mismo día. No se deben aplicar dosis dobles para compensar las dosis olvidadas. No se deben inyectar Osteofortil® más de una vez en el mismo día.

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. 2016001349 generado por concepto emitido mediante Acta No. 27 de 2015, numeral 3.1.3.7., para continuar con la aprobación de la evaluación farmacológica para el producto de la referencia.

Adicionalmente el interesado realiza alcance mediante 2016063778, en el sentido de allegar:

1. Calificación de equipos y metodologías para la determinación de secuenciación de péptidos y proteínas por degradación de Edman. (Anexo 1)
2. Proceso de purificación de anticuerpos monoclonales. (Anexo 2)
3. Ensayo para la determinación de actividad biológica de teriparatida. (Anexo 3)
4. Detección de proteínas que contengan tioredoxina por western blot. (Anexo 4)

5. Determinación de anticuerpos anti teriparatida. (Anexo 5)

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 27 de 2015, numeral 3.1.3.7., 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 teriparatida (origen ADN recombinante) 250 µg

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

- Mujeres posmenopáusicas con una fractura osteoporótica previa.
- Pacientes que reciben terapia con corticoides en forma crónica (administración de 5 mg de prednisona o su equivalente por más de 3 meses).
- Mujeres posmenopáusicas y varones con osteoporosis severa (definida como más de una fractura por fragilidad y densidad mineral ósea muy baja (Tscore < -3.5).
- Mujeres mayores de 65 años con Tscore < -2.5 y fractura vertebral previa.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Embarazo y lactancia.
- Hipercalcemia preexistente.
- Insuficiencia renal severa.
- Pacientes con enfermedades óseas metabólicas distintas a la osteoporosis primaria o la inducida por corticoides, incluyendo el hiperparatiroidismo y la enfermedad de Paget del hueso.
- Elevaciones inexplicadas de la fosfatasa alcalina.
- Pacientes que hayan recibido anteriormente radiación externa o radioterapia localizada sobre el esqueleto.
- Los pacientes con tumores óseos o metástasis óseas deben ser excluidos del tratamiento con teriparatida.

Precauciones y Advertencias:

Indicar al paciente que este producto no debe ser utilizado si alguna vez le han diagnosticado cáncer óseo u otros tipos de cáncer que hayan comprometido sus huesos. Tampoco si tiene enfermedad de Paget ósea o tiene niveles elevados de fosfatasa alcalina en sangre sin explicación aparente. Tampoco en algunas otras

enfermedades de los huesos, por lo que en caso de duda deberá consultar a su médico. Tampoco deben recibir este producto los pacientes que hayan recibido radioterapia que haya podido afectar sus huesos.

Recomendar al paciente que si se marea después de una inyección, debe sentarse o recostarse hasta que se encuentre mejor. En caso de no mejorar, el paciente deberá consultar con el médico antes de continuar con el tratamiento.

Para ayudar al paciente a recordar inyectarse Osteofortil®, deberá indicarse al paciente que se inyecte cada día a la misma hora. Este medicamento también puede ser utilizado al momento de tomar alimentos, o alejado de ellos, en forma indistinta.

Deberá recordarse al paciente que el medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual y no se lo debe recomendar a otras personas.

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad.

La teriparatida no fue genotóxica en ninguno de los ensayos de una batería estándar.

Las ratas tratadas durante casi toda su vida con inyecciones diarias presentaron formación de hueso exagerada, dependiente de la dosis, y un aumento en la incidencia de osteosarcoma debido probablemente a un mecanismo epigenético. La teriparatida no aumentó la incidencia de ningún otro tipo de neoplasia en ratas. Debido a las diferencias en la fisiología del hueso en ratas y en humanos, la relevancia clínica de estos hallazgos es probablemente escasa. No se han observado tumores óseos en las monas a quienes se les ha realizado la ooforectomía y que fueron tratadas durante 18 meses con teriparatida. Además, no se han observado osteosarcomas durante los ensayos clínicos o durante el estudio de seguimiento post tratamiento. Sin embargo el cáncer óseo primario o secundario, así como la irradiación ósea previa contraindican el uso de Osteofortil®.

Embarazo:

La teriparatida no produjo teratogenia en ratas, ratones ni conejos. No se observaron efectos importantes en ratas preñadas a los que se les administró teriparatida a dosis diarias de 30 a 1.000 microgramos/kg. No obstante, las conejas preñadas a las que se les administró teriparatida a dosis diarias de 3 a 100 microgramos/kg experimentaron reabsorción fetal y una reducción en el tamaño de la camada. La embriotoxicidad observada en las conejas puede estar relacionada con su mayor sensibilidad a los efectos que tiene la PTH sobre el ion calcio en sangre, en comparación con los roedores.

Esencialmente se desconoce en humanos el efecto de la teriparatida sobre la fertilidad, el embarazo o la lactancia. Aunque la mayoría de las usuarias previsibles son mujeres menopáusicas, algunas pueden estar en edad fértil (por ejemplo mujeres en tratamiento con corticoides). Se recomienda a las pacientes no utilizar Osteofortil® si están embarazadas o amamantando. Las mujeres en

edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Osteofortil®. Si llegara a producirse un embarazo, debe interrumpirse el tratamiento con Osteofortil®. Se desconoce si Osteofortil® se excreta en la leche materna.

Empleo en pediatría:

La seguridad y eficacia en niños no ha sido establecida. Osteofortil® no debe utilizarse en niños (menores de 18 años) o en adultos en crecimiento.

Empleo en ancianos:

Es previsible que la mayoría de los pacientes que reciban Osteofortil® sean mujeres menopáusicas, en muchos casos de edad avanzada. En un estudio clínico se evaluó el efecto de la edad sobre el efecto de la teriparatida, analizando la respuesta en mujeres menores o mayores de 75 años. No se detectaron interacciones significativas entre edad y tratamiento en los marcadores de recambio óseo, densidad mineral ósea en cuello de fémur, fracturas vertebrales, fracturas no vertebrales por fragilidad, pérdida de peso, hiperuricemia o hipercalcemia. En cambio existió interacción entre la edad y la densidad mineral ósea en columna lumbar (explicada por los autores por un aumento en el grupo placebo). Al evaluar seguridad, tampoco existió interacción entre tratamiento y edad. Los autores concluyeron que la edad no afecta la eficacia ni la seguridad de teriparatida en mujeres menopáusicas con osteoporosis. Un estudio europeo en octogenarias con osteoporosis no identificó ningún riesgo especial en ellas.

Empleo en insuficiencias hepática y renal:

Se recomienda emplear con precaución en disfunción renal moderada y evitarla en la severa.

Reacciones adversas:

Como cualquier medicamento, Osteofortil® puede tener efectos adversos en algunos pacientes. Los más relevantes son alteraciones gastrointestinales (incluyendo náuseas, reflujo y hemorroides), palpitaciones, disnea, dolor de cabeza, fatiga, astenia, depresión, mareos, vértigo, anemia, aumento en la sudoración, calambres musculares, dolor ciático, mialgias y artralgias.

Los efectos adversos más frecuentes (más del 10% de los individuos tratados) son malestar general, dolor de cabeza, mareos y dolor en los brazos o las piernas. En 1% a 10 % de los pacientes se produce aumento de los niveles de colesterol en sangre, depresión, dolor neurálgico en miembros inferiores, desvanecimiento, palpitaciones, sudoración, calambres, pérdida de energía, astenia y precordialgia.

Los efectos adversos menos frecuentes (menos del 1 % de los individuos tratados) incluyen mialgias, artralgias, edemas (principalmente de manos y pies), aumento de la frecuencia cardíaca, tensión arterial baja, acidez, hemorroides, incontinencia urinaria, poliaquiuria, aumento de peso, reacciones en el sitio de inyección. En el caso de estas últimas, algunas personas pueden experimentar molestias como enrojecimiento de la piel, dolor, hinchazón, picazón, hematomas o ligero sangrado alrededor de la zona de inyección. Esto suele desaparecer en unos días o semanas; en caso de persistencia, se requiere consulta médica.

En algunos pacientes tratados con teriparatida se ha observado un incremento en sus niveles de calcio en sangre. La teriparatida puede ocasionar un aumento en los niveles de la fosfatasa alcalina.

Algunos pacientes (1 a 10 de cada 10.000 individuos tratados) han experimentado reacciones alérgicas inmediatamente después de la inyección de teriparatida, que consisten en una dificultad al respirar, hinchazón de la cara, erupción cutánea y dolor en el pecho.

Interacciones: No se han identificado interacciones medicamentosas hasta el momento con Osteofortil

Dosificación y Grupo Etario:

La dosis recomendada de Osteofortil® es de 20 microgramos, administrada una vez al día mediante inyección subcutánea en el muslo o el abdomen.

La duración total del tratamiento no debe exceder 24 meses. El paciente no debe recibir más de un ciclo de 24 meses de tratamiento con teriparatida a lo largo de su vida.

Frente a olvidos o imposibilidad de inyectar Osteofortil® a la hora habitual, se debe realizar la inyección tan pronto como se pueda ese mismo día. No se deben aplicar dosis dobles para compensar las dosis olvidadas. No se deben inyectar Osteofortil® más de una vez en el mismo día.

Vía de Administración: Subcutánea

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 N° 2004009455 del 28 de mayo de 2004.

Desórdenes autoinmunes:

Se ha reportado el desarrollo de diferentes auto-anticuerpos durante el tratamiento con los interferones alfa. Las manifestaciones clínicas de la enfermedad autoinmune durante el tratamiento con interferón pueden ocurrir con mayor frecuencia en pacientes predispuestos al desarrollo de trastornos autoinmunes.

Cardiovascular:

La terapia con Intron A[®] debe ser utilizada con precaución en pacientes con historia de enfermedad cardíaca. Los pacientes con historia de insuficiencia cardíaca congestiva, infarto del miocardio y/o trastornos de arritmias previos o actuales, o con sarcoma de Kaposi relacionado con SIDA, que reciben tratamiento con interferón alfa, deben ser vigilados estrechamente. Es recomendado que pacientes con anomalías cardíacas previas obtengan electrocardiogramas antes y durante el curso del tratamiento. Arritmias cardíacas (principalmente supraventriculares) normalmente responden al tratamiento convencional, pueden necesitar suspender el tratamiento con interferón alfa. Cardiomiopatía que puede ser reversible tras la discontinuación de la terapia con Interferón alfa ha sido reportada raramente en pacientes sin evidencia anterior e enfermedad cardíaca.

Función hepática:

Hepatotoxicidad incluyendo fatalidad ha sido observada en pacientes tratados con interferón alfa, incluyendo los tratados con Intron A[®]. Intron A[®] aumenta el riesgo de descompensación hepática y muerte en pacientes con cirrosis.

Los pacientes con hepatitis B crónica y evidencia de disminución de la función sintética hepática, pueden presentar un riesgo mayor de descompensación clínica, si ocurriese un aumento de aminotransferasas durante el tratamiento con Intron A[®].

Monitorear la función hepática con bilirrubina sérica, ALT (alanina transaminasa), AST (aspartato aminotransferasa), fosfatasa alcalina y LDH (lactato deshidrogenasa) a las 2, 8, y 12 semanas tras el inicio del tratamiento con Intron A[®], luego cada 6 meses mientras esté recibiendo Intron A[®]. Descontinuar permanentemente Intron A[®] si hay evidencia de daño hepático severo (Grado 3) o descompensación hepática (Child-Pugh grado >6 [clase B y C]).

Trastornos metabólicos:

Se ha observado la presencia de hipertrigliceridemia o empeoramiento de la misma algunas veces severa, por tanto se recomienda el monitoreo de los niveles de lípidos.

Neuropsiquiátricos:

Se han observado efectos graves sobre el SNC, en particular depresión, ideación suicida e intento de suicidio en algunos pacientes durante el tratamiento con Intron A e incluso después de la interrupción del tratamiento, sobre todo durante el periodo de seguimiento de 6 meses. Al igual que en los pacientes adultos, los niños y adolescentes experimentaron otros acontecimientos adversos psiquiátricos (por ejemplo, depresión, labilidad emocional y somnolencia). Otros efectos sobre el SNC tales como comportamiento agresivo (a veces dirigido hacia otras personas en forma de ideación homicida), trastornos bipolares, manía, confusión y alteraciones del estado mental han sido observados con los interferones alfa.

El tratamiento con interferón puede estar asociado con la exacerbación de los síntomas de desórdenes psiquiátricos en pacientes infectados con el virus de la hepatitis C con desórdenes psiquiátricos y el uso de drogas. Si se considera necesario el tratamiento con interferones en pacientes con pre-existencia o antecedentes de condiciones psiquiátricas o uso de drogas, con el objetivo de alcanzar una exitosa adherencia al tratamiento con interferones, debe iniciarse luego de haber asegurado un diagnóstico, terapia y seguimiento adecuado e individualizado para el trastorno. Se recomienda una intervención temprana para emergencias o desarrollo de síntomas neuropsiquiátricos y uso de drogas.

La ideación suicida o intento de suicidio fueron más frecuentemente observados en pacientes pediátricos, principalmente adolescentes comparados con los pacientes adultos (2,4% vs 1%) durante el tratamiento y seguimiento después de la terapia.

Utilice el medicamento con precaución en pacientes con historia de desórdenes psiquiátricos preexistentes. Si los pacientes desarrollan problemas psiquiátricos incluyendo depresión clínica, se recomienda que el paciente sea monitoreado cuidadosamente por el médico prescriptor durante el tratamiento y el período de seguimiento de 6 meses. Aunque estos efectos usualmente son reversibles, en algunos pacientes la resolución completa tardó hasta tres semanas con algunos episodios severos. Si los síntomas persisten o empeoran, o si se identifica ideación suicida u homicida o conducta agresiva hacia otros, se recomienda suspender la terapia con Intron A[®], y seguir al paciente con la intervención psiquiátrica adecuada.

Estupor significativo, coma y convulsiones, incluyendo casos de encefalopatía, se han observado en algunos pacientes, usualmente ancianos, tratados con dosis más altas. La interrupción de la terapia debe ser considerada si la intervención médica y/o la reducción de dosis no es exitosa en el control de los síntomas del SNC.

Cambios oculares:

Eventos adversos oculares incluyendo una disminución o pérdida de la visión; hemorragias en retina, exudados algodonosos y obstrucción de la arteria o vena retinal, retinopatía incluyendo edema macular; neuritis óptica, papiledema y desprendimiento de retina seroso, pueden ser inducidos o agravados después del uso de interferón alfa-2b u otros alfa interferones. Estos eventos han sido reportados después de tratamientos de varios meses, pero también se han reportado después de períodos cortos de tratamiento. Todos los pacientes deben tener un examen oftalmológico de base. Cualquier paciente que refiera cambios de agudeza visual o los campos visuales o que refiera otros síntomas oftálmicos durante el tratamiento con Intron A[®] debe ser sometido a un examen oftalmológico completo y oportuno. Debido a que estos cambios también se presentan en asociación con otros estados mórbidos como la retinopatía diabética o hipertensiva, un examen oftalmológico periódico se debe realizar en todos los pacientes

con diabetes mellitus o hipertensión. Se debe considerar la suspensión del tratamiento con Intron A[®] en todos los pacientes que desarrollen problemas oftalmológicos nuevos, o empeoramiento de problemas oftalmológicos previos.

Función pulmonar:

Infiltrados pulmonares, neumonitis y neumonía incluyendo muerte han sido observados raramente en pacientes tratados con interferón alfa, incluyendo los tratados con Intron A[®]. La terapia debe ser discontinuada si es lo apropiado.

Función de la tiroides:

Pacientes con anomalías tiroideas preexistentes en los que la función tiroidea no pueda ser mantenida en el rango normal con medicación no deben ser tratados con Intron A[®]. La terapia debe ser discontinuada para pacientes que desarrollen anomalías tiroideas durante el tratamiento si la función tiroidea no puede ser normalizada con medicación.

Rechazo a trasplante:

Los datos preliminares indican que el tratamiento con interferón alfa se puede asociar a una tasa mayor de rechazo de injertos en el trasplante renal. También se ha reportado rechazo de injertos (trasplantes) hepáticos, pero una asociación causal no se ha establecido con la terapia con interferón alfa.

Niños y adolescentes: Crecimiento y desarrollo (hepatitis C crónica)

Durante el curso con interferón (estándar y pegilado) y ribavirina con una duración de hasta 48 semanas en pacientes con edades comprendidas entre 3 y 17 años, fue frecuente la pérdida de peso y la inhibición del crecimiento (ver secciones 4.8 y 5.1). Los datos a largo plazo disponibles en niños tratados con el tratamiento de combinación con interferón estándar y ribavirina también indican un retraso sustancial en el crecimiento (disminución > 15 en el percentil de altura comparado con el percentil basal) en el 21 % de los niños (n=20) aunque hubiesen estado sin recibir tratamiento durante más de 5 años. Se obtuvo la altura final en la edad adulta de 14 de estos niños y demostró que 12 seguían presentando déficits de altura con percentiles >15, entre 10 a 12 años después de la finalización del tratamiento.

Evaluación del beneficio/riesgo caso a caso en niños

Se debe valorar cuidadosamente el beneficio esperado del tratamiento frente a los resultados de seguridad observados en niños y adolescentes en los ensayos clínicos.

- Es importante considerar que el tratamiento de combinación indujo inhibición del crecimiento, que conllevó una reducción de la altura final adulta en algunos pacientes.
- Este riesgo se debe valorar frente a las características de la enfermedad del niño, tales como aparición de progresión de la enfermedad (principalmente fibrosis), comorbilidades que pueden influir negativamente sobre la progresión de la enfermedad (tales como coinfección por VIH), así como factores pronósticos de respuesta (genotipo del VHC y carga viral).

Siempre que sea posible debe tratarse al niño después del crecimiento puberal, para reducir el riesgo de inhibición del crecimiento. Se carece de datos sobre los efectos a largo plazo en la maduración sexual.

Desórdenes Dentales y Periodontales:

Se han reportado desórdenes dentales y periodontales en pacientes que están recibiendo una terapia combinada de ribavirina e interferón. Adicionalmente, la boca seca podría ocasionar daño en la dentadura y las membranas mucosas durante el tratamiento a largo plazo con la combinación de Rebetol e Interferón alfa 2-b. Los pacientes deben cepillar sus dientes dos veces al día y tener controles odontológicos periódicos. Además algunos pacientes pueden experimentar vómito. Si esta reacción ocurre, se debe aconsejar sobre la limpieza adecuada de la cavidad bucal posterior al evento.

Pruebas de laboratorio:

Pruebas estándares hematológicas, química sanguínea y una prueba de la función tiroidea son recomendadas en todos los pacientes que reciben Intron A® vía intramuscular, subcutánea, intravenosa previa y periódicamente durante el tratamiento.

En pacientes tratados para melanoma maligno la función hepática y el recuento de glóbulos blancos y su diferencial deben ser monitoreados semanalmente durante la fase de inducción de la terapia y mensualmente durante la fase de mantenimiento de la terapia.

Reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas fueron reportadas como posible o probablemente relacionadas al tratamiento con INTRON A®. La mayoría de las reacciones adversas fueron de severidad leve a moderada y disminuyeron en severidad y frecuencia con terapia continuada. Algunas reacciones adversas ocurrieron con más frecuencia y mayor severidad a mayores dosis.

En estudios clínicos conducidos en un amplio rango de indicaciones y amplio rango de dosis, los efectos adversos reportados con mayor frecuencia fueron síntomas de gripa (fiebre, cefalea, fatiga, mialgia y escalofríos), náusea y anorexia. La fiebre y la fatiga fueron reversibles dentro de las 72 horas después de interrumpirse o cesar el tratamiento, y se relacionaron con la dosis. Aunque la fiebre puede relacionarse con síntomas “similares a resfriado común” (flu like symptoms) comúnmente reportados en pacientes tratados con interferones, otras causas de fiebre persistente deben ser descartadas.

Otros eventos adversos incluyen rigor/escalofríos, anorexia, náuseas, vómito, diarrea, artralgia, condiciones asténicas (astenia, malestar y fatiga), mareos/vértigo, alopecia, ideación suicida, comportamiento agresivo, depresión, irritabilidad, insomnio, confusión, alteración de la concentración, neuropatía, polineuropatía, neuropatía periférica, desórdenes en la tiroides incluyendo hipertiroidismo e hipotiroidismo, reacciones en el sitio de inyección, infección viral, neumonitis, neumonía, faringitis e hipotensión.

Rabdomiólisis ha sido observada.

En pacientes tratados en estudios clínicos, los eventos psiquiátricos severos fueron poco comunes; los eventos psiquiátricos que amenazan la vida fueron poco frecuentes. Estos eventos incluyeron suicidio, intento de suicidio e ideación suicida o comportamientos agresivos algunas veces dirigidos a otros.

Muy raramente después de la introducción de interferón alfa 2b en el mercado, se comunicaron casos de síndrome nefrótico, falla renal, diabetes agravada, diabetes/hiperglicemia, pancreatitis, desórdenes auditivos, pérdida de la audición, isquemia cardíaca, infarto del miocardio, convulsiones, isquemia cerebrovascular, hemorragia cerebrovascular, colitis, insuficiencia renal, Síndrome de Steven Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme, necrosis del sitio de inyección, desprendimiento de retina seroso, fibrosis pulmonar y miositis.

Muy raramente Intron A[®] usado solo o en combinación con ribavirina puede asociarse a anemia aplásica o con aplasia pura de células rojas.

Una variedad amplia de trastornos autoinmunes y trastornos mediados por la inmunidad han sido reportados con interferones alfa, incluyendo púrpura trombocitopénica idiopática, púrpura trombótica trombocitopénica, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, vasculitis y síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada.

Debido a casos de psoriasis y sarcoidosis relacionados con interferones (incluyendo Intron A[®]), una exacerbación de la enfermedad psoriática preexistente o sarcoidosis, el uso de Intron A[®] en pacientes con psoriasis o sarcoidosis se recomienda solo si el potencial beneficio justifica el riesgo potencial.

Se han reportado casos de reacciones de hipersensibilidad aguda, incluyendo urticaria, anafilaxis y angioedema.

Otros eventos adversos reportados con Intron A[®] solo o en combinación con Ribavirina incluyen:

Ansiedad, ideación homicida, disnea, tos, dolor abdominal, rash, prurito, piel seca, infección bacteriana (incluyendo sepsis), infecciones fúngicas, deshidratación, hipertensión, pérdida de peso, parestesia, palpitaciones, dolor de pecho, migraña e inestabilidad emocional.

Cuando Intron A[®] es utilizado con hidroxiurea se incrementa la ocurrencia de vasculitis cutánea.

Anormalidades de laboratorio clínicamente significativas:

Reducción en los recuentos de granulocitos y leucocitos, reducciones en la concentración de hemoglobina y el recuento de plaquetas, aumentos en las concentraciones de fosfatasa alcalina, deshidrogenasa láctica (LDH), creatinina sérica, nitrógeno ureico sérico y TSH. Se notaron aumentos en las concentraciones séricas de ALT/AST (SGPT/SGOT). Reducciones moderadas y usualmente reversibles en los tres

componentes sanguíneos – glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas, han sido reportadas.

Los eventos adversos que ocurrieron en niños tratados por hepatitis B crónica fueron similares a los reportados en adultos. La mayoría fueron moderados o severos en intensidad y resueltos tras la reducción de la dosis o discontinuación del medicamento. Infecciones principalmente virales fueron más comunes en la población pediátrica que en los adultos pero la causalidad no fue establecida. Una diferencia en la media de la ganancia de altura más no en la ganancia de peso ocurrió durante el período de tratamiento, el cual se resolvió tras la finalización del estudio.

Interacciones:

Interacciones entre Intron A[®] y otros medicamentos no han sido completamente evaluadas. Debe tomarse precaución cuando se administre Intron A[®] en combinación con otros agentes potencialmente mielosupresores.

Con excepción de la zidovudina, no existen datos de seguridad suficientes para la combinación de Intron A[®] con inhibidores de la transcriptasa reversa. Puede ocurrir un efecto adverso sinérgico entre el Intron A[®] y la zidovudina sobre los recuentos de células blancas sanguíneas. Los pacientes que recibieron los dos medicamentos concomitantemente, han presentado una incidencia de neutropenia mayor, dependiente de la dosis, que la prevista cuando se administra zidovudina sola.

Los efectos de Intron A[®] cuando se combina con otros medicamentos utilizados en el tratamiento de la enfermedad relacionada con SIDA son desconocidos.

Acetaminofén (paracetamol) se ha utilizado con éxito para aliviar los síntomas de fiebre y cefalea que pueden ocurrir con el tratamiento con Intron A[®].

Dosificación y Grupo Etario:

Intron A[®] es administrado como una inyección, la mayoría de las veces por vía subcutánea sin embargo, el tratamiento individual puede variar dependiendo del uso (ver a continuación).

Duración del tratamiento: La duración recomendada del tratamiento depende de la indicación.

Modificación de la dosis: Si se desarrollan reacciones adversas, la dosis debería ser modificada (reducción del 50%) o el tratamiento debería suspenderse temporalmente hasta que las reacciones adversas se reviertan. Sí se desarrolla intolerancia persistente o recurrente después de ajustar la dosis en forma adecuada o si la enfermedad progresa, el tratamiento con Intron A[®] debería ser suspendido.

Hepatitis C crónica:

La dosis recomendada de Intron A® para el tratamiento de la hepatitis C crónica es de 3 millones de UI administrados por vía subcutánea tres veces por semana (en días alternos). La mayoría de los pacientes que responden demuestran una mejoría en los valores de ALT dentro de los siguientes 6 meses. En estos pacientes la terapia debería continuarse con 3 millones de UI tres veces por semana (en días alternos) por 12 meses. En pacientes en quienes falla la respuesta después de 6 meses de tratamiento se debe discontinuar la terapia con Intron A®.

La mejor forma de usar Intron A® para el tratamiento de hepatitis C crónica es en combinación con Rebetol (Ribavirina), ver la información para prescribir aprobada para Rebetol en la sección de dosis y administración.

Terapia combinada con Ribavirina: Intron A® es administrado por vía subcutánea a una dosis de 3 millones de UI tres veces por semana (en días alternos) por 1 año. Es recomendado que la respuesta en los pacientes sea evaluada a los 6 meses de tratamiento. (Cuando Intron A® es administrado en combinación con Ribavirina, los pacientes con deterioro de la función renal y/o edad mayor de 50 años deberían ser cuidadosamente monitorizados con respecto al desarrollo de anemia. Ver la información para prescribir aprobada para Rebetol par recomendaciones de dosis y guías de modificación de dosis en la terapia combinada).

Dosis pediátrica: Para pacientes pediátricos > 3 años de edad la dosis de Intron A® recomendada es 3 MUI/m² tres veces por vía subcutánea en combinación con ribavirina 15 mg/kg/día (dosis dividida mañana y noche) administrado oralmente.

Hepatitis delta crónica: Intron A® ha demostrado ser seguro y bien tolerado por pacientes con hepatitis delta crónica en estudios en los cuales se administró una dosis de 5 millones de UI/m² tres veces por semana, al menos por tres a cuatro meses, aunque puede estar indicado un período terapéutico más prolongado. Menos del 7% de pacientes discontinuaron el tratamiento prematuramente debido a efectos adversos del tratamiento.

Tratamiento de leucemia de células pilosas (Reticuloendoteliosis leucémica): La dosis recomendada de Intron A® es de 2 millones de UI/m² administrados por vía subcutánea o intramuscular tres veces por semana (en días alternos). La dosis puede ajustarse de acuerdo con la tolerancia del paciente al medicamento. La normalización de uno o más variables hemáticos normalmente comienza dentro de los dos meses de tratamiento. La mejoría en los tres variables hemáticos (recuento de granulocitos, recuento de plaquetas y concentración de hemoglobina) tal vez necesite seis meses o más. Los pacientes no esplenectomizados responden de forma similar a los esplenectomizados, con una reducción similar en los requisitos de trasfusión.

Este régimen debería mantenerse a menos que la enfermedad progrese rápidamente o se manifieste una intolerancia grave.

Pacientes respondedores pueden beneficiarse del tratamiento continuado después del punto en el tiempo en el que menos recaídas e intervalos largos libres de recaídas.

Antes de iniciar el tratamiento, se deberían realizar pruebas para determinar cuantitativamente las concentraciones en sangre periférica de hemoglobina, plaquetas, granulocitos y células pilosas, así como las células pilosas de la médula ósea. Estos parámetros deben vigilarse periódicamente durante el tratamiento para determinar si ha ocurrido una respuesta al mismo. Si no se observa respuesta al tratamiento dentro de los seis meses, el tratamiento debería suspenderse. Si se observa respuesta, el tratamiento debería continuarse hasta el punto en que ya no se observe más mejoría y en el cual los parámetros de laboratorio se hayan mantenido estables por aproximadamente tres meses. Si el tratamiento con Intron A® se ha interrumpido, debería tenerse en cuenta que la repetición de la administración de Intron A® solución ha producido una respuesta en más del 90% de los pacientes.

Leucemia Mieloide Crónica:

Monoterapia: La dosis recomendada de Intron A® es de 4 a 5 millones de UI/m², administrados diariamente por vía subcutánea. Cuando se haya controlado el conteo de leucocitos, administrar la máxima dosis tolerada (4 a 5 millones de UI/m² diariamente) para mantener la remisión hematológica.

Terapia combinada con Citarabina (Ara-C): Algunos pacientes han mostrado beneficiarse de la terapia combinada con Intron A® (5 MUI/m²) con Ara-C. Cuando se administra como terapia combinada, el tratamiento con Intron A® Solución para Inyección debe iniciarse con 5 millones de UI/m² diariamente en forma subcutánea, dos semanas más tarde adicione citarabina (Ara-C) 20 mg/m² administrados diariamente en forma subcutánea por 10 días consecutivos del mes (hasta una dosis máxima de 40 mg diarios). Después de ocho a doce semanas, si no se ha logrado una remisión hematológica parcial o una citoreducción clínicamente significativa, suspenda el tratamiento con Intron A® (tanto monoterapia como combinación con Ara-C). Los estudios han demostrado una posibilidad mayor de respuesta al tratamiento con Intron A® en pacientes que se encuentran en la fase crónica de la enfermedad. Los pacientes que responden generalmente muestran una respuesta hematológica dentro de los dos a tres meses de iniciarse el tratamiento. Estos pacientes deberían continuar siendo tratados hasta obtenerse una respuesta hematológica completa. Todos los pacientes con respuesta hematológica completa deberían continuar el tratamiento para poder lograr una respuesta citogenética, que en algunos de ellos puede no observarse hasta después de dos años de administración del tratamiento. En el caso de pacientes con recuento leucocitario mayor de 50 x 10⁹/L al momento del diagnóstico, el médico puede escoger iniciar el tratamiento con hidroxiurea a la dosis normal y luego sustituirla con Intron A® solución para inyección cuando el recuento de leucocitos se haya reducido a

menos de $50 \times 10^9/L$. La dosis debería ser ajustada de acuerdo a la tolerancia de los pacientes al medicamento. El régimen debería ser mantenido a menos que la enfermedad progrese rápidamente o se manifieste intolerancia severa. En estudios clínicos que incluyeron pacientes con diagnóstico reciente de LMC Ph –positiva en fase crónica, también han sido tratados con una combinación de Intron A® solución para inyección e hidroxiurea. La administración de Intron A® se ha iniciado a dosis de 6 a 10 millones de UI diariamente, administradas por vía subcutánea, adicionando hidroxiurea a dosis de 1,0 a 1,5 g dos veces al día si el recuento leucocitario inicial es $>10 \times 10^9/L$ y continuando hasta que tal recuento disminuya por debajo de $10 \times 10^9/L$. Posteriormente, la hidroxiurea se suspende y se ajusta la dosis de Intron A® aumentándola o reduciéndola para mantener los recuentos de neutrófilos (polimorfonucleares en bandas y segmentados) entre $1,0$ y $5,0 \times 10^9/L$ y de plaquetas a $>75 \times 10^9/L$.

Trombocitosis asociada con LMC: La dosis recomendada para el control de trombocitosis con LMC es la misma que se recomienda para el tratamiento de la LMC. Los ajustes de la dosis realizados para controlar los recuentos leucocitarios también deben ser apropiados para controlar los de plaquetas. Con base en la experiencia clínica acumulada hasta la fecha, aproximadamente un cuarto (26%) de los pacientes con diagnóstico de LMC presentó trombocitosis concomitante, con un recuento basal de plaquetas mayor de $500 \times 10^9/L$. El control del recuento de plaquetas se logró en todos los pacientes dentro de los dos meses de administración y en ningún momento se registraron recuentos mensuales de plaquetas $<80 \times 10^9/L$.

Papilomatosis laríngea: La dosis recomendada de Intron A® es de 3 millones de UI/m², administrados por vía subcutánea tres veces por semana (en días alternos), comenzando después de la extirpación quirúrgica (láser) del tejido tumoral. La dosis puede ajustarse de acuerdo con la tolerancia del paciente al medicamento. La respuesta al tratamiento puede necesitar más de seis meses de terapia. El régimen debería ser mantenido a menos que la enfermedad progrese rápidamente o se manifieste intolerancia severa.

Mieloma Múltiple:

Tratamiento de Mantenimiento: En pacientes que se encuentran en la fase de meseta (una reducción del más del 50% de la proteína del mieloma) después de la quimioterapia de inducción, puede administrarse Intron A® solución para inyección por vía subcutánea como monoterapia, a una dosis de 3 a 5 millones de UI/m² tres veces por semana (en días alternos).

Tratamiento después de recidiva o enfermedad refractaria: En pacientes que han recidivado después de la quimioterapia o que presentan enfermedad refractaria a la quimioterapia, puede administrarse Intron A® solución para inyección como monoterapia a una dosis de 3 a 5 millones de UI/m² tres veces por semana.

Linfoma no Hodgkin: Intron A[®] Solución para Inyección puede administrarse por vía subcutánea, a una dosis de 5 millones de UI tres veces por semana (en días alternos) conjuntamente con quimioterapia con una duración de 18 meses.

Sarcoma de Kaposi relacionado con el SIDA: Se ha demostrado eficacia a una dosis de 30 millones de UI/m² administrada tres a cinco veces por semana, por vía subcutánea o intramuscular. También se han usado dosis menores (de 10 a 12 millones de UI/m²/día) sin que ocurriera una pérdida aparente de eficacia.

Este régimen debería ser mantenido a menos que la enfermedad progrese rápidamente o se manifieste intolerancia severa. Si se desarrollan reacciones adversas severas la dosis debería ser modificada (reducción del 50%) o la terapia debería suspenderse temporalmente hasta que las reacciones adversas desaparezcan.

Cuando se observa estabilización de la enfermedad o respuesta al tratamiento, la terapia debería continuarse hasta que no haya más evidencia de tumor o hasta que se requiera suspenderlo a causa de evidencia de infección oportunista grave o efecto adverso.

Administración concomitante con zidovudina (AZT): En los estudios clínicos, los pacientes con SIDA y sarcoma de Kaposi recibieron Intron A[®] para Inyección concomitantemente con AZT. En la mayoría de los casos, estos pacientes toleraron bien el siguiente régimen: Intron A[®] para Inyección a una posología de 5 a 10 millones de UI/m² diariamente, AZT a 100 mg cada cuatro horas. La principal toxicidad limitante de la dosis fue la neutropenia. La dosis de Intron A[®] puede iniciarse a 3 a 5 millones de UI/m² diariamente. Después de 2 a 4 semanas, dependiendo de la tolerabilidad del paciente, Intron A[®] puede aumentarse en 5 millones de UI/m² diariamente, hasta 10 millones de UI/m² diariamente, la dosis de AZT puede aumentarse a 200 mg cada cuatro horas. La dosis debería individualizarse en base a la respuesta del paciente y su tolerabilidad a la terapia.

Carcinoma de Células Basales: Intron A[®] es inyectado intralesionalmente utilizando una aguja fina (calibre 30) y una jeringa de 1 mL. Para lesiones con un área inicial por debajo de 2cm² inyectar 0.15mL de solución reconstituida conteniendo 1.5 MUI de Intron A[®] dentro de la lesión 3 veces a la semana en días alternos por 3 semanas.

Lesiones en células basales en superficies extendidas y nódulo ulcerativas (lesiones con un área entre 2 y 10 cm²) deberían ser tratados 3 veces a la semana por 3 semanas con 0,5 MUI/cm² del tamaño inicial de la lesión (la dosis mínima debería ser 1,5 MUI). Lesiones en superficies extendidas deberían ser tratadas una a la vez.

La mejora del estado clínica (apariencia, tamaño, eritema, etc.) de la lesión tratada es un indicador confiable de cura mediante biopsia. Sin embargo, el estado clínico debería ser monitoreado periódicamente después del fin del tratamiento. La mejora de los signos de la enfermedad usualmente empieza aproximadamente a las 8 semanas del inicio del tratamiento. Si no se observa mejora clínica en la lesión después de 2 a 3 meses, una incisión debería ser considerada.

Tratamiento de linfoma cutáneo de células T:

Se ha demostrado que en pacientes con estado de placas de micosis fungoide, Intron A[®] ha inducido regresión clínica con inyecciones intralesionales. Intron A[®] puede ser administrado intralesionalmente a una dosis de 1M a 2M de UI por sitio de inyección 3 veces a la semana por 4 semanas consecutivas.

La lesión o lesiones a ser inyectadas deberían ser lavadas primero con una algodón humedecido con solución de alcohol estéril y cuando se inyecte la aguja debe ser en forma directa a un ángulo casi paralelo a la superficie de la piel. La inyección intralesional debe realizarse dentro de la dermis superficial del parche o placa utilizando una aguja fina (calibre 30) y una jeringa de 1 mL. Debería tenerse cuidado de evitar la inyección subcutánea, no debe inyectarse de manera muy profunda en la lesión. Este procedimiento debería ser repetido 3 veces a la semana por 4 semanas con un total de 2 inyecciones por lesión. En estudios clínicos la mejora en los sitios lesionados fue evidenciada para continuar la terapia por algunas semanas después del tratamiento intralesional administrando una dosis total de 2MUI por visita.

Las experiencias adversas consistieron predominantemente en reacciones locales y síntomas de gripa. Algunos cambios disminuyendo los conteos de células blancas y ocasionalmente en los test de la función hepática fueron evidenciados en algunos pacientes, por lo cual se recomienda el monitoreo de estos parámetros.

Melanoma maligno:

Como terapia de inducción, Intron A® se administra por vía intravenosa a una dosis de 20 millones de UI/m² diariamente por cinco días por semana, durante cuatro semanas, la dosis calculada de Intron A® es adicionada a una solución de cloruro de sodio al 0,9% y administrada mediante infusión de 20 minutos. Como terapia de mantenimiento la dosis recomendada es 10 millones de UI/m² administrados por vía subcutánea tres veces por semana por 48 semanas.

Aunque la dosis óptima (mínima) es desconocida, para obtener el beneficio clínico completo, los pacientes deberían ser tratados a la dosis recomendada, haciendo las modificaciones posológicas como se describe en casos de toxicidad.

Si ocurren reacciones adversas graves durante el tratamiento con Intron A[®], particularmente si el recuento de granulocitos disminuye a $<500/\text{mm}^3$ o si los valores de

ALT/AST se elevan a > 5 veces el límite superior de la normal, el tratamiento debería suspenderse temporalmente hasta que la reacción adversa desaparezca. El tratamiento con Intron A[®] debe volverse a instituir al 50% de la dosis previa. Si la intolerancia persiste después de ajustar la dosis, o si el recuento de granulocitos disminuye a $<250/mm^3$ o el valor de ALT/AST se eleva a >10 veces el límite superior de lo normal, se debe suspender el tratamiento con Intron.

Carcinoma de Células Renales – Como Monoterapia: No se ha determinado la dosis y el programa de dosis óptimos. Se ha administrado Intron A[®] por vía intravenosa o subcutánea, a dosis de 3 a 30 millones de UI/m² tres o cinco veces por semana o diariamente. Las tasas mayores de respuesta se lograron cuando se administró Intron A[®] por vía subcutánea a dosis de 3 a 10 millones de UI/m² tres veces por semana.

En combinación con otros agentes terapéuticos, como Interleuquina-2: No se ha determinado la dosis óptima. Se ha administrado Intron A[®] por vía subcutánea en dosis de 3 a 20 millones de UI/m² en combinación con interleuquina-2. En los estudios que informaron las tasas mayores de respuesta global, Intron A[®] se administró por vía subcutánea a una dosis de 6 millones de UI/m² tres veces por semana, la dosis se ajustó según necesidad durante el tratamiento

Tumores carcinoides metastásicos (Tumores endocrinos pancreáticos): La actividad terapéutica de Intron A[®] fue demostrada en pacientes con tumores carcinoides metastásicos y síndrome carcinoide, después de la administración de 3 a 4 millones de UI de Intron A[®] diariamente o en días alternos, por vía subcutánea y, posteriormente, de dosis subcutáneas tres veces por semana, comenzando con 2 millones de UI/m² y aumentándolas de 3, 5, 7 y 10 millones de UI/m² a intervalos de dos semanas, dependiendo de la toxicidad. Aunque no hubo una regresión objetiva del tumor, 4 de 20 pacientes (20%) presentó una reducción del 50% en las concentraciones de ácido 5-hidroxi-indol acético (A5-HIA) en la orina de 24 horas. Los pacientes que recibieron Intron A[®] por seis meses (2 millones de UI/m² por día, por vía subcutánea durante los primeros tres días y luego, 5 millones de UI/m² por vía subcutánea tres veces por semana) demostraron una tasa de respuesta objetiva de aproximadamente un 50% con el tratamiento a largo plazo. Los pacientes con tumores carcinoides malignos pueden desarrollar enfermedad autoinmune durante el tratamiento con Intron A[®], especialmente cuando se encuentran presentes anticuerpos. Por consiguiente, los pacientes deberían ser monitoreados estrechamente durante el tratamiento para descubrir cualquier signo o síntoma de autoinmunidad.

Tratamiento de Queratosis Actínica:

Las lesiones a ser tratadas deben tener un diagnóstico típico y claro de queratosis actínica secundaria de la exposición al sol. Las lesiones que presentan alguna morfología o sintomatología clínica inusual no deberían ser tratadas con Intron A[®].

500.000 (5×10^5) UI de Intron A® en 0,1 mL de solución deberían ser administrados intralesionalmente utilizando una aguja fina (calibre 25-30). Durante la inyección, la aguja debería ser dirigida a la base de la lesión en un ángulo casi paralelo a la superficie de la piel. Debe tenerse cuidado de evitar la inyección subcutánea, no debe inyectarse de manera muy profunda en la lesión. Una inyección muy superficial puede resultar en una fuga con infiltración solamente en una de las capas queratinizadas. Este procedimiento debería ser repetido 3 veces por semana por 3 semanas para un total de 9 inyecciones dentro de cada lesión con queratosis actínica.

Un tiempo de espera de aproximadamente 4 semanas a partir del fin del tratamiento debería ser anticipado hasta que los resultados clínicos aparezcan. En estudios clínicos 3 queratosis actínicas fueron tratadas por cada visita con un total de 1,5 MUI por visita. Las experiencias adversas consistieron principalmente en reacciones locales y síntomas de gripa.

Adultos (incluyendo pacientes geriátricos):

La dosis recomendada depende de la indicación.

Niños menores de 18 años:

La seguridad y eficacia de Intron A® solo ha sido establecida para algunas indicaciones (Ver dosis y administración, y reacciones adversas) para información apropiada.

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 concepto emitido mediante Acta No. 03 de 2016, numeral 3.1.3.10., para continuar con la aprobación de la evaluación farmacológica para continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para los productos de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado presento respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 03 de 2016, numeral 3.1.3.10., 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: Interferon alfa 2-b: 18x106, 30 x 106 ó 60 x 106 IU/pen

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Hepatitis B crónica, Hepatitis C crónica, Hepatitis delta crónica, papilomatosis laríngea, reticuloendoteliosis leucémica, leucemia mielógena crónica, trombocitosis asociada con LMC, mieloma múltiple, linfoma no hodkiniano, sarcoma de Kaposi relacionado con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida SIDA, carcinoma de células renales, tumor carcinoide metastásico, melanoma maligno, carcinoma basal, linfoma cutáneo de células T, queratosis actínica.

Contraindicaciones:

- Historia de hipersensibilidad al producto o a cualquier otro de los componentes.
- Hepatitis autoinmune
- Enfermedad hepática descompensada.
- Cuando es utilizado en combinación con ribavirina en pacientes con una depuración de creatinina <50 ml/min. Mujeres en embarazo.

Precauciones y advertencias:

Cuando Intron A® es administrado en combinación con ribavirina en pacientes con hepatitis C crónica, favor también remitirse a la información para prescripción de la ribavirina.

Los pacientes deberían estar bien hidratados especialmente durante las etapas iniciales de la terapia con interferón alfa 2b.

Hipersensibilidad aguda:

En raras ocasiones se han observado reacciones agudas graves de hipersensibilidad a interferón alfa 2b, durante el tratamiento con este medicamento. Si se desarrollara una reacción de este tipo, el agente debe suspenderse e instituirse inmediatamente el tratamiento médico apropiado.

Desórdenes autoinmunes:

Se ha reportado el desarrollo de diferentes auto-anticuerpos durante el tratamiento con los interferones alfa. Las manifestaciones clínicas de la enfermedad autoinmune durante el tratamiento con interferón pueden ocurrir con mayor frecuencia en pacientes predispuestos al desarrollo de trastornos autoinmunes.

Cardiovascular:

La terapia con Intron A® debe ser utilizada con precaución en pacientes con historia de enfermedad cardíaca. Los pacientes con historia de insuficiencia cardíaca congestiva, infarto del miocardio y/o trastornos de arritmias previos o

actuales, o con sarcoma de Kaposi relacionado con SIDA, que reciben tratamiento con interferón alfa, deben ser vigilados estrechamente. Es recomendado que pacientes con anormalidades cardíacas previas obtengan electrocardiogramas antes y durante el curso del tratamiento. Arritmias cardíacas (principalmente supraventriculares) normalmente responden al tratamiento convencional, pueden necesitar suspender el tratamiento con interferón alfa. Cardiomiopatía que puede ser reversible tras la discontinuación de la terapia con Interferón alfa ha sido reportada raramente en pacientes sin evidencia anterior e enfermedad cardíaca.

Función hepática:

Hepatotoxicidad incluyendo fatalidad ha sido observada en pacientes tratados con interferón alfa, incluyendo los tratados con Intron A[®]. Intron A[®] aumenta el riesgo de descompensación hepática y muerte en pacientes con cirrosis.

Los pacientes con hepatitis B crónica y evidencia de disminución de la función sintética hepática, pueden presentar un riesgo mayor de descompensación clínica, si ocurriese un aumento de aminotransferasas durante el tratamiento con Intron A[®].

Monitorear la función hepática con bilirrubina sérica, ALT (alanina transaminasa), AST (aspartato aminotransferasa), fosfatasa alcalina y LDH (lactato deshidrogenasa) a las 2, 8, y 12 semanas tras el inicio del tratamiento con Intron A[®], luego cada 6 meses mientras esté recibiendo Intron A[®]. Descontinuar permanentemente Intron A[®] si hay evidencia de daño hepático severo (Grado 3) o descompensación hepática (Child-Pugh grado >6 [clase B y C]).

Trastornos metabólicos:

Se ha observado la presencia de hipertrigliceridemia o empeoramiento de la misma algunas veces severa, por tanto se recomienda el monitoreo de los niveles de lípidos.

Neuropsiquiátricos:

Se han observado efectos graves sobre el SNC, en particular depresión, ideación suicida e intento de suicidio en algunos pacientes durante el tratamiento con Intron A e incluso después de la interrupción del tratamiento, sobre todo durante el periodo de seguimiento de 6 meses. Al igual que en los pacientes adultos, los niños y adolescentes experimentaron otros acontecimientos adversos psiquiátricos (por ejemplo, depresión, labilidad emocional y somnolencia). Otros efectos sobre el SNC tales como comportamiento agresivo (a veces dirigido hacia otras personas en forma de ideación homicida), trastornos bipolares, manía, confusión y alteraciones del estado mental han sido observados con los interferones alfa.

El tratamiento con interferón puede estar asociado con la exacerbación de los síntomas de desórdenes psiquiátricos en pacientes infectados con el virus de la hepatitis C con desórdenes psiquiátricos y el uso de drogas. Si se considera necesario el tratamiento con interferones en pacientes con pre-existencia o antecedentes de condiciones psiquiátricas o uso de drogas, con el objetivo de

alcanzar una exitosa adherencia al tratamiento con interferones, debe iniciarse luego de haber asegurado un diagnóstico, terapia y seguimiento adecuado e individualizado para el trastorno. Se recomienda una intervención temprana para emergencias o desarrollo de síntomas neuropsiquiátricos y uso de drogas.

La ideación suicida o intento de suicidio fueron más frecuentemente observados en pacientes pediátricos, principalmente adolescentes comparados con los pacientes adultos (2,4% vs 1%) durante el tratamiento y seguimiento después de la terapia.

Utilice el medicamento con precaución en pacientes con historia de desórdenes psiquiátricos preexistentes. Si los pacientes desarrollan problemas psiquiátricos incluyendo depresión clínica, se recomienda que el paciente sea monitoreado cuidadosamente por el médico prescriptor durante el tratamiento y el período de seguimiento de 6 meses. Aunque estos efectos usualmente son reversibles, en algunos pacientes la resolución completa tardó hasta tres semanas con algunos episodios severos. Si los síntomas persisten o empeoran, o si se identifica ideación suicida u homicida o conducta agresiva hacia otros, se recomienda suspender la terapia con Intron A[®], y seguir al paciente con la intervención psiquiátrica adecuada.

Estupor significativo, coma y convulsiones, incluyendo casos de encefalopatía, se han observado en algunos pacientes, usualmente ancianos, tratados con dosis más altas. La interrupción de la terapia debe ser considerada si la intervención médica y/o la reducción de dosis no es exitosa en el control de los síntomas del SNC.

Cambios oculares:

Eventos adversos oculares incluyendo una disminución o pérdida de la visión; hemorragias en retina, exudados algodonosos y obstrucción de la arteria o vena retinal, retinopatía incluyendo edema macular; neuritis óptica, papiledema y desprendimiento de retina seroso, pueden ser inducidos o agravados después del uso de interferón alfa-2b u otros alfa interferones. Estos eventos han sido reportados después de tratamientos de varios meses, pero también se han reportado después de períodos cortos de tratamiento. Todos los pacientes deben tener un examen oftalmológico de base. Cualquier paciente que refiera cambios de agudeza visual o los campos visuales o que refiera otros síntomas oftálmicos durante el tratamiento con Intron A[®] debe ser sometido a un examen oftalmológico completo y oportuno. Debido a que estos cambios también se presentan en asociación con otros estados mórbidos como la retinopatía diabética o hipertensiva, un examen oftalmológico periódico se debe realizar en todos los pacientes con diabetes mellitus o hipertensión. Se debe considerar la suspensión del tratamiento con Intron A[®] en todos los pacientes que desarrollen

problemas oftalmológicos nuevos, o empeoramiento de problemas oftalmológicos previos.

Función pulmonar:

Infiltrados pulmonares, neumonitis y neumonía incluyendo muerte han sido observados raramente en pacientes tratados con interferón alfa, incluyendo los tratados con Intron A[®]. La terapia debe ser discontinuada si es lo apropiado.

Función de la tiroides:

Pacientes con anomalías tiroideas preexistentes en los que la función tiroidea no pueda ser mantenida en el rango normal con medicación no deben ser tratados con Intron A[®]. La terapia debe ser discontinuada para pacientes que desarrollen anomalías tiroideas durante el tratamiento si la función tiroidea no puede ser normalizada con medicación.

Rechazo a trasplante:

Los datos preliminares indican que el tratamiento con interferón alfa se puede asociar a una tasa mayor de rechazo de injertos en el trasplante renal. También se ha reportado rechazo de injertos (trasplantes) hepáticos, pero una asociación causal no se ha establecido con la terapia con interferón alfa.

Niños y adolescentes: Crecimiento y desarrollo (hepatitis C crónica)

Durante el curso con interferón (estándar y pegilado) y ribavirina con una duración de hasta 48 semanas en pacientes con edades comprendidas entre 3 y 17 años, fue frecuente la pérdida de peso y la inhibición del crecimiento (ver secciones 4.8 y 5.1). Los datos a largo plazo disponibles en niños tratados con el tratamiento de combinación con interferón estándar y ribavirina también indican un retraso sustancial en el crecimiento (disminución > 15 en el percentil de altura comparado con el percentil basal) en el 21 % de los niños (n=20) aunque hubiesen estado sin recibir tratamiento durante más de 5 años. Se obtuvo la altura final en la edad adulta de 14 de estos niños y demostró que 12 seguían presentando déficits de altura con percentiles >15, entre 10 a 12 años después de la finalización del tratamiento.

Evaluación del beneficio/riesgo caso a caso en niños

Se debe valorar cuidadosamente el beneficio esperado del tratamiento frente a los resultados de seguridad observados en niños y adolescentes en los ensayos clínicos.

- Es importante considerar que el tratamiento de combinación indujo inhibición del crecimiento, que conllevó una reducción de la altura final adulta en algunos pacientes.
- Este riesgo se debe valorar frente a las características de la enfermedad del niño, tales como aparición de progresión de la enfermedad (principalmente fibrosis), comorbilidades que pueden influir negativamente sobre la progresión de la enfermedad (tales como coinfección por VIH), así como factores pronósticos de respuesta (genotipo del VHC y carga viral).

Siempre que sea posible debe tratarse al niño después del crecimiento puberal, para reducir el riesgo de inhibición del crecimiento. Se carece de datos sobre los efectos a largo plazo en la maduración sexual.

Desórdenes Dentales y Periodontales:

Se han reportado desórdenes dentales y periodontales en pacientes que están recibiendo una terapia combinada de ribavirina e interferón. Adicionalmente, la boca seca podría ocasionar daño en la dentadura y las membranas mucosas durante el tratamiento a largo plazo con la combinación de Rebetol e Interferón alfa 2-b. Los pacientes deben cepillar sus dientes dos veces al día y tener controles odontológicos periódicos. Además algunos pacientes pueden experimentar vómito. Si esta reacción ocurre, se debe aconsejar sobre la limpieza adecuada de la cavidad bucal posterior al evento.

Pruebas de laboratorio:

Pruebas estándares hematológicas, química sanguínea y una prueba de la función tiroidea son recomendadas en todos los pacientes que reciben Intron A® vía intramuscular, subcutánea, intravenosa previa y periódicamente durante el tratamiento.

En pacientes tratados para melanoma maligno la función hepática y el recuento de glóbulos blancos y su diferencial deben ser monitoreados semanalmente durante la fase de inducción de la terapia y mensualmente durante la fase de mantenimiento de la terapia.

Reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas fueron reportadas como posible o probablemente relacionadas al tratamiento con INTRON A®. La mayoría de las reacciones adversas fueron de severidad leve a moderada y disminuyeron en severidad y frecuencia con terapia continuada. Algunas reacciones adversas ocurrieron con más frecuencia y mayor severidad a mayores dosis.

En estudios clínicos conducidos en un amplio rango de indicaciones y amplio rango de dosis, los efectos adversos reportados con mayor frecuencia fueron síntomas de gripa (fiebre, cefalea, fatiga, mialgia y escalofríos), náusea y anorexia. La fiebre y la fatiga fueron reversibles dentro de las 72 horas después de interrumpirse o cesar el tratamiento, y se relacionaron con la dosis. Aunque la fiebre puede relacionarse con síntomas “similares a resfriado común” (flu like symptoms) comúnmente reportados en pacientes tratados con interferones, otras causas de fiebre persistente deben ser descartadas.

Otros eventos adversos incluyen rigor/escalofríos, anorexia, náuseas, vómito, diarrea, artralgia, condiciones asténicas (astenia, malestar y fatiga), mareos/vértigo, alopecia, ideación suicida, comportamiento agresivo, depresión, irritabilidad, insomnio, confusión, alteración de la concentración, neuropatía,

polineuropatía, neuropatía periférica, desórdenes en la tiroides incluyendo hipertiroidismo e hipotiroidismo, reacciones en el sitio de inyección, infección viral, neumonitis, neumonía, faringitis e hipotensión.

Rabdomiólisis ha sido observada.

En pacientes tratados en estudios clínicos, los eventos psiquiátricos severos fueron poco comunes; los eventos psiquiátricos que amenazan la vida fueron poco frecuentes. Estos eventos incluyeron suicidio, intento de suicidio e ideación suicida o comportamientos agresivos algunas veces dirigidos a otros.

Muy raramente después de la introducción de interferón alfa 2b en el mercado, se comunicaron casos de síndrome nefrótico, falla renal, diabetes agravada, diabetes/hiperglicemia, pancreatitis, desórdenes auditivos, pérdida de la audición, isquemia cardíaca, infarto del miocardio, convulsiones, isquemia cerebrovascular, hemorragia cerebrovascular, colitis, insuficiencia renal, Síndrome de Steven Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme, necrosis del sitio de inyección, desprendimiento de retina seroso, fibrosis pulmonar y miositis.

Muy raramente Intron A[®] usado solo o en combinación con ribavirina puede asociarse a anemia aplásica o con aplasia pura de células rojas.

Una variedad amplia de trastornos autoinmunes y trastornos mediados por la inmunidad han sido reportados con interferones alfa, incluyendo púrpura trombocitopénica idiopática, púrpura trombótica trombocitopénica, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, vasculitis y síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada.

Debido a casos de psoriasis y sarcoidosis relacionados con interferones (incluyendo Intron A[®]), una exacerbación de la enfermedad psoriática preexistente o sarcoidosis, el uso de Intron A[®] en pacientes con psoriasis o sarcoidosis se recomienda solo si el potencial beneficio justifica el riesgo potencial.

Se han reportado casos de reacciones de hipersensibilidad aguda, incluyendo urticaria, anafilaxis y angioedema.

Otros eventos adversos reportados con Intron A[®] solo o en combinación con Ribavirina incluyen:

Ansiedad, ideación homicida, disnea, tos, dolor abdominal, rash, prurito, piel seca, infección bacteriana (incluyendo sepsis), infecciones fúngicas, deshidratación, hipertensión, pérdida de peso, parestesia, palpitaciones, dolor de pecho, migraña e inestabilidad emocional.

Cuando Intron A[®] es utilizado con hidroxiurea se incrementa la ocurrencia de vasculitis cutánea.

Anormalidades de laboratorio clínicamente significativas:

Reducción en los recuentos de granulocitos y leucocitos, reducciones en la concentración de hemoglobina y el recuento de plaquetas, aumentos en las concentraciones de fosfatasa alcalina, deshidrogenasa láctica (LDH), creatinina sérica, nitrógeno ureico sérico y TSH. Se notaron aumentos en las concentraciones séricas de ALT/AST (SGPT/SGOT). Reducciones moderadas y usualmente reversibles en los tres componentes sanguíneos – glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas, han sido reportadas.

Los eventos adversos que ocurrieron en niños tratados por hepatitis B crónica fueron similares a los reportados en adultos. La mayoría fueron moderados o severos en intensidad y resueltos tras la reducción de la dosis o discontinuación del medicamento. Infecciones principalmente virales fueron más comunes en la población pediátrica que en los adultos pero la causalidad no fue establecida. Una diferencia en la media de la ganancia de altura más no en la ganancia de peso ocurrió durante el período de tratamiento, el cual se resolvió tras la finalización del estudio.

Interacciones:

Interacciones entre Intron A[®] y otros medicamentos no han sido completamente evaluadas. Debe tomarse precaución cuando se administre Intron A[®] en combinación con otros agentes potencialmente mielosupresores.

Con excepción de la zidovudina, no existen datos de seguridad suficientes para la combinación de Intron A[®] con inhibidores de la transcriptasa reversa. Puede ocurrir un efecto adverso sinérgico entre el Intron A[®] y la zidovudina sobre los recuentos de células blancas sanguíneas. Los pacientes que recibieron los dos medicamentos concomitantemente, han presentado una incidencia de neutropenia mayor, dependiente de la dosis, que la prevista cuando se administra zidovudina sola.

Los efectos de Intron A[®] cuando se combina con otros medicamentos utilizados en el tratamiento de la enfermedad relacionada con SIDA son desconocidos.

Acetaminofén (paracetamol) se ha utilizado con éxito para aliviar los síntomas de fiebre y cefalea que pueden ocurrir con el tratamiento con Intron A[®].

Dosificación y Grupo Etario:

Intron A[®] es administrado como una inyección, la mayoría de las veces por vía subcutánea sin embargo, el tratamiento individual puede variar dependiendo del uso (ver a continuación).

Modificación de la dosis: En el caso de pacientes pediátricos con recuentos de granulocitos o plaquetas reducidos, se usaron las siguientes directrices para modificar la dosis en los estudios clínicos:

Dosis de INTRON A®	Recuento de leucocitos	Recuento de granulocitos	Recuento de plaquetas
Reducir en un 50%	<1500/mm ³	<1000/mm ³	<100.000/mm ³
Interrumpir sí	<1200/mm ³	<750/mm ³	<70.000/mm ³

La terapia con Intron A® puede reiniciarse hasta un 100% de la dosis inicial cuando los recuentos granulocíticos y/o plaquetarios vuelvan a la normalidad o a los valores basales.

Hepatitis C crónica:

La dosis recomendada de Intron A® para el tratamiento de la hepatitis C crónica es de 3 millones de UI administrados por vía subcutánea tres veces por semana (en días alternos). La mayoría de los pacientes que responden demuestran una mejoría en los valores de ALT dentro de los siguientes 6 meses. En estos pacientes la terapia debería continuarse con 3 millones de UI tres veces por semana (en días alternos) por 12 meses. En pacientes en quienes falla la respuesta después de 6 meses de tratamiento se debe discontinuar la terapia con Intron A®.

La mejor forma de usar Intron A® para el tratamiento de hepatitis C crónica es en combinación con Rebetol (Ribavirina), ver la información para prescribir aprobada para Rebetol en la sección de dosis y administración.

Terapia combinada con Ribavirina: Intron A® es administrado por vía subcutánea a una dosis de 3 millones de UI tres veces por semana (en días alternos) por 1 año. Es recomendado que la respuesta en los pacientes sea evaluada a los 6 meses de tratamiento. (Cuando Intron A® es administrado en combinación con Ribavirina, los pacientes con deterioro de la función renal y/o edad mayor de 50 años deberían ser cuidadosamente monitorizados con respecto al desarrollo de anemia. Ver la información para prescribir aprobada para RebetoI par recomendaciones de dosis y guías de modificación de dosis en la terapia combinada).

Dosis pediátrica: Para pacientes pediátricos > 3 años de edad la dosis de Intron A® recomendada es 3 MUI/m² tres veces por vía subcutánea en combinación con ribavirina 15 mg/kg/día (dosis dividida mañana y noche) administrado oralmente.

Hepatitis delta crónica: Intron A® ha demostrado ser seguro y bien tolerado por pacientes con hepatitis delta crónica en estudios en los cuales se administró una dosis de 5 millones de UI/m² tres veces por semana, al menos por tres a cuatro meses, aunque puede estar indicado un período terapéutico más prolongado. Menos del 7% de pacientes discontinuaron el tratamiento prematuramente debido a efectos adversos del tratamiento.

Tratamiento de leucemia de células pilosas (Reticuloendoteliosis leucémica): La dosis recomendada de Intron A® es de 2 millones de UI/m² administrados por vía subcutánea o intramuscular tres veces por semana (en días alternos). La dosis puede ajustarse de acuerdo con la tolerancia del paciente al medicamento. La normalización de uno o más variables hemáticos normalmente comienza dentro de los dos meses de tratamiento. La mejoría en los tres variables hemáticos (recuento de granulocitos, recuento de plaquetas y concentración de hemoglobina) tal vez necesite seis meses o más. Los pacientes no esplenectomizados responden de forma similar a los esplenectomizados, con una reducción similar en los requisitos de transfusión.

Este régimen debería mantenerse a menos que la enfermedad progrese rápidamente o se manifieste una intolerancia grave.

Pacientes respondedores pueden beneficiarse del tratamiento continuado después del punto en el tiempo en el que menos recaídas e intervalos largos libres de recaídas.

Antes de iniciar el tratamiento, se deberían realizar pruebas para determinar cuantitativamente las concentraciones en sangre periférica de hemoglobina, plaquetas, granulocitos y células pilosas, así como las células pilosas de la médula ósea. Estos parámetros deben vigilarse periódicamente durante el tratamiento para determinar si ha ocurrido una respuesta al mismo. Si no se observa respuesta al tratamiento dentro de los seis meses, el tratamiento debería suspenderse. Si se observa respuesta, el tratamiento debería continuarse hasta el punto en que ya no se observe más mejoría y en el cual los parámetros de laboratorio se hayan mantenido estables por aproximadamente tres meses. Si el tratamiento con Intron A® se ha interrumpido, debería tenerse en cuenta que la repetición de la administración de Intron A® solución ha producido una respuesta en más del 90% de los pacientes.

Leucemia Mieloide Crónica:

Monoterapia: La dosis recomendada de Intron A® es de 4 a 5 millones de UI/m², administrados diariamente por vía subcutánea. Cuando se haya controlado el conteo de leucocitos, administrar la máxima dosis tolerada (4 a 5 millones de UI/m² diariamente) para mantener la remisión hematológica.

Terapia combinada con Citarabina (Ara-C): Algunos pacientes han mostrado beneficiarse de la terapia combinada con Intron A® (5 MUl/m²) con Ara-C. Cuando se administra como terapia combinada, el tratamiento con Intron A® Solución para Inyección debe iniciarse con 5 millones de UI/m² diariamente en forma subcutánea, dos semanas más tarde adicione citarabina (Ara-C) 20 mg/m² administrados diariamente en forma subcutánea por 10 días consecutivos del mes (hasta una dosis máxima de 40 mg diarios). Después de ocho a doce semanas, si no se ha logrado una remisión hematológica parcial o una citoreducción clínicamente significativa, suspenda el tratamiento con Intron A® (tanto monoterapia como combinación con Ara-C). Los estudios han demostrado una posibilidad mayor de respuesta al tratamiento con Intron A® en pacientes que se encuentran en la fase crónica de la enfermedad. Los pacientes que responden generalmente muestran una respuesta hematológica dentro de los dos a tres meses de iniciarse el tratamiento. Estos pacientes deberían continuar siendo tratados hasta obtenerse una respuesta hematológica completa. Todos los pacientes con respuesta hematológica completa deberían continuar el tratamiento para poder lograr una respuesta citogenética, que en algunos de ellos puede no observarse hasta después de dos años de administración del tratamiento. En el caso de pacientes con recuento leucocitario mayor de 50×10^9 /L al momento del diagnóstico, el médico puede escoger iniciar el tratamiento con hidroxiurea a la dosis normal y luego sustituirla con Intron A® solución para inyección cuando el recuento de leucocitos se haya reducido a menos de 50×10^9 /L. La dosis debería ser ajustada de acuerdo a la tolerancia de los pacientes al medicamento. El régimen debería ser mantenido a menos que la enfermedad progrese rápidamente o se manifieste intolerancia severa. En estudios clínicos que incluyeron pacientes con diagnóstico reciente de LMC Ph –positiva en fase crónica, también han sido tratados con una combinación de Intron A® solución para inyección e hidroxurea. La administración de Intron A® se ha iniciado a dosis de 6 a 10 millones de UI diariamente, administradas por vía subcutánea, adicionando hidroxurea a dosis de 1,0 a 1,5 g dos veces al día si el recuento leucocitario inicial es $>10 \times 10^9$ /L y continuando hasta que tal recuento disminuya por debajo de 10×10^9 /L. Posteriormente, la hidroxurea se suspende y se ajusta la dosis de Intron A® aumentándola o reduciéndola para mantener los recuentos de neutrófilos (polimorfonucleares en bandas y segmentados) entre $1,0$ y $5,0 \times 10^9$ /L y de plaquetas a $>75 \times 10^9$ /L.

Trombocitosis asociada con LMC: La dosis recomendada para el control de trombocitosis con LMC es la misma que se recomienda para el tratamiento de la LMC. Los ajustes de la dosis realizados para controlar los recuentos leucocitarios también deben ser apropiados para controlar los de plaquetas. Con base en la experiencia clínica acumulada hasta la fecha, aproximadamente un cuarto (26%) de los pacientes con diagnóstico de LMC presentó trombocitosis concomitante, con un recuento basal de plaquetas mayor de $500 \times 10^9/\text{L}$. El control del recuento

de plaquetas se logró en todos los pacientes dentro de los dos meses de administración y en ningún momento se registraron recuentos mensuales de plaquetas $<80 \times 10^9/L$.

Papilomatosis laríngea: La dosis recomendada de Intron A® es de 3 millones de UI/m², administrados por vía subcutánea tres veces por semana (en días alternos), comenzando después de la extirpación quirúrgica (láser) del tejido tumoral. La dosis puede ajustarse de acuerdo con la tolerancia del paciente al medicamento. La respuesta al tratamiento puede necesitar más de seis meses de terapia. El régimen debería ser mantenido a menos que la enfermedad progrese rápidamente o se manifieste intolerancia severa.

Mieloma Múltiple:

Tratamiento de Mantenimiento: En pacientes que se encuentran en la fase de meseta (una reducción del más del 50% de la proteína del mieloma) después de la quimioterapia de inducción, puede administrarse Intron A® solución para inyección por vía subcutánea como monoterapia, a una dosis de 3 a 5 millones de UI/m² tres veces por semana (en días alternos).

Tratamiento después de recidiva o enfermedad refractaria: En pacientes que han recidivado después de la quimioterapia o que presentan enfermedad refractaria a la quimioterapia, puede administrarse Intron A® solución para inyección como monoterapia a una dosis de 3 a 5 millones de UI/m² tres veces por semana.

Linfoma no Hodgkin: Intron A® Solución para Inyección puede administrarse por vía subcutánea, a una dosis de 5 millones de UI tres veces por semana (en días alternos) conjuntamente con quimioterapia con una duración de 18 meses.

Sarcoma de Kaposi relacionado con el SIDA: Se ha demostrado eficacia a una dosis de 30 millones de UI/m² administrada tres a cinco veces por semana, por vía subcutánea o intramuscular. También se han usado dosis menores (de 10 a 12 millones de UI/m²/día) sin que ocurriera una pérdida aparente de eficacia.

Este régimen debería ser mantenido a menos que la enfermedad progrese rápidamente o se manifieste intolerancia severa. Sí se desarrollan reacciones adversas severas la dosis debería ser modificada (reducción del 50%) o la terapia debería suspenderse temporalmente hasta que las reacciones adversas desaparezcan.

Cuando se observa estabilización de la enfermedad o respuesta al tratamiento, la terapia debería continuarse hasta que no haya más evidencia de tumor o hasta

que se requiera suspenderlo a causa de evidencia de infección oportunista grave o efecto adverso.

Administración concomitante con zidovudina (AZT): En los estudios clínicos, los pacientes con SIDA y sarcoma de Kaposi recibieron Intron A® para Inyección concomitantemente con AZT. En la mayoría de los casos, estos pacientes toleraron bien el siguiente régimen: Intron A® para Inyección a una posología de 5 a 10 millones de UI/m² diariamente, AZT a 100 mg cada cuatro horas. La principal toxicidad limitante de la dosis fue la neutropenia. La dosis de Intron A® puede iniciarse a 3 a 5 millones de UI/m² diariamente. Después de 2 a 4 semanas, dependiendo de la tolerabilidad del paciente, Intron A® puede aumentarse en 5 millones de UI/m² diariamente, hasta 10 millones de UI/m² diariamente, la dosis de AZT puede aumentarse a 200 mg cada cuatro horas. La dosis debería individualizarse en base a la respuesta del paciente y su tolerabilidad a la terapia.

Carcinoma de Células Basales: Intron A® es inyectado intralesionalmente utilizando una aguja fina (calibre 30) y una jeringa de 1 mL. Para lesiones con un área inicial por debajo de 2cm² inyectar 0.15mL de solución reconstituida conteniendo 1.5 MUI de Intron A® dentro de la lesión 3 veces a la semana en días alternos por 3 semanas.

Lesiones en células basales en superficies extendidas y nódulo ulcerativas (lesiones con un área entre 2 y 10 cm²) deberían ser tratados 3 veces a la semana por 3 semanas con 0,5 MUI/cm² del tamaño inicial de la lesión (la dosis mínima debería ser 1,5 MUI). Lesiones en superficies extendidas deberían ser tratadas una a la vez.

La mejora del estado clínica (aparición, tamaño, eritema, etc.) de la lesión tratada es un indicador confiable de cura mediante biopsia. Sin embargo, el estado clínico debería ser monitoreado periódicamente después del fin del tratamiento. La mejora de los signos de la enfermedad usualmente empieza aproximadamente a las 8 semanas del inicio del tratamiento. Si no se observa mejora clínica en la lesión después de 2 a 3 meses, una incisión debería ser considerada.

Tratamiento de linfoma cutáneo de células T:

Se ha demostrado que en pacientes con estado de placas de micosis fungoide, Intron A[®] ha inducido regresión clínica con inyecciones intralesionales. Intron A[®] puede ser administrado intralesionalmente a una dosis de 1M a 2M de UI por sitio de inyección 3 veces a la semana por 4 semanas consecutivas.

La lesión o lesiones a ser inyectadas deberían ser lavadas primero con una algodón humedecido con solución de alcohol estéril y cuando se inyecte la aguja

debe ser en forma directa a un ángulo casi paralelo a la superficie de la piel. La inyección intralesional debe realizarse dentro de la dermis superficial del parche o placa utilizando una aguja fina (calibre 30) y una jeringa de 1 mL. Debería tenerse cuidado de evitar la inyección subcutánea, no debe inyectarse de manera muy profunda en la lesión. Este procedimiento debería ser repetido 3 veces a la semana por 4 semanas con un total de 2 inyecciones por lesión. En estudios clínicos la mejora en los sitios lesionados fue evidenciada para continuar la terapia por algunas semanas después del tratamiento intralesional administrando una dosis total de 2MUI por visita.

Las experiencias adversas consistieron predominantemente en reacciones locales y síntomas de gripa. Algunos cambios disminuyendo los conteos de células blancas y ocasionalmente en los test de la función hepática fueron evidenciados en algunos pacientes, por lo cual se recomienda el monitoreo de estos parámetros.

Melanoma maligno:

Como terapia de inducción, Intron A® se administra por vía intravenosa a una dosis de 20 millones de UI/m² diariamente por cinco días por semana, durante cuatro semanas, la dosis calculada de Intron A® es adicionada a una solución de cloruro de sodio al 0,9% y administrada mediante infusión de 20 minutos. Como terapia de mantenimiento la dosis recomendada es 10 millones de UI/m² administrados por vía subcutánea tres veces por semana por 48 semanas.

Aunque la dosis óptima (mínima) es desconocida, para obtener el beneficio clínico completo, los pacientes deberían ser tratados a la dosis recomendada, haciendo las modificaciones posológicas como se describe en casos de toxicidad.

Si ocurren reacciones adversas graves durante el tratamiento con Intron A[®], particularmente si el recuento de granulocitos disminuye a $<500/\text{mm}^3$ o si los valores de ALT/AST se elevan a > 5 veces el límite superior de la normal, el tratamiento debería suspenderse temporalmente hasta que la reacción adversa desaparezca. El tratamiento con Intron A[®] debe volverse a instituir al 50% de la dosis previa. Si la intolerancia persiste después de ajustar la dosis, o si el recuento de granulocitos disminuye a $<250/\text{mm}^3$ o el valor de ALT/AST se eleva a >10 veces el límite superior de lo normal, se debe suspender el tratamiento con Intron.

Carcinoma de Células Renales – Como Monoterapia: No se ha determinado la dosis y el programa de dosis óptimos. Se ha administrado Intron A® por vía intravenosa o subcutánea, a dosis de 3 a 30 millones de UI/m² tres o cinco veces por semana o diariamente. Las tasas mayores de respuesta se lograron cuando

se administró Intron A[®] por vía subcutánea a dosis de 3 a 10 millones de UI/m² tres veces por semana.

En combinación con otros agentes terapéuticos, como Interleuquina-2: No se ha determinado la dosis óptima. Se ha administrado Intron A[®] por vía subcutánea en dosis de 3 a 20 millones de UI/m² en combinación con interleuquina-2. En los estudios que informaron las tasas mayores de respuesta global, Intron A[®] se administró por vía subcutánea a una dosis de 6 millones de UI/m² tres veces por semana, la dosis se ajustó según necesidad durante el tratamiento

Tumores carcinoides metastásicos (Tumores endocrinos pancreáticos): La actividad terapéutica de Intron A[®] fue demostrada en pacientes con tumores carcinoides metastásicos y síndrome carcinoide, después de la administración de 3 a 4 millones de UI de Intron A[®] diariamente o en días alternos, por vía subcutánea y, posteriormente, de dosis subcutáneas tres veces por semana, comenzando con 2 millones de UI/m² y aumentándolas de 3, 5, 7 y 10 millones de UI/m² a intervalos de dos semanas, dependiendo de la toxicidad. Aunque no hubo una regresión objetiva del tumor, 4 de 20 pacientes (20%) presentó una reducción del 50% en las concentraciones de ácido 5-hidroxi-indol acético (A5-HIA) en la orina de 24 horas. Los pacientes que recibieron Intron A[®] por seis meses (2 millones de UI/m² por día, por vía subcutánea durante los primeros tres días y luego, 5 millones de UI/m² por vía subcutánea tres veces por semana) demostraron una tasa de respuesta objetiva de aproximadamente un 50% con el tratamiento a largo plazo. Los pacientes con tumores carcinoides malignos pueden desarrollar enfermedad autoinmune durante el tratamiento con Intron A[®], especialmente cuando se encuentran presentes anticuerpos. Por consiguiente, los pacientes deberían ser monitoreados estrechamente durante el tratamiento para descubrir cualquier signo o síntoma de autoinmunidad.

Tratamiento de Queratosis Actínica:

Las lesiones a ser tratadas deben tener un diagnóstico típico y claro de queratosis actínica secundaria de la exposición al sol. Las lesiones que presentan alguna morfología o sintomatología clínica inusual no deberían ser tratadas con Intron A[®]. 500.000 (5 x10⁵) UI de Intron A[®] en 0,1 mL de solución deberían ser administrados intralesionalmente utilizando una aguja fina (calibre 25-30). Durante la inyección, la aguja debería ser dirigida a la base de la lesión en un ángulo casi paralelo a la superficie de la piel. Debe tenerse cuidado de evitar la inyección subcutánea, no debe inyectarse de manera muy profunda en la lesión. Una inyección muy superficial puede resultar en una fuga con infiltración solamente en una de las capas queratinizadas. Este procedimiento debería ser repetido 3 veces por semana por 3 semanas para un total de 9 inyecciones dentro de cada lesión con queratosis actínica.

Un tiempo de espera de aproximadamente 4 semanas a partir del fin del tratamiento debería ser anticipado hasta que los resultados clínicos aparezcan. En estudios clínicos 3 queratosis actínicas fueron tratadas por cada visita con un total de 1,5 MUI por visita. Las experiencias adversas consistieron principalmente en reacciones locales y síntomas de gripa.

Adultos (incluyendo pacientes geriátricos):

La dosis recomendada depende de la indicación.

Niños menores de 18 años:

La seguridad y eficacia de Intron A[®] solo ha sido establecida para algunas indicaciones (Ver dosis y administración, y reacciones adversas) para información apropiada.

Vía de administración: Subcutánea

Condición de venta: Venta con fórmula médica

3.1.3.9. ALBUMINA HUMANA 50 g/L

Expediente : 20102164
Radicado : 2015154983
Fecha : 12/05/2016
Interesado : Baxalta Colombia S.A.S.
Fabricante : Baxter A.G

Composición: Albumina 50 mg/mL

Forma farmacéutica: Solución inyectable para infusión

Indicaciones: Prevención y tratamiento del síndrome hipovolémico

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento. Pacientes con antecedentes de reacciones alérgicas a la albúmina. Administrar con precaución a pacientes con hipertensión, enfermedad cardíaca, infecciones pulmonares severas, anemia crónica y paciente deshidratada.

Precauciones y advertencias:

Antecedentes de alergia a preparaciones de albúmina. Reacción alérgica a esta preparación. Todas las situaciones en las que la hipervolemia y sus consecuencias (P.

Ej., elevación del volumen latido, aumento de la presión arterial) o la hemodilución podrían representar un riesgo especial para el paciente. Ejemplo: Insuficiencia cardíaca descompensada, hipertensión, varices esofágicas, edema pulmonar, tendencia a las hemorragias, anemia grave anuria renal y pos renal, deshidratación.

Reacciones adversas:

En la supervisión después de la comercialización, se han reportado las siguientes reacciones adversas. Estos eventos se señalan por grupo sistémico del Medra, después por Término Preferido en orden de severidad.

Trastornos del sistema inmune: Reacción anafiláctica, hipersensibilidad/reacciones alérgicas.

Trastornos del sistema nervioso: Cefalea, disgesia.

Trastornos cardíacos: infarto del miocardio, fibrilación auricular, taquicardia.

Trastornos vasculares:

Hipotensión.

Trastornos respiratorios torácicos y del mediastino: edema pulmonar, disnea.

Trastornos gastrointestinales: Vómito.

Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo: Urticaria, prurito.

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración: Escalofríos.

No hay datos disponibles sobre reacciones severas de estudios clínicos patrocinados por Baxter realizados con Albúmina (Humana).

Interacciones:

No se conocen interacciones específicas de albúmina humana con otros medicamentos.

Dosificación y Grupo Etario:

La dosis requerida dependerá del tamaño del paciente, de la gravedad del traumatismo o de la enfermedad y de la pérdida continua de fluidos y de proteína. Para establecer la dosis requerida se debe utilizar la medición del volumen circulante y no los niveles plasmáticos de albúmina.

Vía de administración: Intravenosa

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración
- Información para prescribir radicada bajo el número de referencia

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

Composición: Albumina 50 mg/mL

Forma farmacéutica: Solución inyectable para infusión

Indicaciones: Prevención y tratamiento del síndrome hipovolémico

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento. Pacientes con antecedentes de reacciones alérgicas a la albúmina. Administrar con precaución a pacientes con hipertensión, enfermedad cardíaca, infecciones pulmonares severas, anemia crónica y paciente deshidratada.

Precauciones y advertencias:

Antecedentes de alergia a preparaciones de albúmina. Reacción alérgica a esta preparación. Todas las situaciones en las que la hipervolemia y sus consecuencias (P. Ej., elevación del volumen latido, aumento de la presión arterial) o la hemodilución podrían representar un riesgo especial para el paciente. Ejemplo: Insuficiencia cardíaca descompensada, hipertensión, varices esofágicas, edema pulmonar, tendencia a las hemorragias, anemia grave anuria renal y pos renal, deshidratación.

Reacciones adversas:

En la supervisión después de la comercialización, se han reportado las siguientes reacciones adversas. Estos eventos se señalan por grupo sistémico del Medra, después por Término Preferido en orden de severidad.

Trastornos del sistema inmune: Reacción anafiláctica, hipersensibilidad/reacciones alérgicas.

Trastornos del sistema nervioso: Cefalea, disgesia.

Trastornos cardíacos: infarto del miocardio, fibrilación auricular, taquicardia.

Trastornos vasculares:

Hipotensión.

Trastornos respiratorios torácicos y del mediastino: edema pulmonar, disnea.

Trastornos gastrointestinales: Vómito.

Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo: Urticaria, prurito.

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración: Escalofríos.

No hay datos disponibles sobre reacciones severas de estudios clínicos patrocinados por Baxter realizados con Albúmina (Humana).

Interacciones:

No se conocen interacciones específicas de albúmina humana con otros medicamentos.

Dosificación y Grupo Etario:

La dosis requerida dependerá del tamaño del paciente, de la gravedad del traumatismo o de la enfermedad y de la pérdida continua de fluidos y de proteína. Para establecer la dosis requerida se debe utilizar la medición del volumen circulante y no los niveles plasmáticos de albúmina.

Vía de administración: Intravenosa

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Adicionalmente la Sala recomienda aprobar la información para prescribir radicada bajo el número de Radicado 2015154983

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

3.1.3.10. CERVARIX VACUNA.

Expediente : 19981555
 Radicado : 2015171342
 Fecha : 2016/04/28
 Interesado : Glaxo Smithkline Colombia S.A

Composición: L1 del virus del papiloma humano tipo 16 20,00000 mcg jeringa prellenada o vial por 0,5 ml. L1 del virus del papiloma humano tipo 18 20,00000 mcg jeringa prellenada o vial por 0,5 ml

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones: Cervarix está indicada para mujeres desde los 9 a 45 años de edad y en hombres de 10 a 26 años para la prevención de infección persistente, lesiones anogenitales premalignas (de cérvix, vulvares, vaginales y anales), y casos de cáncer de cérvix, vulvar, vaginal y anal (carcinoma de células escamosas y adenocarcinoma) causados por virus del papiloma humano (VPH) oncogénicos serotipos 16 y 18.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes. Hipersensibilidad después de la administración anterior de vacunas contra el virus del papiloma humano.

Precauciones y advertencias: Es buena práctica clínica que la vacunación sea precedida por una revisión del historial médico (especialmente en cuanto a la vacunación previa y la ocurrencia posible de eventos adversos) y un examen clínico.

Como con todas las vacunas inyectables, deberá contarse con el tratamiento médico y supervisión apropiada, en el raro caso de que ocurra una reacción anafiláctica después de la administración de la vacuna.

Puede presentarse síncope (desmayos) después, o incluso antes, de cualquier vacunación como una respuesta psicogénica a la inyección con aguja. Es importante que se tengan disponibles los debidos procedimientos para evitar lesiones por desmayos.

Como ocurre con otras vacunas, la administración de Cervarix® deberá posponerse en las niñas y mujeres que padecen enfermedad febril grave aguda. Sin embargo, la presencia de una infección menor, por ejemplo un resfriado, no debería ser motivo para aplazar la aplicación de la vacuna.

En ningún caso deberá administrarse Cervarix® por vía intravascular o intradérmica. No se tienen datos sobre la administración subcutánea de Cervarix®.

Como ocurre con otras vacunas administradas por vía intramuscular, Cervarix® deberá administrarse con precaución a personas con trombocitopenia o cualquier trastorno de la coagulación, puesto que en estos pacientes puede producirse una hemorragia después de la administración intramuscular.

Como con cualquier vacuna, es posible que no se induzca una respuesta inmunoprotectora en todas las personas vacunadas.

Cervarix® es una vacuna profiláctica. No busca prevenir la progresión de las lesiones debidas al VPH presentes al momento de la vacunación. Cervarix® no ofrece protección frente a todos los tipos oncogénicos del VPH (ver farmacodinamia).

La vacunación es una prevención primaria y no es un sustituto de los programas de detección temprana de anormalidades del cuello del útero, (prevención secundaria) o de la adopción de precauciones contra la exposición al VPH y las enfermedades de transmisión sexual.

Excepto por los sujetos con infección asintomática por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) de quienes se disponen datos limitados, no hay información sobre el uso de Cervarix® en sujetos con respuesta inmune reducida, como los pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor. Es posible que en estos pacientes no se obtenga la respuesta inmune adecuada.

No se ha establecido totalmente la duración de la protección. Se ha observado una eficacia protectora sostenida durante al menos 9.4 años después de la primera dosis. Se están realizando estudios a largo plazo para establecer la duración de la protección.

Información farmacológica adicional:

Embarazo: se ha evaluado en ratas el efecto de Cervarix en la supervivencia y en el desarrollo del embrión - feto, en efectos perinatales y posnatales. Dichos estudios en animales no indican ningún efecto perjudicial directo o indirecto con respecto a la fertilidad, el embarazo, el desarrollo embrionario o fetal, el parto o el desarrollo posnatal.

Los datos de mujeres embarazadas recopilados en ensayos clínicos, registros de embarazos y estudios epidemiológicos no sugieren que la vacunación con Cervarix altera el riesgo de resultados anómalos en recién nacidos, tales como defectos de nacimiento. Los datos son insuficientes para concluir si la vacunación con Cervarix afecta o no el riesgo de aborto espontáneo.

Se les recomienda a las mujeres embarazadas o que estén intentando quedar embarazadas posponer la vacunación hasta después del término del embarazo.

Lactancia: No se ha evaluado, en estudios clínicos, el efecto en los lactantes cuyas madres recibieron Cervarix durante el periodo de lactancia.

Cervarix podrá emplearse durante el período de lactancia únicamente cuando las posibles ventajas superen a los posibles riesgos.

Los datos serológicos sugieren la transferencia de anticuerpos ANTI-VP16 y ANTI-VP18 a través de la leche durante el período de lactancia en ratas. Sin embargo, se desconoce si los anticuerpos inducidos por la vacuna se excretan en la leche materna humana.

Propiedades farmacológicas:

Farmacodinamia:

Grupo farmacoterapéutico: Vacunas contra el virus del papiloma, j07bm02

Mecanismo de acción: Se ha demostrado que la infección persistente con tipos oncogénicos de VPH es responsable de casi todos los casos de cáncer cervicouterino en el mundo.

Cervarix es una vacuna recombinante no infecciosa preparada usando las partículas similares al virus (VLP) altamente purificadas de la proteína principal L1 de la cápside de los VPH oncogénicos tipos 16 y 18. Ya que las VLP no contienen ADN viral, no pueden infectar las células, reproducirse u ocasionar enfermedades. En estudios animales se ha demostrado que la eficacia de las vacunas basadas en VLP de L1 está mediada principalmente por el desarrollo de una respuesta inmune humoral y memoria inmune mediada por células.

Cervarix tiene un adyuvante as04, el que en estudios clínicos ha demostrado que induce una respuesta inmune superior y de mayor duración que la inducida por los mismos antígenos conteniendo sólo sal de aluminio [al(oh)3] como adyuvante.

El cáncer de cérvix invasivo incluye al carcinoma cervical escamoso (84%) y al adenocarcinoma (16%, hasta 20% en los países desarrollados con programas de tamizaje).

El VPH-16 y el VPH-18 son responsables de aproximadamente el 70% de los casos de cáncer de cérvix y el 70% de los casos de neoplasia intraepitelial vulvar (niv 2/3) y vaginal (niva 2/3) de grado alto relacionados con el VPH en todas las regiones del mundo. Otros tipos oncogénicos del VPH (VP1-31, -33, -35, -39, -45, -51, -52, -56, -58, -59, -66, -68) pueden también causar cánceres genitales.

Los 4 tipos más comunes de VPH identificados en el carcinoma cervical escamoso (aproximadamente 76%) y en el adenocarcinoma (aproximadamente 91%) son los VP1-16, -18, -45 y -31.

Evidencia de respuesta anamnésica (memoria inmune): La administración de una dosis adicional de la vacuna tras una media de 6.8 años después de la primera vacunación provocó una respuesta inmuneanamnésica frente a VPH-16 y VPH-18 (por elisa y el ensayo de neutralización basado en pseudovirión) en el día 7. Un mes después de esta dosis de exposición, los títulos medios geométricos (gmt, por su sigla en inglés) excedieron los observados un mes después del esquema de vacunación primaria.

Con elisa, también se observó una respuesta anamnésica para los tipos relacionados-VPH-31 y VPH-45.

Eficacia profiláctica:

Eficacia clínica en mujeres de 15 a 25 años:

La eficacia de Cervarix se evaluó en 2 estudios clínicos aleatorizados, doble ciego, con grupo de control (hvp-001/007 y hvp-008) que incluyeron a un total de 19.778 mujeres de edades entre 15 y 25 años al momento de la inclusión.

El ensayo clínico hpv-001/007 se realizó en norteamérica y latinoamérica. En el estudio hpv-023, se realizó un seguimiento de los sujetos de la cohorte brasilera del estudio 001/007. Los criterios de inclusión al estudio fueron: negativos para ADN de VPH oncogénico (VPH-16, -18, -31, -33, -35, -39, -45, -51, -52, -56, -58, -59, -66 y -68) en muestras cervicales, seronegativas para anticuerpos contra VPH-16 y VPH-18, y citología normal. Estas características son representativas de una población que se supone no había sido expuesta a infección previa por los tipos oncogénicos del VPH antes de la vacunación.

El ensayo clínico hpv-008 se realizó en norteamérica, latinoamérica, europa, asia del pacífico y australia. Se obtuvieron muestras prevacunación para pruebas de ADN de VPH oncogénico (VPH-16, -18, -31, -33, -35, -39, -45, -51, -52, -56, -58, -59, -66 y -68) y para pruebas de anticuerpos séricos contra VPH-16 y al VPH-18. Las mujeres fueron vacunadas independientemente de la citología inicial, del estatus del VPH serológico y del ADN viral. Estas características son representativas de una población que incluye mujeres con evidencia de infección previa y/o actual por el VPH.

Al igual que con cualquier ensayo de eficacia profiláctica, las mujeres inicialmente infectadas por un tipo de VPH en particular no fueron elegibles para la valoración de eficacia correspondiente a ese tipo.

La neoplasia intraepitelial cervical (nic) grados 2 y 3 (nic2+), se usó como un marcador subrogado de cáncer de cérvix en los ensayos clínicos.

Se demostró también que la infección persistente que duraba al menos 6 meses, era un marcador subrogado relevante para el cáncer de cérvix. Aunque la nic grado 1 no es un marcador subrogado para cáncer de cérvix, estas lesiones requieren seguimiento médico.

Eficacia de la vacuna contra VPH-16/18 en mujeres sin exposición previa a los tipos oncogénicos del VPH (estudios hpv-001/007/023):

En la tabla 1 se presentan los resultados de eficacia para criterios de valoración histológica asociados con el VPH-16 y/o VPH-18 (VPH-16/18) que se observaron en el estudio hpv-001/007 (cohorte total, es decir, mujeres que recibieron al menos una dosis de la vacuna).

Tabla 1: eficacia de la vacuna contra las lesiones nic2+ y nic1+ asociadas con el VPH-16/18 (ver tabla)

La eficacia contra anomalías citológicas por el VPH-16/18 fue de 96.7% (ic 95%: 87.3; 99.6).

La eficacia contra la infección persistente por el VPH-16/18 fue de 98.2% (ic 95%: 89.5;100) y de 96.9% (ic 95%: 81.4;99.9) en base a una definición de 6 meses y de 12 meses, respectivamente.

En el estudio hpv-023, se realizó un seguimiento de los sujetos (n=437) hasta 9.4 años (aproximadamente 113 meses) después de la dosis uno. No se presentaron nuevos casos de infección ni lesiones histopatológicas asociadas con el VPH-16/18 en el grupo de la vacuna. En el grupo que recibió placebo, se observaron 4 casos de infección persistente de 6 meses, 1 caso de infección persistente de 12 meses y 1 caso de nic1+ asociada con el VPH-16/18.

En el análisis combinado descriptivo de los estudios hpv-001/007/023, la eficacia contra la incidencia del VPH-16/18 y la infección persistente de 6 meses fue del 91.0% (ic 95%: 80.3; 96.5) y del 96.8% (ic 95%: 80.4;99.9), respectivamente. A pesar de evidencia de una exposición continua a infecciones por el VPH como se observa en el grupo de control, no hay signos de disminución de la protección en las mujeres vacunadas.

Eficacia de la vacuna en mujeres con evidencia de infección previa y/o actual por el VPH (estudio hpv-008):

Eficacia profiláctica contra VPH-16/18 en mujeres sin exposición previa al VPH-16 y/o VPH-18:

En el estudio hpv-008, los análisis primarios de eficacia se efectuaron en la cohorte de acuerdo al protocolo (cohorte according to protocol (ATP)): que incluyó a las mujeres que recibieron 3 dosis de la vacuna y que no habían sido expuestas al tipo relevante de VPH en el punto de tiempo del mes 0 y al mes 6) y en la cohorte total vacunada 1 (total vaccinated cohort-1 (TVC-1)): que incluyó a las mujeres que recibieron al menos una dosis de la vacuna y que no habían sido expuestas al tipo relevante del VPH al mes 0. Ambas cohortes incluyeron mujeres con citología normal o de bajo grado al inicio y sólo se excluyeron a mujeres con citología de alto grado (0.5%).

Además, se efectuaron análisis de eficacia en la cohorte total vacunada (TVC) más amplia y en el grupo sin infección previa de la TVC.

En el estudio hpv-008, aproximadamente un 26% de las mujeres tuvieron evidencia de infección actual y/o previa por el VPH-16/18 y menos del 1% de las mujeres, al inicio, eran ADN positivas para ambos tipos de VPH 16 y 18.

El análisis final del estudio hpv-008 fue realizado en función de los eventos, es decir que se realizó cuando se acumularon al menos 36 casos de nic2+ asociados con el VPH-16/18 en la cohorte ATP. La media de duración del seguimiento fue de aproximadamente 39 meses después de la dosis uno.

El análisis de conclusión del estudio se realizó al final del período de seguimiento de 4-años (es decir, 48 meses después de la dosis uno) e incluyó a todos los sujetos de la cohorte total vacunada (TVC).

En el análisis especificado por el protocolo, la eficacia de la vacuna contra las nic1+ y nic2+ asociadas con el VPH-16/18 fue estadísticamente significativa en las cohortes ATP y TVC-1.

Investigaciones posteriores identificaron que varios casos de nic1+, nic2+ y de nic3+ incluían varios tipos oncogénicos del VPH en la lesión. Con el objeto de distinguir el (los) tipo(s) de VPH que más probablemente eran responsables de una lesión, del (de los) tipo(s) sólo temporalmente asociado(s) a la lesión, se aplicó una asignación del tipo de VPH (análisis exploratorio). La asignación del tipo de VPH consideró los tipos de VPH detectados por la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (pcr) en al menos una de las dos muestras citológicas precedentes, en adición a los tipos detectados en la lesión. En base a esta asignación del tipo de VPH, el análisis excluyó los casos (en el grupo de la vacuna y en el grupo de control) que no fueron considerados que estuviesen causalmente asociados con las infecciones por el VPH-16 o VPH-18 adquiridas durante el estudio.

En la tabla 2 se presentan los resultados observados en ambos análisis (es decir, el análisis especificado por el protocolo y el de asignación del tipo de VPH).

Tabla 2: eficacia de la vacuna contra las nic1+, nic2+ y nic3+ asociadas con los VPH-16/18 (ver tabla)

Además, en el momento del análisis final del estudio, se demostró que la eficacia de la vacuna es estadísticamente significativa contra las nic2+ asociadas con el VPH-16 y VPH-18, para cada tipo individual, en ambas cohortes correspondientes a cada análisis.

Asimismo se valoró la eficacia de la vacuna contra la infección persistente de 6 meses y de 12 meses, y las anomalías citológicas (?ascus) asociadas con el VPH-16/18. La eficacia observada de la vacuna frente a cada criterio de valoración fue estadísticamente significativa en ambas cohortes:

En el momento del análisis final del estudio:

Infección persistente de 6 meses: 94.3% (91.5;96.3) en la cohorte ATP y 90.2% (87.3;92.6) en la cohorte TVC-1,

Infección persistente de 12 meses: 91.4% (86.1;95.0) en la cohorte ATP y 85.3% (79.9;89.4) en la cohorte TVC-1,

Anomalías citológicas (?ascus): 89.0% (84.9;92.1) en la cohorte ATP y 86.7% (82.8; 89.8) en la cohorte TVC-1.

En análisis de conclusión del estudio:

Infección persistente de 6 meses: 94.3% (92.0;96.1) en la cohorte ATP y 91.0% (88.5;93.0) en la cohorte TVC-1,

Infección persistente de 12 meses: 92.9% (89.4;95.4) en la cohorte ATP y 88.2% (84.5%; 91.2%) en la cohorte TVC-1,

Anomalías citológicas (?ascus): 90.7% (87.8;93.1) en la cohorte ATP y 88.6% (85.6;91.0) en la cohorte TVC-1.

En el momento del análisis final del estudio, se observó igualmente que la eficacia de la vacuna es estadísticamente significativa contra las lesiones niv1+ (neoplasia intraepitelial vulvar de grado 1 y lesiones de grado superior) o las niva1+ (neoplasia intraepitelial vaginal de grado 1 y lesiones de grado superior) asociadas con el VPH-16/18 en ambas cohortes: 80.0% (ic 96.1%: 0.3;98.1) en la cohorte ATP y 83.2% (ic 96.1%: 20.2;98.4) en la cohorte TVC-1. En el análisis de conclusión del estudio, la eficacia de la vacuna contra las niv1+ o niva1+ asociadas con el VPH-16/18 fue del 75.1% (ic 95%: 22.9; 94.0) en la cohorte ATP y del 77.7% (ic 95%: 32.4;94.5) en la cohorte TVC-1. Hubo 2 casos de niv2+ o niva2+ asociados con VPH-16 o VPH-18 en el grupo de la vacuna y 7 casos en el grupo de control en la cohorte ATP. El estudio no se diseñó con la potencia suficiente como para demostrar una diferencia entre la vacuna y el grupo de control para estos criterios de valoración.

No se observó evidencia de protección frente a la enfermedad causada por los tipos de VPH para los que los sujetos eran ADN positivos al inicio del estudio. Sin embargo, los individuos ya infectados antes de la vacunación por uno de los tipos de VPH relacionados con la vacuna se vieron protegidos contra la enfermedad clínica causada por el otro tipo de VPH de la vacuna.

Impacto global de la vacuna en la carga de la enfermedad por el VPH:

En el estudio hpv-008 se evaluó la eficacia global de la vacuna independientemente del tipo de ADN de VPH en la lesión y estratificada por el estatus de ADN de VPH y sérico iniciales.

En las cohortes TVC y sin infección previa de la cohorte TVC, que incluyeron a todas las mujeres vacunadas, se demostró la eficacia de la vacuna contra las $nic3+$, $nic2+$ y $nic1+$ (tabla 3). Se demostró asimismo el impacto de Cervarix en la reducción de la terapia cervical local (procedimiento de electroexcisión con asa, conización, cuchillo o láser) en las mismas cohortes (tabla 3).

El grupo sin infección previa de la cohorte TVC es un subconjunto de la TVC que incluye mujeres con citología normal, y que eran ADN de VPH negativas para 14 tipos oncogénicos del VPH (VPH-16, -18, -31, -33, -35, -39, -45, -51, -52, -56, -58, -59, -66, -68) y seronegativas para el VPH-16 y VPH-18 al inicio del estudio.

Tabla 3: eficacia de la vacuna independientemente del tipo de ADN de VPH en la lesión, y sin tener en cuenta el estatus sérico inicial (ver tabla)

Eficacia profiláctica frente a la infección por otros tipos oncogénicos del VPH aparte del VPH-16 y del VPH-18:

En el estudio hpv-008, se evaluó la eficacia de la vacuna frente a 12 tipos oncogénicos del VPH no vacunales (VPH-31, -33, -35, -39, -45, -51, -52, -56, -58, -59, -66, -68) en las cohortes ATP y TVC-1.

En el momento del análisis final del estudio, la eficacia estadísticamente significativa de la vacuna contra las lesiones $nic2+$ para todos los tipos combinados del VPH (VPH-31, -33, -35, -39, -45, -51, -52, -56, -58, -59, -66, -68), sin incluir los tipos 16 y 18 del VPH, fue de 54.0% (ic 96.1%: 34.0;68.4) en la cohorte ATP y de 46.0% (ic 96.1%: 27.0;60.3) en la cohorte TVC-1. En el análisis de conclusión del estudio, la eficacia de la vacuna contra las $nic2+$ para todos los tipos de VPH combinados, excluidos los tipos 16 y 18 de VPH, fue del 46.8% (ic 95%: 30.7; 59.4) en la cohorte ATP y del 40.8% (ic 95%: 25.5;53.1) en la cohorte TVC-1.

En el momento del análisis final del estudio, se ha observado una eficacia estadísticamente significativa de la vacuna frente a la infección persistente de seis meses y frente a las lesiones nic2+ para los siguientes tipos de VPH individuales:

Infección persistente de 6 meses: tipos 31, 33, 45 en la cohorte ATP; tipos 31, 33, 45, 51 en la cohorte TVC-1.

Nic2+: tipos 31, 51, 58 en la cohorte ATP; tipos 31, 33, 35, 51 en la cohorte TVC-1.

En el análisis de conclusión del estudio, se acumularon más casos y se observó un límite inferior del ic 95% por encima de cero para los tipos 31, 33, 45 y 51 de VPH, tanto para la infección persistente de 6 meses como para las nic2+ en las cohortes ATP y TVC-1. Para las nic2+, también se observó un límite inferior del ic 95% por encima de cero para el tipo 39 de VPH en la cohorte ATP y para el tipo 66 de VPH en la cohorte TVC-1.

Eficacia clínica en mujeres de 26 años o más:

La eficacia de Cervarix se evaluó en un ensayo clínico doble ciego, aleatorizado, de fase iii (HPV-015), que incluyó un total de 5777 mujeres de 26 años o más. El estudio se llevó a cabo en América del Norte, América Latina, Asia del pacífico y Europa, y permitió la inscripción de mujeres con antecedentes de enfermedad/infección por el VPH. Se efectuó un análisis intermedio cuando todos los sujetos habían completado la visita del mes 48 del estudio.

Los análisis primarios de eficacia se efectuaron en la cohorte ATP para la eficacia y en la cohorte TVC.

En la siguiente tabla, se resume la eficacia de la vacuna contra el criterio de valoración primario combinado (infección persistente de 6 meses y/o nic1+) asociado con el VPH 16/18.

Tabla 4: eficacia de la vacuna contra la 6m pi y/o la nic1+ asociadas con el VPH 16/18 en las cohortes ATP y TVC (ver tabla)

La eficacia de la vacuna contra la infección persistente de 6 meses fue del 79.1% (ic 97.7% [27.6; 95.9]) para el VPH-31 y del 76.9% (ic 97.7% [18.5; 95.6]) para el VPH-45 en la cohorte ATP.

Inmunogenicidad inducida por la vacuna

La respuesta de anticuerpos a VPH-16 y VPH-18 se determinó usando un elisa de tipo específico que se ha demostrado está correlacionado estrechamente con los análisis de

neutralización (incluyendo el ensayo de neutralización basado en pseudovirión desarrollado por el instituto nacional de cáncer de los ee.uu.). En estudios clínicos se ha demostrado la transudación de anticuerpos del suero a la mucosa del cérvix del útero.

Se ha evaluado la inmunogenicidad inducida por las tres dosis de cervarix en más de 5000 mujeres entre los 9 y 55 años.

En estudios clínicos, más del 99% de las participantes inicialmente seronegativas habían seroconvertido a los VPH tipo 16 y 18 un mes después de la tercera dosis. Los títulos medios geométricos de igt inducidos por la vacuna (gmt) están muy por encima de los títulos observados en mujeres infectadas previamente, pero que habían depurado la infección con VPH (infección natural). Las mujeres que eran inicialmente seropositivas y las seronegativas alcanzaron títulos similares después de la vacunación.

Inmunogenicidad en mujeres entre 15 y 25 años:

En el estudio hpv-001/007, se evaluó la respuesta inmune contra VPH-16 y VPH-18 hasta 76 meses después de la primera dosis en mujeres de 15 a 25 años al momento de ser vacunadas. En el estudio hpv-023, esta respuesta inmune continuó siendo evaluada hasta 9.4 años después de la dosis uno, en un subconjunto de la población del estudio hpv-001/007. En el estudio hpv-023, 100% de las mujeres vacunadas fueron seropositivas tanto para VPH-16 como VPH-18 por el método de elisa o por el ensayo de neutralización basado en pseudovirión (pbna, por su sigla en inglés) hasta 9.4 años después de la primera dosis de la vacuna.

Los títulos medios geométricos (gmt, por su sigla en inglés) de igt inducidos por la vacuna para VPH-16 y VPH-18 llegaron al máximo al mes 7 y entonces disminuyeron hasta llegar a un nivel estable a partir del mes 18, sin observarse ninguna disminución sustancial adicional hasta el final del período de seguimiento (mes 113). En el mes 113, los gmt para VPH-16 y VPH-18 continúan siendo al menos 10 veces más altos que los títulos observados en mujeres infectadas previamente, pero que habían depurado la infección con VPH (infección natural) y el 100% de las mujeres resultaron seropositivas para ambos antígenos.

En el estudio hpv-008, la inmunogenicidad hasta el mes 48 fue similar a la respuesta observada en el estudio hpv-001/007. Se observó un perfil cinético similar con los anticuerpos neutralizantes.

Se extiende la demostración de la eficacia de cervarix en mujeres de 15 a 25 años a otros grupos de edad:

En un análisis combinado (hpv-029, -030 y -048), el 99.7% y el 100% de las niñas de 9 años de edad presentaron seroconversión a los tipos 16 y 18 del VPH,

respectivamente, después de la tercera dosis (al mes 7) con gmt al menos 1.4 veces y 2.4 veces más altos que los de las mujeres entre los 10 y 14 años y entre los 15 y 25 años, respectivamente.

En dos estudios clínicos (hvp-012 y -013) hechos con niñas de entre 10 y 14 años, todas las participantes se seroconvirtieron a VPH tipos 16 y 18 después de la tercera dosis (al mes 7) con gmt al menos 2 veces más altos que los de mujeres entre los 15 y 25 años.

En un estudio clínico en curso(hpv-070) que se lleva a cabo en niñas de 9 a 14 años que reciben un programa de vacunación de 2 dosis(0,6 meses o 0, 12 meses), todas las participantes se seroconvirtieron a ambos tipos de VPH16 y 18 un mes después de la segunda dosis. Se demostró que la respuesta inmunitaria después de 2dosis en mujeres de 9 a 14 años no era inferior a la respuesta inmunitaria después de 3 dosis en mujeres de 15 a 25 años.

La eficacia de Cervarix se infiere sobre la base de los datos de inmunogenicidad observados en las niñas de 9 a 14 años de edad que fueron vacunadas.

Inmunogenicidad en mujeres de 26 años o más:

En el estudio de fase iii (VPH-015) realizado en mujeres de 26 años o más, en el momento de evaluación a los 48 meses, es decir, 42 meses después de completar todo el ciclo de vacunación, el 100% y el 99.4% de las mujeres inicialmente seronegativas continuaron siendo seropositivas para los anticuerpos anti-VPH-16 y anti-VPH-18, respectivamente. Los títulos de anticuerpos tuvieron su valor máximo en el mes 7, disminuyeron gradualmente hasta el mes 18 y se estabilizaron hasta alcanzar una meseta al mes 48.

En otro estudio clínico (hvp-014) realizado en mujeres de entre 26 y 55 años (n = 362), todas las participantes fueron seropositivas para los tipos de VPH16 y 18 después de la tercera dosis (en el mes 7). Las gmt fueron menores en esta población, en comparación con las mujeres de 15 a 25 años. Sin embargo, todas las participantes permanecieron seropositivas para el VPH-16 y todas, excepto una, permanecieron seropositivas para el VPH-18 a lo largo de la fase de seguimiento(hasta el mes 48) y mantuvieron niveles de anticuerpos en un orden de magnitud por encima de los que se encuentran después de la infección natural.

Comparación de la inmunogenicidad de Cervarix y Gardasil en mujeres de 18 a 45 años de edad:

En un estudio comparativo de no inferioridad con Gardasil (estudio hvp-010) en mujeres de 18-45 años se demostró la no inferioridad de la respuesta inmunitaria provocada por

Cervarix para los anticuerpos neutralizantes contra el VPH-16 y el VPH-18 en todas las cohortes etarias hasta tres años después de la primera vacunación (tabla 5).

Tabla 5: evaluación de no inferioridad* en términos de los títulos de anticuerpos neutralizantes entre Cervarix y Gardasil para el VPH-16 y el VPH-18 en el mes 7 y en el mes 36 (ATP) en el estudio HPV-010 (ver tabla)

Inmunogenicidad en mujeres infectadas por el VIH:

En un estudio clínico realizado en 120 sujetos asintomáticos con VIH positivo de 18 a 25 años de edad (60 sujetos recibieron Cervarix), todas las participantes fueron seropositivas para el VPH tipo 16 y para el VPH tipo 18 después de la tercera dosis (en el mes 7), y la seropositividad para el VPH tipo 16 y 18 se mantuvo hasta el mes 12. Los GMT son más bajos en esta población que los valores observados en los sujetos VIH negativos, pero la respuesta fue más de quince veces mayor que la respuesta a la infección por el VPH natural, y los niveles de GMT fueron equivalentes o superiores a los niveles con los que se ha demostrado una eficacia sostenida.

Se observó que, en general, Cervarix es bien tolerado en las mujeres de 18 a 25 años infectadas por el VIH durante un máximo de seis meses después de la última dosis de la vacuna y, durante el período de 12 meses del ensayo, la vacuna no afectó el recuento de linfocitos CD4+, la carga viral de VIH ni el estadio clínico de la infección por el VIH.

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 los siguientes aspectos:

Adición de fabricante del principio activo y producto terminado GlaxoSmithKline Biologicals S.A con domicilio en Parc de Noire Epine - Rue Fleming 20, Wavre, B -1300 en Bélgica, donde se realizará la fabricación del principio activo antígeno HPV L1 VLP tipos 16 y 18. Esta adición se realiza con el propósito de ampliar la capacidad productiva que tiene el sitio actualmente aprobado de fabricación en Bélgica.

Antecedentes: Que mediante Resolución No. 2007026030 del 8 de noviembre del 2007, el INVIMA concedió registro sanitario al producto de la referencia. Que mediante radicado No. 2015171342 del 17/12/2015, se allegó solicitud de modificación con el objetivo de solicitar la adición de un fabricante para el principio activo y el producto terminado.

Se anexa FIE de estudio técnico con las observaciones y el análisis de la documentación realizado por el grupo de registro sanitario de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora no tiene

requerimientos adicionales a los propuestos por el Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos y se acoge a sus recomendaciones.

3.1.3.11. PREMARIN® 0.3 mg GRAGEAS

Expediente : 19908248
 Radicado : 2016040132 / 2016072337 / 2016053460
 Fecha : 30/03/2016
 Interesado : Pfizer S.A.S.
 Fabricante : Pfizer Ireland Harmaceuticals

Composición: Cada gragea contiene estrógenos conjugados 0.3 mg

Forma farmacéutica: Tableta cubierta

Indicaciones: Suplencia estrogénica. Prevención de la osteoporosis.

Contraindicaciones:

Embarazo o sospecha de embarazo. Hemorragia uterina anormal sin diagnóstico. Cáncer de mama confirmado, antecedente o sospecha del mismo. Neoplasia estrógeno dependiente conocida o sospechada (por ejemplo, cáncer endometrial, hiperplasia endometrial). Enfermedad tromboembólica arterial activa o antecedentes o tromboembolia venosa. Disfunción o enfermedad hepática activa o crónica. Trastornos trombofílicos conocidos (por ejemplo deficiencia de proteína C, proteína S o antitrombina). Hipersensibilidad a cualquier componente de este medicamento.

Precauciones y advertencias:

Advertencias

Riesgos adicionales y/o aumento de los riesgos asociados a la terapia combinada de estrógenos-gestágeno. Incremento del riesgo de accidente cerebrovascular, trombosis venosa profunda, cáncer endometrial, cáncer de mama invasivo, cáncer ovárico, demencia, enfermedad vesiculobiliar. Posibilidad de inducción o exacerbación de los síntomas de angioedema.

Precauciones

Retención de líquidos: Debido a que los estrógenos pueden causar cierto grado de retención de líquidos, a las mujeres con condiciones que puedan ser influenciadas por

este factor, tales como disfunción cardíaca o renal, se les debe asegurar una observación cuidadosa cuando se les prescriben estrógenos.

Hipertrigliceridemia: Se debe tener precaución en mujeres con hipertrigliceridemia preexistente, ya que se ha informado de casos poco frecuentes de grandes aumentos en los triglicéridos plasmáticos que producen pancreatitis, cuando se utiliza la terapia con estrógenos en este tipo de población.

Deterioro de la función hepática y antecedentes de ictericia colestásica: Se debe tener precaución en mujeres con antecedentes de ictericia colestásica asociada con la utilización de estrógenos en ocasiones anteriores o durante el embarazo, y si se presenta recurrencia debe discontinuarse el medicamento. Los estrógenos pueden ser metabolizados lentamente en pacientes con deterioro de la función hepática.

Aumento de la tensión arterial: En un número reducido de informes de casos, se ha reportado un aumento sustancial de la tensión arterial durante la TE (terapia estrogénica), lo cual se ha atribuido a reacciones idiosincráticas a los estrógenos. En un estudio grande, aleatorizado y controlado con placebo no se pudo observar este efecto generalizado de la TE sobre la tensión arterial.

Exacerbación de otras condiciones: La terapia de estrógenos puede causar exacerbación de asma, epilepsia, migraña con o sin aura, otosclerosis, porfiria, lupus eritematoso sistémico y hemangiomas hepáticos y debe utilizarse con precaución en mujeres con estas condiciones.

Con la administración de terapia de estrógenos se puede exacerbar la endometriosis. Se han reportado algunos casos de transformación maligna de implantes endometriales residuales en mujeres tratadas después de histerectomía con terapia de estrógenos solos. Se debe considerar la adición de gestágeno en las mujeres que se conoce tienen endometriosis residual después de histerectomía.

Adminístrese con precaución en pacientes con falla cardíaca o renal, diabetes o enfermedad coronaria ya existente.

Hipocalcemia: Los estrógenos se deben utilizar con precaución en pacientes con enfermedad que predisponga a hipocalcemia severa.

Hipotiroidismo: La administración de estrógenos lleva al incremento en los niveles de globulina transportadora de hormona tiroidea (TBG). Las pacientes que dependen de terapia de reemplazo de hormonas tiroideas, que están recibiendo estrógenos, pueden requerir aumento de la dosis de hormonas tiroideas. Estas mujeres deberán tener bajo control su función tiroidea con el fin de mantener un rango aceptable en sus niveles de hormonas tiroideas libres.

Controles de laboratorio: La administración de estrógenos se debe guiar con base en la respuesta clínica más que en los niveles hormonales (por ejemplo: Estradiol, FSH).

Reacciones adversas:

TABLA 1: Grageas -Reacciones Adversas

SISTEMA DE ÓRGANOS	REACCIÓN ADVERSA
Infecciones e Infestaciones	
Poco Común:	Vaginitis, incluyendo candidiasis vaginal
Neoplasias benignas y malignas (incluyendo quistes y pólipos)	
Raro:	Cáncer de mama, cáncer ovárico, cambios fibroquísticos de las mamas, potenciación del crecimiento de meningioma maligno.
Muy Raro:	Cáncer endometrial, aumento de hemangiomas hepáticos
Trastornos del sistema inmune	
Poco Común	Hipersensibilidad.
Muy Raro:	Urticaria, angioedema, reacciones anafilácticas/anafilactoides,
Trastornos de metabolismo y la nutrición	
Raro:	Intolerancia a la glucosa
Muy Raro:	Exacerbación de la porfiria. Hipocalcemia (en mujeres con enfermedad que las pueda predisponer a hipocalcemia severa).
Trastornos psiquiátricos	
Poco Común:	Cambios en la libido, alteración del humor, depresión y demencia
Raro:	Irritabilidad.
Trastornos del Sistema Nervioso	
Poco Común:	Mareo, dolor de cabeza, migraña, nerviosismo
Raro:	Accidentes cerebrovascular/apoplejía/"derrame", exacerbación de la epilepsia



SISTEMA DE ÓRGANOS	REACCIÓN ADVERSA
Muy Raro:	Exacerbación de la Corea
Trastornos de los ojos	
Poco Común:	Intolerancia a los lentes de contacto
Muy Raro:	Trombosis vascular retiniana
Trastornos Cardíacos	
Raro:	Infarto de miocardio
Trastornos vasculares	
Poco común:	Trombosis venosa, embolia pulmonar
Raro:	Tromboflebitis superficial
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	
Raro:	Exacerbación del asma
Trastornos Gastrointestinales	
Poco Común:	Nauseas, distensión abdominal y dolor abdominal
Raro:	Vómito, pancreatitis, colitis isquémica.
Trastornos hepatobiliares	
Poco común:	Enfermedad vesiculobiliar
Muy Raro:	Ictericia colestática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Común:	Alopecia
Poco Común:	Cloasma/ melasma, hirsutismo, prurito y erupción cutánea
Muy Raro:	Eritema multiforme, eritema nodular
Trastornos músculo esqueléticos, del tejido conectivo y de los huesos:	
Común:	Artralgia, calambres en las piernas

SISTEMA DE ÓRGANOS	REACCIÓN ADVERSA
Trastornos del sistema reproductivo y de la mama	
Común:	Hemorragia uterina anormal, dolor en las mamas (mastalgia), aumento de la sensibilidad en las mamas, aumento del volumen y secreción, leucorrea.
Poco Común:	Cambios en el flujo menstrual y cambios en el ectropión cervical y secreción
Raro:	Dismenorrea, dolor pélvico, galactorrea y aumento del tamaño de los leiomiomas uterinos
Muy Raro:	Hiperplasia endometrial
Desconocido	Ginecomastia en hombres.
Trastornos generales y condiciones en el sitio de aplicación	
Poco Común:	Edema
Investigaciones	
Común:	Cambios en el peso (aumento o disminución), Incremento de los triglicéridos
Muy Raro:	Incremento de la presión arterial

Interacciones:

Datos de un estudio de interacciones medicamentosas entre estrógenos conjugados y acetato de medroxiprogesterona indican que la disposición farmacocinética de ambos medicamentos no se altera cuando son coadministradas. Otros estudios clínicos de interacciones medicamentosas con otros medicamentos no se han realizado con estrógenos conjugados.

Estudios *in vitro* e *in vivo* han demostrado que los estrógenos son metabolizados parcialmente por el citocromo P450 3A4 (CYP3A4). Por lo tanto, los inductores o inhibidores de CYP3A4 pueden afectar el metabolismo de los estrógenos. Los inductores de CYP3A4, tales como preparaciones de la Yerba de San Juan (*Hypericum perforatum*), fenobarbital, fenitoína, carbamazepina, rifampicina y dexametasona pueden reducir la concentración plasmática de los estrógenos, resultando posiblemente en una reducción de los efectos terapéuticos y/o cambio en el perfil de la hemorragia uterina. Los Inhibidores de CYP3A4, como por ejemplo cimetidina, eritromicina,

claritromicina, ketoconazol, itraconazol, ritonavir y jugo de toronja, pueden incrementar las concentraciones plasmáticas de estrógeno y pueden producir efectos secundarios.

Interferencias con pruebas de laboratorio y otros exámenes diagnósticos:

Interacciones con pruebas de laboratorio:

Se puede presentar aceleramiento en el tiempo de protrombina, el tiempo parcial de protrombina, el tiempo de agregación plaquetaria; aumento en el conteo de plaquetas, aumento de los factores II, antígeno del factor VII, antígeno del factor VIII, actividad coagulante del factor VIII, complejos IX, X, XII, VII-X, complejo II-VII-X y betatromboglobulina; disminución en los niveles del antifactor Xa y antitrombina III, disminución de la actividad de antitrombina III, aumento en los niveles de fibrinógeno y de la actividad de fibrinógeno; aumento del antígeno plasminógeno y de su actividad.

Los estrógenos aumentan la globulina transportadora de hormona tiroidea (TBG) que produce aumento de la hormona tiroidea total circulante, medida por la proteína fijadora de yodo (PBI), los niveles de T4 por columna o por radioinmunoanálisis o niveles de T3 por radioinmunoanálisis, la captación por resina de T3 se disminuye, como reflejo de la TBG elevada. Las concentraciones libres de T4 y T3 permanecen inalteradas.

Otras proteínas fijadoras pueden presentar niveles séricos elevados, como por ejemplo, la globulina transportadora de corticosteroides (CBG) o la globulina transportadora de hormona sexual (SHBG), lo que produce aumento de corticosteroides y esteroides sexuales circulantes respectivamente. Las concentraciones de hormonas libres o biológicamente activas pueden reducirse. Aumento de las concentraciones plasmáticas de las subfracciones de colesterol HDL y HDL2, reducción de las concentraciones de colesterol LDL, aumento en los niveles de triglicéridos.

Afectación de la tolerancia a la glucosa.

Se puede reducir la respuesta a la metirapona.

Dosificación y Grupo Etario:

Siempre deberá evaluarse cuidadosamente los eneficios con respecto a los riesgos de la TE, incluida la posible aparición de riesgos durante terapia continua. Los estrógenos con o sin gestágenos se deben prescribir a las dosis efectiva más baja y durante el periodo más corto consistente con las metas del tratamiento y los riesgos para cada mujer. Las mujeres deben ser reevaluadas periódicamente para determinar si el tratamiento de los síntomas continúa siendo necesario.

Premarin® 0,3 mg.

Si se prescribe estrógeno a una mujer posmenopáusica con útero, podría ser apropiada la adición de un gestágeno. En algunos casos, las mujeres histerectomizadas con antecedentes de endometriosis podrían necesitar un gestágeno.

Las grageas se deben administrar enteras; no se deberán partir, aplastar, masticar o disolver en la boca.

Con base en la respuesta del paciente se pueden realizar ajustes a la dosis.

Prevención de la osteoporosis posmenopáusica:

- Cuando se prescribe únicamente para prevención de osteoporosis posmenopausica, la terapia debe considerarse únicamente para mujeres con riesgo significativo de osteoporosis y deben considerarse cuidadosamente agentes no-estrogénicos.

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 para continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario
- Información para prescribir versión 29.0 de abril 15 de 2015

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

Composición: Cada gragea contiene estrógenos conjugados 0.3 mg

Forma farmacéutica: Tableta cubierta

Indicaciones: (Del Documento) Suplencia estrogénica. Prevención de la osteoporosis.

Contraindicaciones: (Del Documento)

Embarazo o sospecha de embarazo. Hemorragia uterina anormal sin diagnóstico. Cáncer de mama confirmado, antecedente o sospecha del mismo. Neoplasia estrógeno dependiente conocida o sospechada (por ejemplo, cáncer endometrial, hiperplasia endometrial). Enfermedad tromboembólica arterial activa o antecedentes o tromboembolia venosa. Disfunción o enfermedad hepática activa

o crónica. Trastornos trombofílicos conocidos (por ejemplo deficiencia de proteína C, proteína S o antitrombina). Hipersensibilidad a cualquier componente de este medicamento.

Precauciones y advertencias:

Advertencias

Riesgos adicionales y/o aumento de los riesgos asociados a la terapia combinada de estrógenos-gestágeno. Incremento del riesgo de accidente cerebrovascular, trombosis venosa profunda, cáncer endometrial, cáncer de mama invasivo, cáncer ovárico, demencia, enfermedad vesiculobiliar. Posibilidad de inducción o exacerbación de los síntomas de angioedema.

Precauciones

Retención de líquidos: Debido a que los estrógenos pueden causar cierto grado de retención de líquidos, a las mujeres con condiciones que puedan ser influenciadas por este factor, tales como disfunción cardíaca o renal, se les debe asegurar una observación cuidadosa cuando se les prescriben estrógenos.

Hipertrigliceridemia: Se debe tener precaución en mujeres con hipertrigliceridemia preexistente, ya que se ha informado de casos poco frecuentes de grandes aumentos en los triglicéridos plasmáticos que producen pancreatitis, cuando se utiliza la terapia con estrógenos en este tipo de población. **Deterioro de la función hepática y antecedentes de ictericia colestásica:** Se debe tener precaución en mujeres con antecedentes de ictericia colestásica asociada con la utilización de estrógenos en ocasiones anteriores o durante el embarazo, y si se presenta recurrencia debe discontinuarse el medicamento. Los estrógenos pueden ser metabolizados lentamente en pacientes con deterioro de la función hepática.

Aumento de la tensión arterial: En un número reducido de informes de casos, se ha reportado un aumento sustancial de la tensión arterial durante la TE (terapia estrogénica), lo cual se ha atribuido a reacciones idiosincráticas a los estrógenos. En un estudio grande, aleatorizado y controlado con placebo no se pudo observar este efecto generalizado de la TE sobre la tensión arterial.

Exacerbación de otras condiciones: La terapia de estrógenos puede causar exacerbación de asma, epilepsia, migraña con o sin aura, otosclerosis, porfiria, lupus eritematoso sistémico y hemangiomas hepáticos y debe utilizarse con precaución en mujeres con estas condiciones.

Con la administración de terapia de estrógenos se puede exacerbar la endometriosis. Se han reportado algunos casos de transformación maligna de implantes endometriales residuales en mujeres tratadas después de histerectomía con terapia de estrógenos solos. Se debe considerar la adición de gestágeno en las mujeres que se conoce tienen endometriosis residual después de histerectomía.

Adminístrese con precaución en pacientes con falla cardíaca o renal, diabetes o enfermedad coronaria ya existente.

Hipocalcemia: Los estrógenos se deben utilizar con precaución en pacientes con enfermedad que predisponga a hipocalcemia severa.

Hipotiroidismo: La administración de estrógenos lleva al incremento en los niveles de globulina transportadora de hormona tiroidea (TBG). Las pacientes que dependen de terapia de reemplazo de hormonas tiroideas, que están recibiendo estrógenos, pueden requerir aumento de la dosis de hormonas tiroideas. Estas mujeres deberán tener bajo control su función tiroidea con el fin de mantener un rango aceptable en sus niveles de hormonas tiroideas libres.

Controles de laboratorio: La administración de estrógenos se debe guiar con base en la respuesta clínica más que en los niveles hormonales (por ejemplo: Estradiol, FSH).

Reacciones adversas:

TABLA 1: Grageas -Reacciones Adversas

SISTEMA DE ÓRGANOS	REACCIÓN ADVERSA
Infecciones e Infestaciones	
Poco Común:	Vaginitis, incluyendo candidiasis vaginal
Neoplasias benignas y malignas (incluyendo quistes y pólipos)	
Raro:	Cáncer de mama, cáncer ovárico, cambios fibroquísticos de las mamas, potenciación del crecimiento de meningioma maligno.
Muy Raro:	Cáncer endometrial, aumento de hemangiomas hepáticos
Trastornos del sistema inmune	
Poco Común	Hipersensibilidad.
Muy Raro:	Urticaria, angioedema, reacciones anafilácticas/anafilactoides,
Trastornos de metabolismo y la nutrición	
Raro:	Intolerancia a la glucosa
Muy Raro:	Exacerbación de la porfiria. Hipocalcemia (en mujeres con enfermedad que las pueda predisponer a hipocalcemia severa).
Trastornos psiquiátricos	
Poco Común:	Cambios en la libido, alteración del humor, depresión y demencia
Raro:	Irritabilidad.
Trastornos del Sistema Nervioso	
Poco Común:	Mareo, dolor de cabeza, migraña, nerviosismo
Raro:	Accidentes cerebrovascular/apoplejía/"derrame", exacerbación de la epilepsia

SISTEMA DE ÓRGANOS	REACCIÓN ADVERSA
Muy Raro:	Exacerbación de la Corea
Trastornos de los ojos	
Poco Común:	Intolerancia a los lentes de contacto
Muy Raro:	Trombosis vascular retiniana
Trastornos Cardíacos	
Raro:	Infarto de miocardio
Trastornos vasculares	
Poco común:	Trombosis venosa, embolia pulmonar
Raro:	Tromboflebitis superficial
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	
Raro:	Exacerbación del asma
Trastornos Gastrointestinales	
Poco Común:	Nauseas, distensión abdominal y dolor abdominal
Raro:	Vómito, pancreatitis, colitis isquémica.
Trastornos hepatobiliares	
Poco común:	Enfermedad vesiculobiliar
Muy Raro:	Ictericia colestática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Común:	Alopecia
Poco Común:	Cloasma/ melasma, hirsutismo, prurito y erupción cutánea
Muy Raro:	Eritema multiforme, eritema nodular
Trastornos músculo esqueléticos, del tejido conectivo y de los huesos:	
Común:	Artralgia, calambres en las piernas

SISTEMA DE ÓRGANOS	REACCIÓN ADVERSA
Trastornos del sistema reproductivo y de la mama	
Común:	Hemorragia uterina anormal, dolor en las mamas (mastalgia), aumento de la sensibilidad en las mamas, aumento del volumen y secreción, leucorrea.
Poco Común:	Cambios en el flujo menstrual y cambios en el ectropión cervical y secreción
Raro:	Dismenorrea, dolor pélvico, galactorrea y aumento del tamaño de los leiomiomas uterinos
Muy Raro:	Hiperplasia endometrial
Desconocido	Ginecomastia en hombres.
Trastornos generales y condiciones en el sitio de aplicación	
Poco Común:	Edema
Investigaciones	
Común:	Cambios en el peso (aumento o disminución), Incremento de los triglicéridos
Muy Raro:	Incremento de la presión arterial

Interacciones:

Datos de un estudio de interacciones medicamentosas entre estrógenos conjugados y acetato de medroxiprogesterona indican que la disposición farmacocinética de ambos medicamentos no se altera cuando son coadministradas. Otros estudios clínicos de interacciones medicamentosas con otros medicamentos no se han realizado con estrógenos conjugados.

Estudios *in vitro* e *in vivo* han demostrado que los estrógenos son metabolizados parcialmente por el citocromo P450 3A4 (CYP3A4). Por lo tanto, los inductores o inhibidores de CYP3A4 pueden afectar el metabolismo de los estrógenos. Los inductores de CYP3A4, tales como preparaciones de la Yerba de San Juan (*Hypericum perforatum*), fenobarbital, fenitoína, carbamazepina, rifampicina y dexametasona pueden reducir la concentración plasmática de los estrógenos, resultando posiblemente en una reducción de los efectos terapéuticos y/o cambio en el perfil del hemorragia uterina. Los Inhibidores de CYP3A4, como por ejemplo

cimetidina, eritromicina, claritromicina, ketoconazol, itraconazol, ritonavir y jugo de toronja, pueden incrementar las concentraciones plasmáticas de estrógeno y pueden producir efectos secundarios.

Interferencias con pruebas de laboratorio y otros exámenes diagnósticos:

Interacciones con pruebas de laboratorio:

Se puede presentar aceleramiento en el tiempo de protrombina, el tiempo parcial de protrombina, el tiempo de agregación plaquetaria; aumento en el conteo de plaquetas, aumento de los factores II, antígeno del factor VII, antígeno del factor VIII, actividad coagulante del factor VIII, complejos IX, X, XII, VII-X, complejo II-VII-X y betatromboglobulina; disminución en los niveles del antifactor Xa y antitrombina III, disminución de la actividad de antitrombina III, aumento en los niveles de fibrinógeno y de la actividad de fibrinógeno; aumento del antígeno plasminógeno y de su actividad.

Los estrógenos aumentan la globulina transportadora de hormona tiroidea (TBG) que produce aumento de la hormona tiroidea total circulante, medida por la proteína fijadora de yodo (PBI), los niveles de T4 por columna o por radioinmunoanálisis o niveles de T3 por radioinmunoanálisis, la captación por resina de T3 se disminuye, como reflejo de la TBG elevada. Las concentraciones libres de T4 y T3 permanecen inalteradas.

Otras proteínas fijadoras pueden presentar niveles séricos elevados, como por ejemplo, la globulina transportadora de corticosteroides (CBG) o la globulina transportadora de hormona sexual (SHBG), lo que produce aumento de corticosteroides y esteroides sexuales circulantes respectivamente. Las concentraciones de hormonas libres o biológicamente activas pueden reducirse. Aumento de las concentraciones plasmáticas de las subfracciones de colesterol HDL y HDL2, reducción de las concentraciones de colesterol LDL, aumento en los niveles de triglicéridos.

Afectación de la tolerancia a la glucosa.

Se puede reducir la respuesta a la metirapona.

Dosificación y Grupo Etario:

Siempre deberá evaluarse cuidadosamente los eneficios con respecto a los riesgos de la TE, incluida la posible aparición de riesgos durante terapia continua. Los estrógenos con o sin gestágenos se deben prescribir a las dosis efectiva más baja y durante el periodo más corto consistente con las metas del tratamiento y los riesgos para cada mujer. Las mujeres deben ser reevaluadas periódicamente para determinar si el tratamiento de los síntomas continúa siendo necesario.

Premarin® 0,3 mg.

Si se prescribe estrógeno a una mujer posmenopáusica con útero, podría ser apropiada la adición de un gestágeno. En algunos casos, las mujeres histerectomizadas con antecedentes de endometriosis podrían necesitar un gestágeno.

Las grageas se deben administrar enteras; no se deberán partir, aplastar, masticar o disolver en la boca.

Con base en la respuesta del paciente se pueden realizar ajustes a la dosis.

Prevención de la osteoporosis posmenopáusica:

- Cuando se prescribe únicamente para prevención de osteoporosis posmenopáusica, la terapia debe considerarse únicamente para mujeres con riesgo significativo de osteoporosis y deben considerarse cuidadosamente agentes no-estrogénicos.

Vía de administración: Oral

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Adicionalmente la Sala recomienda aprobar la información para prescribir versión 29.0 de abril 15 de 2015

3.1.3.12. CRESP®

Expediente : 20101671
 Radicado : 2015149393
 Fecha : 20/05/2016
 Interesado : Laboratorios Synthesis S.A.S
 Fabricante : Dr. Reddy's Laboratories Limited, Biologic Development Center

Composición: Darbepoetina alfa (origen ADN-r).

Cada vial de 1 ml de dosis única de Cresp® contiene 25, 40, 60, 100, 150, 200, 300 ó 500 microgramos (µg) de la sustancia activa darbepoyetina alfa.

Cada jeringa pre-llenada de dosis única de Cresp® contiene 25, 40, 60, 100, 150, 200, 300 ó 500 microgramos (µg) de la sustancia activa darbepoyetina alfa.

Forma farmacéutica: Solución para inyección-jeringa prellenada

Indicaciones: Tratamiento de la anemia sintomática asociada a insuficiencia renal crónica (IRC) en adultos y pacientes pediátricos.

Tratamiento de la anemia sintomática en pacientes adultos con cáncer con patologías malignas no mieloides tratados con quimioterapia.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la Darbepoetina alfa, a EPOHu-r o a cualquiera de los componentes del producto. Hipertensión mal controlada.

Precauciones y Advertencias:

1. Generales:

a. La presión arterial de todos los pacientes, se debe controlar especialmente al inicio del tratamiento con Cresp®. En pacientes con IRC tratados con Darbepoetina, se han observado casos de hipertensión grave, incluyendo crisis hipertensiva, encefalopatía hipertensiva y ataques. Si fuera difícil controlar la presión arterial mediante la instauración de medidas apropiadas, se puede contemplar la posibilidad de disminuir la dosis de Cresp® o la suspensión del tratamiento.

b. Con objeto de asegurar una eritropoyesis efectiva, se deben determinar los niveles de hierro en todos los pacientes antes y durante el tratamiento, pudiendo ser necesario un tratamiento con un suplemento de hierro.

c. Siempre se debe determinar la causa subyacente, ante una ausencia de respuesta al tratamiento con Cresp®. Las deficiencias de hierro, ácido fólico o vitamina B12 reducen la efectividad de la Darbepoetina y por lo tanto, deben corregirse. Las infecciones intercurrentes, los episodios inflamatorios o traumáticos, las hemorragias ocultas, la hemólisis, la toxicidad grave por aluminio, las enfermedades hematológicas subyacentes o la fibrosis de médula ósea pueden comprometer también la respuesta eritropoyética; en estos casos, se debe considerar la realización de un recuento de reticulocitos como parte de la evaluación. Si se han excluido las causas comunes de falta de respuesta, y el paciente presenta reticulocitopenia, se considerará la realización de un examen de la médula ósea. Si la biopsia de la médula ósea es compatible con la aplasia pura de células rojas, se realizará un test de anticuerpos anti-eritropoyetina.

d. Se han descrito casos de aplasia pura de células rojas causada por anticuerpos neutralizantes Anti-eritropoyetina, asociados a tratamientos con agentes estimulantes de la eritropoyesis, incluyendo Darbepoetina. La mayoría de los mismos han sido encontrados en pacientes con insuficiencia renal crónica tratados por vía subcutánea. Se ha observado que estos anticuerpos presentan reacciones cruzadas con todas las proteínas eritropoyéticas, por lo que los pacientes en los que se sospeche o se haya confirmado la presencia de anticuerpos neutralizantes contra eritropoyetina, no deben ser tratados con Cresp®.

e. Una reducción paradójica en la concentración de hemoglobina y el desarrollo de anemia grave asociada con recuentos bajos de reticulocitos durante el tratamiento con Cresp[®], debería llevar a la interrupción del tratamiento y a la realización de un test con anticuerpos de anti-eritropoyetina.

f. Cresp[®] no está aprobado en el tratamiento de la anemia asociada a hepatitis C.

g. No se tienen datos a la fecha, acerca de como es el comportamiento de Cresp[®] en pacientes con función hepática alterada. Debido a que el hígado parece ser la principal vía de eliminación de Darbepoetina alfa, Cresp[®] debe ser administrado con precaución en pacientes con enfermedad hepática.

h. Cresp[®] debe utilizarse con precaución en los pacientes con anemia de células falciformes.

i. El uso indebido de Cresp[®] por personas sanas puede producir un aumento excesivo del volumen de la masa globular. Ello puede asociarse a complicaciones del sistema cardiovascular que pueden llegar a tener consecuencias fatales.

j. En pacientes con insuficiencia renal crónica, la concentración de hemoglobina en la fase de mantenimiento no debe exceder el límite de 12 g/dL (7.5 mmol/L). En ensayos clínicos con agentes estimulantes de la eritropoyesis, se ha observado un aumento del riesgo de muerte, de aparición de episodios cardiovasculares graves o cerebrovasculares- incluyendo ictus- y de trombosis de los accesos vasculares; igualmente, no se han observado beneficios significativos en cuanto a la posibilidad de reducción de transfusiones, cuando se intenta alcanzar niveles de hemoglobina superiores a 12 g/dl (7.5 mmol/L).

k. El tratamiento con suplementos de hierro está recomendado para todos los pacientes cuyos niveles de Ferritina séricos sean inferiores a 100 µg/L o cuya saturación de Transferrina esté por debajo del 20%.

l. Cresp[®] se debe utilizar con precaución en pacientes epilépticos. Se han notificado casos de convulsiones en pacientes tratados con Darbepoetina.

2. Pacientes con Insuficiencia Renal Crónica

a. En pacientes con insuficiencia renal crónica, la concentración de hemoglobina en la fase de mantenimiento no debe exceder el límite de 12 g/dL (7.5 mmol/L). En ensayos clínicos con agentes estimulantes de la eritropoyesis, se ha observado un aumento del riesgo de muerte, de aparición de episodios cardiovasculares graves o cerebrovasculares- incluyendo ictus- y de trombosis de los accesos vasculares;

igualmente, no se han observado beneficios significativos en cuanto a la posibilidad de reducción de transfusiones, cuando se intenta alcanzar niveles de hemoglobina superiores a 12 g/dl (7.5 mmol/L).

b. Los niveles séricos de potasio deben vigilarse regularmente durante el tratamiento con Cresp[®]. Se ha reportado elevación de los niveles de potasio en algunos pacientes tratados con Darbepoetina, aunque no se ha establecido una relación de causalidad. Si se observaran niveles de potasio altos o una elevación de los mismos, debería considerarse la suspensión del tratamiento con Cresp[®] hasta que dichos niveles sean corregidos.

3. Población pediátrica con insuficiencia renal crónica:

Existen datos limitados en relación con la seguridad de Darbepoetina en la población pediátrica. Un estudio clínico adelantado sobre pacientes entre 1 y 18 años de edad con insuficiencia renal crónica, independientemente de si se hallaban o no en manejo con diálisis, demostró que los niveles de hemoglobina se mantuvieron estables durante la terapia con Darbepoetina. No se hallaron reacciones adversas adicionales a aquellas previamente identificadas en pacientes adultos.

4. Pacientes con enfermedades oncológicas

a. Las epoetinas son factores de crecimiento que estimulan principalmente la producción de glóbulos rojos. Los receptores de eritropoyetina pueden ser expresados en la superficie de diversos tipos de células tumorales. Como ocurre con todos los factores de crecimiento, existe la preocupación que las epoetinas puedan estimular el crecimiento de tumores. En diversos ensayos clínicos controlados, no se ha observado que las epoetinas mejoren la supervivencia global o reduzcan el riesgo de progresión tumoral en pacientes con anemia asociada a cáncer.

b. En ensayos clínicos controlados, se ha observado que el uso de Darbepoetina u otros agentes estimulantes de la eritropoyesis, pueden reducir el tiempo hasta la progresión del tumor, de la supervivencia global o un incremento en el riesgo de muerte.

Se ha evidenciado que en pacientes con cáncer de cabeza y cuello avanzado, que recibían radioterapia, se redujo el tiempo de progresión del tumor, cuando este tipo de agentes se administró con el objetivo de conseguir una concentración de hemoglobina por encima de 14 g/dl (8.7 mmol/l). El uso de agentes estimulantes de la eritropoyesis, no está indicado en esta población de pacientes.

También se ha observado que el uso de agentes estimulantes de la eritropoyesis, puede disminuir la supervivencia global y aumentar el número de muertes atribuidas a

la progresión de la enfermedad a los cuatro (4) meses, en pacientes con cáncer de mama metastásico que recibían quimioterapia, cuando se les administraba este tipo de tratamiento para conseguir una concentración de hemoglobina entre 12 y 14 g/dl (entre 7.5 y 8.7 mmol/l).

Igualmente se ha encontrado un aumento en el riesgo de muerte cuando se han administrado agentes estimulantes de la eritropoyesis, con el fin de conseguir una concentración de hemoglobina de 12 g/dl (7.5 mmol/l) en pacientes con neoplasia maligna activa, que no recibían ni quimioterapia ni radioterapia. El uso de agentes estimulantes de la eritropoyesis, no está indicado en esta población de pacientes.

En vista de lo anterior, en algunas situaciones clínicas asociadas al cáncer, la transfusión sanguínea debe ser el tratamiento de elección para la anemia. La decisión de administrar eritropoyetinas recombinantes se tomará en base a la evaluación de la relación beneficio/riesgo junto con la aceptación individual del paciente y teniendo en cuenta el contexto clínico específico. Los factores que deben considerarse en esta evaluación son el tipo de tumor y su estadio, el grado de anemia, la esperanza de vida, el entorno en el que el paciente está siendo tratado y la preferencia del paciente. En pacientes con tumores sólidos o malignidades linfoproliferativas, si los valores de hemoglobina superan los 12 g/dl (7.5 mmol/l), se seguirá el ajuste de dosis descrito en la posología con objeto de minimizar el riesgo potencial de accidentes tromboembólicos. El recuento de plaquetas y los niveles de hemoglobina también deberán monitorizarse periódicamente.

5. Embarazo y Lactancia

a. No hay estudios adecuados y bien controlados de la utilización de Darbepoetina en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no indican efectos nocivos directos sobre el embarazo, el desarrollo embrionario/fetal, el parto o el desarrollo posparto. No se ha detectado alteración en la fertilidad. El uso de Cresp® durante la gestación, dependerá de la evaluación completa del balance beneficio-riesgo y del estricto criterio médico.

b. Se desconoce si Darbepoetina se excreta en la leche materna humana. No puede descartarse un riesgo para el lactante. La decisión respecto de la posibilidad de suspender la lactancia o discontinuar/abstenerse de la terapia con Cresp®, se debe tomar de acuerdo a la evaluación completa del balance beneficio-riesgo y del estricto criterio médico.

Dosificación y Grupo Etario:

- Tratamiento de la anemia sintomática en pacientes adultos con insuficiencia renal crónica

Fase de corrección: La dosis inicial- tanto por vía subcutánea como intravenosa- es de 0.45 µg de Cresp® por Kg de peso corporal, en esquema de administración de una única inyección semanal. En pacientes no sometidos a diálisis, se puede administrar una dosis inicial de 0.75 µg/Kg como inyección única cada dos semanas por vía subcutánea. Si el aumento de la hemoglobina fuera inadecuado (menos de 1 g/dl (0.6 mmol/L) en cuatro (4) semanas) la dosis se aumentará en 25% (0.93 µg/Kg). La dosis no se aumentará antes de cada cuatro (4) semanas.

Si el aumento de la hemoglobina es superior a 2 g/dL (1.25 mmol/L) en el periodo de cuatro (4) semanas, la dosis se debe reducir en 25% (0.57 µg/Kg).

Si el nivel de hemoglobina rebasa los 12 g/dL (7.5 mmol/L), se debe evaluar la necesidad de reducir la dosis. Si el nivel de hemoglobina continua aumentando, la dosis debe reducirse mínimo en un 25%. En caso de que el nivel de hemoglobina continúe aumentando tras una reducción de dosis, debe interrumpirse temporalmente el tratamiento con Cresp®, hasta que los niveles de hemoglobina empiecen a disminuir, momento en el que se reiniciará el tratamiento con una dosis 25% inferior a la dosis previamente administrada.

Los niveles de hemoglobina se medirán en forma seriada cada una o dos semanas hasta que se establezca. Posteriormente, la hemoglobina se medirá a intervalos de tiempo más amplios.

Fase de mantenimiento: En pacientes sometidos a diálisis, Cresp® se puede administrar como inyección única semanal o cada dos (2) semanas, pero manteniendo la dosis total en forma equivalente.

En pacientes no sometidos a diálisis, Cresp® se puede administrar como una inyección única semanal, bisemanal o mensual. Una vez que los niveles objetivo de hemoglobina se han alcanzado, Cresp® puede ser administrado por vía subcutánea una vez al mes, utilizando inicialmente una dosis total igual a la previamente administrada en forma semanal o bisemanal.

La dosis se titulará según sea necesario para mantener los niveles objetivo de hemoglobina. Si fuera necesario ajustar la dosis para mantener el nivel deseado de hemoglobina, se recomienda ajustar la dosis en 25%.

Si el aumento de la hemoglobina es superior a los 2 g/dL (1.25 mmol/L) en cuatro (4) semanas, se debe reducir la dosis de Cresp® en 25%. Si la hemoglobina rebasa los 12 g/dL (7.5 mmol/L), se deberá evaluar la necesidad de reducir la dosis. Si el nivel de hemoglobina continúa aumentando, la dosis debe reducirse en 25%. En caso de que el nivel de hemoglobina continúe aumentando tras una reducción de la dosis, debe interrumpirse temporalmente el tratamiento con Cresp® hasta que los niveles de hemoglobina empiecen a disminuir, momento en el que se reiniciará el tratamiento con una dosis 25% inferior a la dosis previa.

Después de un ajuste de la dosis o de la pauta de administración de Cresp[®], se monitorizará la hemoglobina cada una o dos semanas. Los cambios de dosis de Cresp[®] durante la fase de mantenimiento del tratamiento, se realizarán dejando intervalos mínimos de dos (2) semanas.

Cuando se cambie la vía de administración de Cresp[®], se mantendrá la misma dosis y se controlará la hemoglobina cada una o dos semanas, de manera que se puedan hacer los ajustes necesarios de la dosis que permitan mantener el nivel deseado de hemoglobina.

Los pacientes adultos tratados previamente con r-HuEPO, pueden cambiar a Cresp[®] en régimen semanal o bisemanal. La dosis semanal o bisemanal inicial de Cresp[®], puede calcularse dividiendo entre 200 la dosis semanal o bisemanal total de r-HuEPO (IU/semana). Cuando se haga la sustitución de r-HuEPO por Cresp[®] se debe monitorizar la hemoglobina cada una o dos semanas y se mantendrá la vía de administración.

Tratamiento de la anemia sintomática en pacientes pediátricos con insuficiencia renal crónica

- El tratamiento en pacientes pediátricos menores de un (1) año de edad no ha sido estudiado.

Fase de corrección: En pacientes ≥ 11 años de edad, la dosis inicial tanto por vía subcutánea como intravenosa es de 0.45 μg de Darbepoetina / Kg de peso corporal, administrada en inyección única semanal. En pacientes no sometidos a diálisis, se puede administrar una dosis inicial bisemanal de 0.75 $\mu\text{g}/\text{Kg}$ como inyección única por vía subcutánea.

Si el aumento de la hemoglobina no fuera adecuado (menos de 1 g/dL (0.6 mmol/l) en cuatro (4) semanas, la dosis se aumentará en 25% (0.56 $\mu\text{g}/\text{Kg}$). Los incrementos de dosis se harán como máximo una vez cada cuatro (4) semanas.

Si el aumento de la hemoglobina es superior a 2 g/dL (1.25 mmol/L) en un periodo de cuatro (4) semanas, la dosis se debe reducir en 25% (0.34 $\mu\text{g}/\text{kg}$), dependiendo de la velocidad de aumento de la hemoglobina. Si el nivel de la hemoglobina rebasa los 12 g/dL (7.5 mmol/L), se debe evaluar la necesidad de reducir la dosis. Si el nivel de hemoglobina continúa aumentando, la dosis debe reducirse en 25%. En caso de que el nivel de hemoglobina continúe aumentando tras la reducción de la dosis de Cresp[®], el tratamiento se debe suspender hasta que los niveles de hemoglobina empiecen a disminuir, momento en el que se reiniciará el tratamiento con Cresp[®] a una dosis 25% inferior a la dosis previa. La hemoglobina se medirá cada una o dos semanas hasta que se estabilice. Posteriormente la hemoglobina se medirá a intervalos de tiempo más amplios.

La corrección de la anemia en pacientes pediátricos con una frecuencia de dosificación de Darbepoetina una vez al mes no ha sido estudiada. No hay instrucciones disponibles

sobre la corrección de la hemoglobina con Darbepoetina en pacientes pediátricos de 1 a 10 años de edad.

Fase de mantenimiento: En pacientes pediátricos ≥ 11 años de edad, Cresp® se puede administrar como inyección única en esquema semanal o bisemanal. Los pacientes en diálisis que cambien del régimen de administración semanal a bisemanal, deberán recibir inicialmente una dosis de Cresp® equivalente al doble de la dosis semanal previa.

En pacientes no sometidos a diálisis, una vez que se alcancen los niveles objetivo de hemoglobina mediante el régimen de administración bisemanal, Cresp® puede ser administrado por vía subcutánea en esquema mensual, utilizando una dosis inicial igual a dos (2) veces la dosis previamente administrada en forma bisemanal.

Pacientes pediátricos que vienen siendo tratados con r-HuEPO dos o tres veces a la semana pueden cambiar su tratamiento a Cresp® una vez a la semana, mientras que aquéllos tratados con r-HuEPO una vez a la semana, pueden cambiar a Cresp® una vez cada dos (2) semanas. La dosis pediátrica semanal inicial de Cresp® ($\mu\text{g/semana}$) puede calcularse dividiendo entre 240 la dosis semanal total de r-HuEPO (IU/semana). La dosis inicial de Cresp® administrada cada dos semanas ($\mu\text{g/cada dos semanas}$) puede calcularse dividiendo entre 240 la dosis total acumulada de r-HuEPO durante el mismo periodo de dos semanas. Siempre se debe monitorizar la hemoglobina cada una o dos semanas, manteniendo la misma vía de administración.

Si fuera necesario ajustar la dosis para mantener el nivel deseado de hemoglobina, se recomienda ajustar la dosis en 25%. Si el aumento de la hemoglobina es superior a los 2 g/dL (1.25 mmol/L) en un lapso de cuatro (4) semanas, se debe reducir la dosis de Cresp® en 25%. Si el nivel de hemoglobina rebasa los 12 g/dL (7.5 mmol/L), se debe evaluar la necesidad de reducir la dosis. Si el nivel de hemoglobina continúa aumentando, la dosis debe reducirse en un 25%. En caso de que el nivel de hemoglobina continúe aumentando tras una reducción de dosis, debe interrumpirse temporalmente el tratamiento con Cresp®, hasta que los niveles de hemoglobina empiecen a disminuir, momento en el que se reiniciará el tratamiento con una dosis 25% inferior a la dosis previa.

Después de cualquier ajuste de la dosis o del esquema de administración, se monitorizará la hemoglobina cada una o dos semanas. Los cambios de dosis durante la fase de mantenimiento del tratamiento no se realizarán con mayor frecuencia de una vez cada dos (2) semanas.

Cuando se cambie la vía de administración se mantendrá la misma dosis y se controlará la hemoglobina cada una o dos semanas, de manera que se puedan hacer los ajustes necesarios para mantener el nivel deseado de hemoglobina.

- Tratamiento de la anemia sintomática inducida por quimioterapia en pacientes con cáncer

Cresp® debe administrarse por vía subcutánea a pacientes con anemia (concentración de hemoglobina ≤ 10 g/dL (6.2 mmol/L)) con el objeto de aumentar los niveles de concentración de hemoglobina a no más de 12 g/dL (7.5 mmol/L). Los síntomas de la anemia y sus secuelas pueden variar en función de la edad, el sexo y del grado de enfermedad. Por ello es necesario el seguimiento médico basado en la evolución clínica y el estado general del paciente.

Debido a la variabilidad propia de cada paciente, se pueden observar valores individuales de hemoglobina superiores o inferiores a los niveles deseados. La variabilidad en los niveles de hemoglobina se debe controlar mediante el ajuste de la dosis con el objeto de mantener los valores de la hemoglobina dentro del intervalo entre 10 g/dL (6.2 mmol/L) y 12 g/dL (7.5 mmol/L). El nivel de hemoglobina no debe mantenerse de forma continuada por encima de 12 g/dL (7.5 mmol/L).

La dosis inicial recomendada de Cresp® es de 500 µg (6.75 µg/kg) administrados cada tres (3) semanas, o bien una dosis de 2.25 µg/Kg de peso corporal administrada una vez a la semana.

En caso de que la respuesta clínica del paciente sea inadecuada (persistencia de la fatiga, o aumentos de la hemoglobina por debajo del objetivo terapéutico deseado) después de nueve (9) semanas, se debe evaluar la continuación del tratamiento con Cresp®.

- El tratamiento con Cresp® se debe suspender cuatro (4) semanas después de terminada la quimioterapia.

Una vez alcanzado el objetivo terapéutico para el paciente, se debe reducir la dosis de Cresp® entre el 25 y el 50% para garantizar que se utiliza aquella dosis más baja autorizada que permita mantener el nivel de hemoglobina necesario para controlar los síntomas de la anemia. Debe realizarse un ajuste adecuado de la dosis entre 500 µg, 300 µg y 150 µg.

Se debe monitorizar muy de cerca a los pacientes, ya que si se observan valores de hemoglobina por encima de 12 g/dL (7.5 mmol/L) se debe reducir la dosis entre 25% y 50%. Si los niveles de hemoglobina superan los 13 g/dL (8.1 mmol/L) se debe interrumpir temporalmente el tratamiento con Cresp®. Una vez que los niveles de hemoglobina hayan disminuido hasta 12 g/dL (7.5 mmol/L) o por debajo de este valor, se reiniciará el tratamiento con una dosis 25% inferior a la dosis previa.

Si el incremento de hemoglobina es mayor de 2 g/dL (1.25 mmol/L) en un periodo de 4 semanas, se debe reducir la dosis entre 25 y 50%.

Vía de Administración: Parenteral, subcutánea o intravenosa

Interacciones: Los resultados clínicos hasta la fecha no indican ninguna interacción de Darbepoetina alfa con otras sustancias. Sin embargo, existe la posibilidad de interacción potencial con sustancias que se unen a los glóbulos rojos, como la Ciclosporina o Tacrolimus. Si se administra Cresp® concomitantemente con cualquiera de estos tratamientos, los niveles de estas sustancias en sangre deberán monitorizarse y sus dosis ajustarse de acuerdo a las mediciones seriadas de hemoglobina

Efectos Adversos: La incidencia de reacciones adversas se detalla a continuación según el sitio de compromiso y la frecuencia. Las frecuencias se definen como: Muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente (de $\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rara (de $\geq 1/10,000$ a $< 1/1000$), muy rara ($< 1/10,000$) y desconocida (no se puede estimar con la información disponible).

Pacientes con Insuficiencia renal crónica

Tipo de sistema	Incidencia	Descripción
Trastornos del sistema linfático y de la sangre	Desconocida	Aplasia pura de células rojas
Trastornos del sistema inmunológico	Muy frecuente	Hipersensibilidad
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Apoplejía
	Poco Frecuente	Convulsiones
Trastornos cardiacos	Muy frecuente	Hipertensión arterial
Trastornos vasculares	Poco frecuentes	Eventos tromboembólicos
Trastornos de la piel y del tejido celular subcutáneo	Frecuentes	Rash / Eritema
Trastornos en el lugar de la administración	Frecuentes	Dolor en el sitio de la inyección

Pacientes con cáncer

Tipo de sistema	Incidencia	Descripción
Trastornos del sistema inmunológico	Muy frecuentes	Hipersensibilidad
Trastornos del sistema nervioso	Poco frecuentes	Convulsiones
Trastornos cardiacos	Frecuentes	Hipertensión arterial
Trastornos vasculares	Frecuentes	Eventos tromboembólicos, incluida la tromboembolia pulmonar
Trastornos de la piel y del tejido celular subcutáneo	Frecuentes	Rash / Eritema
Trastornos en el lugar de la administración	Frecuentes	Edema Dolor en el sitio de la inyección

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. 2016003455 generado por concepto emitido mediante Acta No.03 de 2016, numeral 3.1.3.9., para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Inclusión en Normar farmacológicas

Concepto: **Aplaza**

3.1.3.13. ALDURAZYME®

Expediente : 19961931
Radicado : 2015093539 / 2015166536
Fecha : 11/12/2016
Interesado : Genzyme de Colombia LTDA
Fabricante : BioMarin Pharmaceutical Inc

Composición:

Cada frasco ampolla contiene una solución estéril:

Principio activo: laronidasa 2,9 mg. (Nombre químico: alfa-L-iduronidasa recombinante humana;

Forma farmacéutica: Solución inyectable concentrada, sólo para infusión intravenosa.

Indicaciones: Terapia de reemplazo enzimático a largo plazo en pacientes con un diagnóstico confirmado de mucopolisacaridosis I (MPS I; deficiencia de α -L-iduronidasa) para tratar las manifestaciones no neurológicas de la enfermedad

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento

Precauciones y Advertencias:

Advertencia:

Riesgo de anafilaxia:

Se han observado reacciones anafilácticas de riesgo de vida en algunos pacientes durante las infusiones con Aldurazyme. Por lo tanto, cuando se administra Aldurazyme, debe existir apoyo médico apropiado rápidamente disponible. Los pacientes con función respiratoria comprometida o enfermedad respiratoria aguda pueden encontrarse en riesgo de exacerbación seria de su compromiso respiratorio debido a reacciones a la infusión, y requieren monitoreo adicional.

Advertencias y precauciones de empleo:

Reacciones de hipersensibilidad/Riesgo de anafilaxia:

Pacientes tratados con Aldurazyme pueden desarrollar reacciones de hipersensibilidad relacionadas con la infusión. En los estudios clínicos, un paciente desarrolló una reacción anafiláctica severa aproximadamente 3 horas después de la iniciación de la infusión (a la Semana 62 de tratamiento) que consistió en urticaria y obstrucción de las vías aéreas. La resucitación requirió traqueotomía de emergencia. La obstrucción de las vías aéreas superiores relacionadas con MPS I puede haber contribuido a la severidad de la reacción. Adicionalmente, un paciente de 3 años severamente afectado, tratado con producto comercial, experimentó una reacción anafiláctica y un paro respiratorio.

La mayoría de las reacciones asociadas a la infusión (RAIs) pueden ser controladas disminuyendo la velocidad de infusión y/o tratamiento con antipiréticos y/o antihistamínicos adicionales. Si ocurrieran reacciones de hipersensibilidad o anafilácticas severas, debe discontinuarse inmediatamente la infusión de Aldurazyme e iniciarse un tratamiento adecuado.

Se deben tener en cuenta los riesgos y beneficios de readministrar Aldurazyme® después de una reacción anafiláctica o alérgica grave. Se debe tener cuidado extremo, con medidas adecuadas de resucitación disponibles, si se toma la decisión de readministrar el producto.

General:

Los pacientes con enfermedad aguda al momento de la infusión de Aldurazyme parecen estar en mayor riesgo de padecer reacciones relacionadas a la infusión. Debe darse especial consideración al estado clínico del paciente antes de la administración de Aldurazyme.

Se recomienda enfáticamente que los pacientes reciban antipiréticos y/o antihistamínicos 60 minutos antes de comenzar la infusión. Si ocurriera una reacción, independientemente del pretratamiento, la disminución de la velocidad de infusión, la interrupción transitoria de la infusión y/o la administración de antipiréticos y/o antihistamínicos adicionales, pueden mejorar los síntomas.

Ensayos de laboratorio útiles para el monitoreo de los pacientes:

La evaluación de la bioactividad durante los estudios clínicos incluyó cambios en los niveles urinarios de glicosaminoglicanos (GAG), que demostraron disminuir en pacientes tratados con Aldurazyme comparados con los tratados con placebo.

Como observado en los estudios clínicos, es de esperar que los pacientes desarrollen anti - cuerpos al Aldurazyme. Se recomienda enfáticamente que los pacientes sean monitoreados por la formación de anticuerpos IgG.

Efectos sobre la habilidad para conducir y manejar maquinaria pesada

No se han realizado estudios con Aldurazyme sobre los efectos sobre la habilidad para conducir y manejar maquinaria pesada.

Precauciones:

Interacciones:

Interacciones Medicamentosas:

No se han llevado a cabo estudios que evalúen formalmente las interacciones medicamentosas.

No se han realizado estudios de metabolismo in vitro.

Medicamento/Alimentos:

No se han llevado a cabo estudios que evalúen formalmente la interacción medicamento/ alimentos.

Incompatibilidades farmacéuticas:

En ausencia de estudios de compatibilidad, Aldurazyme no debe ser mezclado con otros productos en la misma infusión.

Ensayos de laboratorio para el producto:

No se especifica ninguno.

Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad:

No se han llevado a cabo estudios para evaluar el potencial mutagénico y carcinogénico de Aldurazyme.

Laronidasa IV administrada en dosis hasta de 3,6 mg / kg (6,2 veces la dosis humana) no tienen ningún efecto sobre la fertilidad y la función reproductora de ratas machos y hembras.).

Embarazo:

Se han llevado a cabo estudios sobre la reproducción en ratas macho y hembra que no revelaron evidencias de deterioro de la fertilidad ni de perjuicio al feto a causa de Aldurazyme. Sin embargo, no existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Dado que los estudios sobre la reproducción en animales no siempre predicen la respuesta en humanos, Aldurazyme debe usarse durante el embarazo sólo cuando sea claramente necesario.

Labor de parto y alumbramiento:
Nada especificado.

Lactancia:

No se sabe si Aldurazyme se excreta en la leche humana. Dado que muchos medicamentos se excretan en la leche humana, deben tomarse las precauciones necesarias si se administra Aldurazyme a una mujer en período de lactancia.

Uso Pediátrico:

En general, la seguridad y eficacia del tratamiento de Aldurazyme administrado a 0,58 mg/kg (100 U/kg) cada semana en pacientes pediátricos es consistente con las observadas en adultos.

La seguridad y eficacia de Aldurazyme se evaluó a las 52 semanas, en un estudio clínico de etiqueta abierta, no controlado en 20 pacientes con MPS I, con edades entre los 6 meses a los 5 años de edad, y se encontró que era similar a la seguridad y la eficacia de Aldurazyme en pacientes pediátricos de 6 a 18 años, y adultos.

Uso Geriátrico:

Los estudios clínicos de Aldurazyme no incluyeron pacientes de 65 años y más. No se conoce si ellos responden de manera diferente respecto a los pacientes más jóvenes.

Reacciones adversas:

Reacciones de hipersensibilidad/Riesgo de anafilaxia

Reacciones Adversas al Medicamento:

En el Estudio Fase 3 doble ciego, controlado por placebo y de extensión de etiqueta abierta, de

45 pacientes que recibieron tratamiento con Aldurazyme hasta por 208 semanas, las reacciones adversas (RAS) más frecuentes reportadas se listan en la siguiente Tabla 1.

Tabla 1: Reacciones Adversas más frecuentes en los estudios Fase 3 doble ciego controlado con placebo y de extensión de etiqueta abierta.

Clase de sistema de órganos	Descripción del evento (término MedDRA preferido)	Pacientes N = 45 (porcentaje)
Desórdenes generales y condiciones del sitio de administración	Pirexia	5 (11%)
Desórdenes gastrointestinales	Náusea	5 (11%)
	Vómitos	4 (9%)
	Dolor abdominal	3 (7%)
	Diarrea	2 (4%)
Desórdenes de los tejidos musculoesqueléticos y conectivos	Artralgia	7 (16%)
Desórdenes del sistema nervioso	Dolor de cabeza	8 (18%)
Desórdenes de la piel y tejido subcutáneo	Rash	11 (24%)
	Prurito	3 (7%)
	Urticaria	2 (4%)
Desórdenes vasculares	Rubor	7 (16%)
	Hipertensión	2 (4%)

En un Estudio de etiqueta abierta en 20 pacientes de 5 años de edad o menores tratados durante hasta por 52 semanas, las RAs informadas más comúnmente (>1 pt/5%) fueron: pirexia (35%), escalofríos (20%), y taquicardia, aumento de la presión arterial, disminución de la saturación de oxígeno (10% cada una). Además, las RAs informadas más frecuentemente en el estudio Fase 1/2 de etiqueta abierta sobre 10 pacientes tratados hasta por 3 años, incluyeron angioedema, que ocurrió en 3 de cada 10 pacientes.

La mayoría de los eventos adversos relacionados en los estudios clínicos fueron reacciones asociadas a la infusión (RAIs) de severidad de leve a moderada. Las RAIs fueron reportadas en

24 de 45 pacientes (53%) durante el tratamiento con Aldurazyme en los estudios Fase 3, y 7 de

20 pacientes (35%) en el estudio Fase 2. Con el tiempo la frecuencia disminuyó. La mayoría de las RAIs, que requirieron intervención fueron manejadas disminuyendo la velocidad de infusión, interrumpiendo temporariamente la infusión, y/o administrando antipiréticos y/o antihistamínicos.

En los estudios Fase 3 las RAIs más frecuentemente reportadas fueron salpullido, rubor, dolor de cabeza, pirexia, dolor abdominal, diarrea, náusea y vómitos, y en el estudio de Fase 2 fueron pirexia, escalofríos, aumento de la presión sanguínea, saturación de oxígeno disminuida y taquicardia. En general, las RAIs reportados en el período post-comercialización fueron similares en naturaleza a aquellos observados en los estudios clínicos.

Se realizó un estudio Fase 4 de 26 semanas en 33 pacientes con MPS I para evaluar la farmacodinamia y la seguridad de la dosis de rótulo de 0,58 mg/kg (100 U/kg) por semana y tres regímenes diferentes de Aldurazyme: 1,2 mg/kg (200 U/kg)

semanalmente; 1,2 mg/kg (200 U/kg) cada 2 semanas, o 1,8 mg/kg (300 U/kg) cada 2 semanas. El grupo de la dosis de acuerdo al rótulo presentó el menor número de pacientes que experimentaron RADs y RAIs, aunque el número de pacientes con RADs y RAIs fue similar a través de todos los grupos de dosis. En general, el tipo de RAIs fue similar a aquellos observados en los otros estudios clínicos.

Reacciones adversas serias al medicamento:

En el estudio Fase 3 de extensión de etiqueta abierta, un único paciente con una obstrucción preexistente de las vías aéreas experimentó una reacción anafiláctica severa 3 horas después del comienzo de la infusión (a la Semana 62 de tratamiento), consistente en urticaria y obstrucción de las vías aéreas. La resucitación requirió traqueotomía de emergencia. Este paciente resultó ser IgE positivo. Además, un paciente de 3 años, severamente afectado, tratado con producto comercial experimentó una reacción anafiláctica y paro respiratorio. Ambos pacientes discontinuaron el tratamiento con Aldurazyme.

Reacciones adversas al medicamento post-comercialización:

Adicionalmente a las reacciones a la infusión informadas en los estudios clínicos, las siguientes reacciones a la infusión fueron reportadas por pacientes durante el uso post-comercialización de Aldurazyme: tos, disnea, saturación de oxígeno disminuida/hipoxia, sensación de frío, taquipnea, cianosis y manifestaciones de angioedema tales como edema facial. RADs adicionales han incluido reportes de broncoespasmo serio asociado a la infusión que requirió tratamiento con epinefrina, corticosteroides y/o terapia de oxígeno. Algunos pacientes fueron re-administrados con Aldurazyme exitosamente.

Otras reacciones a la infusión fueron reportados en pacientes durante el uso post-comercialización las cuales incluyen: palidez, fatiga, eritema, edema periférico, parestesia, sensación de calor, y sensación de frío.

Hubo un pequeño número de reportes de extravasación en pacientes tratados con Aldurazyme.

No hubo reportes de necrosis tisular asociada con la extravasación.

Inmunogenia:

Durante los estudios clínicos, la mayoría de los pacientes tratados con Aldurazyme desarrollaron anticuerpos IgG a Aldurazyme. La presencia de niveles de IgG elevados ha sido asociada a la reducción variable de los GAG urinarios. Se desconoce la importancia clínica de los anticuerpos a Aldurazyme, así como el potencial de una neutralización *in vitro* del producto.

Globalmente, un pequeño número de pacientes resultaron positivos para IgE, uno de los cuales experimentó una reacción anafiláctica severa con urticaria y obstrucción de las vías aéreas.

Estos pacientes IgE positivos discontinuaron el tratamiento con Aldurazyme. La detección de anticuerpos IgE fue raramente informada durante los estudios clínicos y su significado no ha sido establecido.

Interacciones:

Interacciones Medicamentosas:

No se han llevado a cabo estudios que evalúen formalmente las interacciones medicamentosas.

No se han realizado estudios de metabolismo in vitro.

Medicamento/Alimentos:

No se han llevado a cabo estudios que evalúen formalmente la interacción medicamento/ alimentos.

Incompatibilidades farmacéuticas:

En ausencia de estudios de compatibilidad, Aldurazyme no debe ser mezclado con otros productos en la misma infusión.

Ensayos de laboratorio para el producto:

No se especifica ninguno.

Dosificación y Grupo Etario:

El régimen de dosis recomendado para Aldurazyme® es 0,58 mg/kg (100 U/kg) de peso corporal administrado una vez a la semana como infusión intravenosa.

Se recomienda pretratamiento con antipiréticos y/o antihistamínicos 60 minutos antes del inicio de la infusión

Vía de Administración: Intravenosa

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2015013143, emitido mediante Acta No. 21 de 2015, numeral 3.1.3.2., con el fin de continuar con el proceso de 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 Core Data Sheet (REV Abril/2014)

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado presento respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 21 de 2015, numeral 3.1.3.2., 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 frasco ampolla contiene por 5 mL contiene laronidasa 2,9 mg (alfa-L-iduronidasa recombinante humana)

Forma farmacéutica: Solución inyectable concentrada, sólo para infusión intravenosa.

Indicaciones: Terapia de reemplazo enzimático a largo plazo en pacientes con un diagnóstico confirmado de mucopolisacaridosis I (MPS I; deficiencia de α -L-iduronidasa) para tratar las manifestaciones no neurológicas de la enfermedad

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento

Precauciones y Advertencias:

Advertencia:

Riesgo de anafilaxia:

Se han observado reacciones anafilácticas de riesgo de vida en algunos pacientes durante las infusiones con Aldurazyme. Por lo tanto, cuando se administra Aldurazyme, debe existir apoyo médico apropiado rápidamente disponible. Los pacientes con función respiratoria comprometida o enfermedad respiratoria aguda pueden encontrarse en riesgo de exacerbación seria de su compromiso respiratorio debido a reacciones a la infusión, y requieren monitoreo adicional.

Advertencias y precauciones de empleo:

Reacciones de hipersensibilidad/Riesgo de anafilaxia:

Pacientes tratados con Aldurazyme pueden desarrollar reacciones de hipersensibilidad relacionadas con la infusión. En los estudios clínicos, un

paciente desarrolló una reacción anafiláctica severa aproximadamente 3 horas después de la iniciación de la infusión (a la Semana 62 de tratamiento) que consistió en urticaria y obstrucción de las vías aéreas. La resucitación requirió traqueotomía de emergencia. La obstrucción de las vías aéreas superiores relacionadas con MPS I puede haber contribuido a la severidad de la reacción. Adicionalmente, un paciente de 3 años severamente afectado, tratado con producto comercial, experimentó una reacción anafiláctica y un paro respiratorio.

La mayoría de las reacciones asociadas a la infusión (RAIs) pueden ser controladas disminuyendo la velocidad de infusión y/o tratamiento con antipiréticos y/o antihistamínicos adicionales. Si ocurrieran reacciones de hipersensibilidad o anafilácticas severas, debe discontinuarse inmediatamente la infusión de Aldurazyme e iniciarse un tratamiento adecuado.

Se deben tener en cuenta los riesgos y beneficios de readministrar Aldurazyme® después de una reacción anafiláctica o alérgica grave. se debe tener cuidado extremo, con medidas adecuadas de resucitación disponibles, si se toma la decisión de readministrar el producto.

General:

Los pacientes con enfermedad aguda al momento de la infusión de Aldurazyme parecen estar en mayor riesgo de padecer reacciones relacionadas a la infusión. Debe darse especial consideración al estado clínico del paciente antes de la administración de Aldurazyme.

Se recomienda enfáticamente que los pacientes reciban antipiréticos y/o antihistamínicos

60 minutos antes de comenzar la infusión. Si ocurriera una reacción, independientemente del pretratamiento, la disminución de la velocidad de infusión, la interrupción transitoria de la infusión y/o la administración de antipiréticos y/o antihistamínicos adicionales, pueden mejorar los síntomas.

Ensayos de laboratorio útiles para el monitoreo de los pacientes:

La evaluación de la bioactividad durante los estudios clínicos incluyó cambios en los niveles

urinarios de glicosaminoglicanos (GAG), que demostraron disminuir en pacientes tratados con

Aldurazyme comparados con los tratados con placebo.

Como observado en los estudios clínicos, es de esperar que los pacientes desarrollen anti - cuerpos al Aldurazyme. Se recomienda enfáticamente que los pacientes sean monitoreados por la formación de anticuerpos IgG.

Efectos sobre la habilidad para conducir y manejar maquinaria pesada
No se han realizado estudios con Aldurazyme sobre los efectos sobre la habilidad para conducir y manejar maquinaria pesada.

Precauciones:

Interacciones:

Interacciones Medicamentosas:

No se han llevado a cabo estudios que evalúen formalmente las interacciones medicamentosas.

No se han realizado estudios de metabolismo in vitro.

Medicamento/Alimentos:

No se han llevado a cabo estudios que evalúen formalmente la interacción medicamento/ alimentos.

Incompatibilidades farmacéuticas:

En ausencia de estudios de compatibilidad, Aldurazyme no debe ser mezclado con otros productos en la misma infusión.

Ensayos de laboratorio para el producto:

No se especifica ninguno.

Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad:

No se han llevado a cabo estudios para evaluar el potencial mutagénico y carcinogénico de Aldurazyme.

Laronidasa IV administrada en dosis hasta de 3,6 mg / kg (6,2 veces la dosis humana) no tienen ningún efecto sobre la fertilidad y la función reproductora de ratas machos y hembras.).

Embarazo:

Se han llevado a cabo estudios sobre la reproducción en ratas macho y hembra que no revelaron evidencias de deterioro de la fertilidad ni de perjuicio al feto a causa de Aldurazyme. Sin embargo, no existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Dado que los estudios sobre la reproducción en animales no siempre predicen la respuesta en humanos, Aldurazyme debe usarse durante el embarazo sólo cuando sea claramente necesario.

Labor de parto y alumbramiento:
Nada especificado.

Lactancia:

No se sabe si Aldurazyme se excreta en la leche humana. Dado que muchos medicamentos se excretan en la leche humana, deben tomarse las precauciones necesarias si se administra Aldurazyme a una mujer en período de lactancia.

Uso Pediátrico:

En general, la seguridad y eficacia del tratamiento de Aldurazyme administrado a 0,58 mg/kg (100 U/kg) cada semana en pacientes pediátricos es consistente con las observadas en adultos.

La seguridad y eficacia de Aldurazyme se evaluó a las 52 semanas, en un estudio clínico de etiqueta abierta, no controlado en 20 pacientes con MPS I, con edades entre los 6 meses a los 5 años de edad, y se encontró que era similar a la seguridad y la eficacia de Aldurazyme en pacientes pediátricos de 6 a 18 años, y adultos.

Uso Geriátrico:

Los estudios clínicos de Aldurazyme no incluyeron pacientes de 65 años y más. No se conoce si ellos responden de manera diferente respecto a los pacientes más jóvenes.

Reacciones adversas:

Reacciones de hipersensibilidad/Riesgo de anafilaxia

Reacciones Adversas al Medicamento:

En el Estudio Fase 3 doble ciego, controlado por placebo y de extensión de etiqueta abierta, de 45 pacientes que recibieron tratamiento con Aldurazyme hasta por 208 semanas, las reacciones adversas (RAs) más frecuentes reportadas se listan en la siguiente Tabla 1.

Tabla 1: Reacciones Adversas más frecuentes en los estudios Fase 3 doble ciego controlado con placebo y de extensión de etiqueta abierta.

Clase de sistema de órganos	Descripción del evento (término MedDRA preferido)	Pacientes N = 45 (porcentaje)
Desórdenes generales y condiciones del sitio de administración	Pirexia	5 (11%)
Desórdenes gastrointestinales	Náusea	5 (11%)
	Vómitos	4 (9%)
	Dolor abdominal	3 (7%)
	Diarrea	2 (4%)
Desórdenes de los tejidos musculoesqueléticos y conectivos	Artralgia	7 (16%)
Desórdenes del sistema nervioso	Dolor de cabeza	8 (18%)
Desórdenes de la piel y tejido subcutáneo	Rash	11 (24%)
	Prurito	3 (7%)
	Urticaria	2 (4%)
Desórdenes vasculares	Rubor	7 (16%)
	Hipertensión	2 (4%)

En un Estudio de etiqueta abierta en 20 pacientes de 5 años de edad o menores tratados durante hasta por 52 semanas, las RAs informadas más comúnmente (>1 pt/5%) fueron: pirexia (35%), escalofríos (20%), y taquicardia, aumento de la presión arterial, disminución de la saturación de oxígeno (10% cada una). Además, las RAs informadas más frecuentemente en el estudio Fase 1/2 de etiqueta abierta sobre 10 pacientes tratados hasta por 3 años, incluyeron angioedema, que ocurrió en 3 de cada 10 pacientes.

La mayoría de los eventos adversos relacionados en los estudios clínicos fueron reacciones asociadas a la infusión (RAIs) de severidad de leve a moderada. Las RAIs fueron reportadas en 24 de 45 pacientes (53%) durante el tratamiento con Aldurazyme en los estudios Fase 3, y 7 de 20 pacientes (35%) en el estudio Fase 2. Con el tiempo la frecuencia disminuyó. La mayoría de las RAIs, que requirieron intervención fueron manejadas disminuyendo la velocidad de infusión, interrumpiendo temporariamente la infusión, y/o administrando antipiréticos y/o antihistamínicos.

En los estudios Fase 3 las RAIs más frecuentemente reportadas fueron salpullido, rubor, dolor de cabeza, pirexia, dolor abdominal, diarrea, náusea y vómitos, y en el estudio de Fase 2 fueron pirexia, escalofríos, aumento de la presión sanguínea, saturación de oxígeno disminuida y taquicardia. En general, las RAIs reportados en el período post-comercialización fueron similares en naturaleza a aquellos observados en los estudios clínicos.

Se realizó un estudio Fase 4 de 26 semanas en 33 pacientes con MPS I para evaluar la farmacodinamia y la seguridad de la dosis de rótulo de 0,58 mg/kg (100 U/kg) por semana y tres regímenes diferentes de Aldurazyme: 1,2 mg/kg (200 U/kg) semanalmente; 1,2 mg/kg (200 U/kg) cada 2 semanas, o 1,8 mg/kg (300 U/kg)

Reacciones adversas serias al medicamento:

Reacciones adversas al medicamento post-comercialización:

No hubo reportes de necrosis tisular asociada con la extravasación.

Inmunogenia:

Durante los estudios clínicos, la mayoría de los pacientes tratados con Aldurazyme desarrollaron anticuerpos IgG a Aldurazyme. La presencia de niveles de IgG elevados ha sido asociada a la reducción variable de los GAG urinarios. Se desconoce la importancia clínica de los anticuerpos a Aldurazyme, así como el potencial de una neutralización *in vitro* del producto.

Globalmente, un pequeño número de pacientes resultaron positivos para IgE, uno de los cuales experimentó una reacción anafiláctica severa con urticaria y obstrucción de las vías aéreas.

Estos pacientes IgE positivos discontinuaron el tratamiento con Aldurazyme. La detección de anticuerpos IgE fue raramente informada durante los estudios clínicos y su significado no ha sido establecido.

Interacciones:

Interacciones Medicamentosas:

No se han llevado a cabo estudios que evalúen formalmente las interacciones medicamentosas.

No se han realizado estudios de metabolismo in vitro.

Medicamento/Alimentos:

No se han llevado a cabo estudios que evalúen formalmente la interacción medicamento/ alimentos.

Incompatibilidades farmacéuticas:

En ausencia de estudios de compatibilidad, Aldurazyme no debe ser mezclado con otros productos en la misma infusión.

Ensayos de laboratorio para el producto:

No se especifica ninguno.

Dosificación y Grupo Etario:

El régimen de dosis recomendado para Aldurazyme[®] es 0,58 mg/kg (100 U/kg) de peso corporal administrado una vez a la semana como infusión intravenosa. Se recomienda pretratamiento con antipiréticos y/o antihistamínicos 60 minutos antes del inicio de la infusión

Vía de Administración: Intravenosa

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Adicionalmente la Sala recomienda aprobar el inserto versión Core Data Sheet (REV Abril/2014)

- 3.1.3.13. ENOXATAL[®] (ENOXAPARINA SÓDICA 40 mg/0,4 mL)
 ENOXATAL[®] (ENOXAPARINA SÓDICA 60 mg/0,6 mL)
 ENOXATAL[®] (ENOXAPARINA SÓDICA 80 mg/0,8 mL)

Expediente : 20013938
Radicado : 2015105581/2016016543
Fecha : 19/01/2016
Fecha CR : 02/02/2016
Interesado : Vitalis S.A.C.I.
Fabricante : Gland Pharma Limited

Composición:

Enoxaparina sódica 40 mg/0,4 mL
Enoxaparina sódica 60 mg/0,6 mL
Enoxaparina sódica 80 mg/0,8 mL

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Enoxatal es una heparina de bajo peso molecular [LMWH] indicado en:

- 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
(Enoxatal 20 mg y Enoxatal 40 mg)

- Prevención de la coagulación en el circuito de circulación extracorpórea en la hemodiálisis. (Enoxatal 60 mg 6.000 UI; Enoxatal 80 mg)

- 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.
(Enoxatal 60 mg; Enoxatal 80 mg)

- Tratamiento de de las complicaciones isquémicas de la angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q, administrada conjuntamente con ácido acetilsalicílico (aspirina).

- (Enoxatal 60 mg; Enoxatal 80 mg)

- Tratamiento de Infarto Agudo de Miocardio con Elevación del segmento ST (IAMMcEST) incluyendo pacientes que van a ser tratados farmacológicamente o sometidos a Intervención Coronaria Percutánea (ICP).

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a la enoxaparina sódica, a la heparina o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento [alcohol bencílico (para la formulación de multidosis solamente)].
- Hipersensibilidad a la heparina o sus derivadas incluyendo otras heparinas de bajo peso molecular o productos de cerdo
- Trombocitopenia con una prueba in vitro positiva para anticuerpo antiplaquetario en presencia de enoxaparina sódica
- Hemorragias intensas activas o condiciones de alto riesgo de hemorragia incontrolada, incluyendo ictus hemorrágico reciente.
- Historia de trombocitopenia o trombosis secundaria a la enoxaparina.
- Endocarditis séptica.

Precauciones y Advertencias:

- No administrar por vía intramuscular.
- 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.
- No intercambiar Enoxatal 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.
- 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 post-operatorio inmediato oftalmológico o neurológico, uso concomitante de medicación que tenga efecto sobre la homeostasis (ver sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).
- 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) (ver sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción), 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 <30 ml/min, son necesarias consideraciones adicionales debido a que la eliminación de enoxaparina es más prolongada; se debe considerar duplicar el tiempo de retirada de un catéter, al menos 24 horas para la dosis más baja de enoxaparina prescrita (20 mg una vez al día) y al menos 48 horas para la dosis más alta (1 mg/kg/día).

- 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 ml/min) se recomienda ajustar la posología tanto profiláctica como terapéutica, ya que, la exposición a enoxaparina sódica está significativamente aumentada en estos pacientes.
Aunque no se requiere ningún ajuste posológico en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina 30-50 ml/min) y leve (aclaramiento de creatinina 50-80 ml/min), se recomienda una cuidadosa monitorización clínica
- Pacientes de bajo peso
En mujeres de bajo peso corporal (menos de 45 kg) y en hombres de bajo peso corporal (menos de 57 kg) se ha observado un aumento de la exposición a enoxaparina sódica a las dosis usadas en la profilaxis (no ajustadas según el peso), lo cual puede aumentar el riesgo de hemorragia. Por lo tanto se recomienda una cuidadosa monitorización clínica en estos pacientes.
- Pacientes obesos

Los pacientes obesos tienen un mayor riesgo de sufrir tromboembolismo. No se ha determinado completamente la seguridad y eficacia de las dosis profilácticas en pacientes obesos ($\text{IMC} > 30 \text{ kg/m}^2$) y no existe ningún consenso para el ajuste de la dosis. Estos pacientes deben ser observados cuidadosamente 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 Enoxatal. 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 Enoxatal endovenoso/SC. Si el tratamiento con Enoxatal 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 Enoxatal 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 cardíacas pueden tener un mayor riesgo de tromboembolismo.
- Mujeres embarazadas con válvulas protésicas cardíacas
El uso de Enoxatal 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.

Reacciones adversas:

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 notificadas 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 $< 1/10$); poco frecuentes ($> 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($> 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$) o frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas post-comercialización 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 a la hemostasia.

Trastornos vasculares:

Profilaxis en pacientes quirúrgicos: Muy frecuentes: Hemorragia*. Raras: Hemorragia retroperitonea¹

Profilaxis en Pacientes no quirúrgicos: Frecuentes: Hemorragia*.

Tratamiento en pacientes TVP con o sin EP: Muy frecuentes: Hemorragia*. Poco frecuentes: Hemorragia intracraneal, hemorragia retroperitonea¹.

Tratamiento en pacientes con angina inestable e infarto de miocardio (IM) sin onda Q: Frecuentes: Hemorragia*. Raras: Hemorragia retroperitonea¹.

Tratamiento en pacientes con IAMEST agudo: Frecuentes: Hemorragia*. Poco frecuentes: Hemorragia intracraneal, hemorragia retroperitonea¹.

*: Tales como hematoma, equimosis en sitio diferente al lugar de administración, hematoma con herida, hematuria, epistaxis y hemorragia gastrointestinal.

¹En 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 hepato biliares: 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: Hipercalemiemia.

*; 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 Enoxatal después de su autorización. Las reacciones adversas derivan de notificaciones espontáneas 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 uso concomitante 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 eritomasas, 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.

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, sulfpirazona.
- 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 post-operatorias), 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 Enoxatal 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 Enoxatal). 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 Enoxatal 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 Enoxatal 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), Enoxatal deberá ser administrado entre 15 minutos antes y 30 minutos después de la administración del trombolítico. Enoxatal puede administrarse de forma concomitante con ácido acetilsalicílico (aspirina).

La duración recomendada del tratamiento con Enoxatal 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 Enoxatal 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 Enoxatal.

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:

- **Insuficiencia renal grave:**

En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30ml/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 de 1 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, ver sección 4.4: Anestesia espinal/epidural.

Forma de Administración:

Inyección subcutánea:

Enoxatal 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. Enoxatal 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 Enoxatal 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 Enoxatal para así limpiar el puerto del fármaco. Enoxatal 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- Uso Institucional

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2015013180 generado por concepto emitido mediante Acta No. 21 de 2015, numeral 3.1.3.9., para continuar con la aprobación de la evaluación farmacológica para los productos de la referencia.

Adicionalmente el interesado presenta alcance mediante radicado 2016016543 al radicado 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 para ser revisado con el radicado 2016016543 del 12/02/2016

3.1.3.14. STREPTONASE 750.000 UI STREPTONASE 1.500.000 UI

Expediente : 19963213/19963211
Radicado : 2015113736
Fecha : 02/03/2016
Interesado : Blau Farmacéutica Colombia S.A.S
Fabricante : Blau Farmacéutica S.A

Composición:

Cada frasco-ampolla de 750.000 U.I. contiene:
Estreptoquinasa 750.000 UI

Cada frasco ampolla de 1.500.000 U.I. contiene:
Estreptoquinasa 1.500.000 UI

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado

Indicaciones: Coadyuvante en el tratamiento de trombosis venosas, tromboembolismo pulmonar agudo masivo, oclusiones agudas arteriales por embolismo o trombosis.

Contraindicaciones: Hipertensión severa, defectos en la coagulación, diabetes hemorrágica, trauma o cirugía reciente, seis primeros meses de embarazo, infección streptococcica o endocarditis bacterial sub-aguda, periodo menstrual, retinopatía diabética.

Precauciones y Advertencias:

Advertencias:

Este medicamento debe ser administrado con orientación y supervisión del médico con experiencia en tratamientos intensivos y solamente debe ser empleado en pacientes hospitalizados. Se debe evaluar el riesgo del tratamiento en los siguientes casos:

- Cualquier estado en que el sangrado representa un riesgo para la persona, o sea de difícil seguimiento como, por ejemplo, sangrados intestinales recientes, operaciones recientes, aborto, parto reciente, sangrado del sistema urinario y genital, sangrado en los ojos;
- Enfermedades pulmonares, diabetes mellitus, embarazo;
- En pacientes con trombosis venosa profunda, tratados por más de 14 días, en pacientes con infarto, tratados por más de 12 horas no se puede esperar respuesta en el tratamiento debido al riesgo del aumento de la resistencia a la estreptoquinasa, el uso del medicamento puede que no sea efectivo si es administrado en un plazo superior a 5 días de la primera administración;
- Puede también ocurrir un efecto reducido en pacientes con infecciones como faringitis, fiebre reumática aguda e inflamación aguda de los riñones.

Principales cuidados para el uso concomitante con otros medicamentos:

En general, Streptonase® no debe ser utilizado en pacientes que estén siendo tratados con los siguientes medicamentos:

- Alopurinol;
- Esteroides anabolizantes;
- Androgénicos;
- Hormonas de tiroides;
- Derivados del ácido propiónico;
- Fenilbutazona, indometacina;
- Tetraciclinas;
- Ácido valpróico;

- Tiouracil y
- Sulfonamidas.

Reacciones adversas:

- Hemorragias: pueden ser precipitadas, principalmente en lesiones locales. Si ocurren estas hemorragias, deben tomarse medidas necesarias para controlar la hemorragia. La interrupción prematura de la terapia no es necesaria en estos casos.

-Fueron reportadas hemorragias internas graves que envuelven lesiones gastrointestinales, hepáticas, genitourinarias, retro-peritoneales, ruptura esplénica y casos aislados de hemorragia intra-craniana con complicaciones (pudiendo presentar resultado fatal). Durante el tratamiento de infarto agudo de miocardio puede ocurrir en casos aislados, hemorragias en el pericardio, incluso ruptura miocárdica. En las complicaciones hemorrágicas serias puede ser administrado un inhibidor de proteínas, por ejemplo la aprotinina, en las dosis: inicial 500.000 U.I.C. por hora, o si es necesario, hasta 1.000.000 U.I.C. acompañada de 50.000 U.I.C. por hora hasta detener la hemorragia.

En seguida, se recomienda una combinación con anti-fibrinolíticos sintéticos.

- Reacciones alérgicas: pueden ocurrir reacciones inmediatas – Reacciones alérgicas-anafilácticas y anafilatóides, respectivamente con eritema, rubor, urticaria, así como disnea y bronco-espasmo. Exantema generalizado puede ser generalmente tratado con corticosteroides por vía intravenosa, reacciones tardías: En casos aislados, enfermedad del suero, artritis, vasculitis, nefritis y síntomas neuro-alérgicos (polineuropatía, por ejemplo síndrome de Guillain-Barré) fueron relatadas en coincidencia temporal de la administración de estreptoquinasa. En caso de que ocurra una reacción alérgica, la infusión debe ser descontinuada y el tratamiento con corticosteroides, anti-histamínicos y, caso sea necesario, adrenalina debe ser administrada. Después de que los síntomas desaparezcan, el tratamiento con Streptonase® o fibrinolíticos homólogos puede ser continuado. Para el tratamiento de choque anafiláctico, se debe inyectar inmediatamente adrenalina por vía intravenosa lentamente, y adicionalmente altas dosis de corticosteroides por inyección, restaurar el volumen y oxigenar.

- Otras reacciones: se puede observar en el principio del tratamiento queda en la presión arterial, taquicardia o bradicardia, cefaleas o dolor en las espaldas, disturbios gastrointestinales, dolor muscular, escalofríos y aumento de la temperatura, astenia, mal-estar, elevaciones transitorias de las transaminasas séricas, edema pulmonar.

Interacciones:

No se recomienda una dosis de estreptoquinasa en combinación con heparina, debido a que dosis concomitantes de estas drogas pueden causar hemorragias. Drogas que afecten la función plaquetaria, como preparaciones con ácido salicílico, pirazolona o

derivados de indol, no deben ser administrados conjuntamente con estreptoquinasa debido al aumento del riesgo de hemorragias.

Dosificación y Grupo Etario:

Infarto agudo de miocardio: 1.500.000 U.I. de estreptoquinasa dentro de una hora, después de la aparición de los síntomas. Se puede asociar al ácido acetilsalicílico 160 mg por día durante un mes.

Trombosis venosa profunda, embolia pulmonar: empiece el tratamiento lo más rápido posible, pues su eficacia es cuestionable cuando se empieza el tratamiento 14 días después de la aparición de los síntomas.

Trombólisis a largo plazo: empiece con 250.000 U.I.

Trombólisis a corto plazo: 1.500.000 U.I. de estreptoquinasa por hora.

Trombólisis local: Aplicación intra-arterial, con dosis en bolo de 1000 a 2000 U.I. de estreptoquinasa en intervalos de 3 a 5 minutos. No exceda 120.000 U.I.

Vía de Administración: Intravenosa, intracoronaria o intraarterial

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. 2016000580, generado por concepto emitido mediante Acta No. 25 de 2015, numeral 3.1.3.5., para continuar con la aprobación de la evaluación farmacológica y con el proceso de renovación del Registro Sanitario para los productos 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.

3.1.3.15. 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, dipyridamol) 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. Así como con otros anticoagulantes, se han relatado casos de hematoma intra-espinal con el uso de enoxaparina sódica junto con anestesia espinal/peridural, que puede resultar en parálisis prolongada o permanente. Esos eventos son raros con el uso de dosis de hasta 40mg/día de enoxaparina sódica. En dosis superiores el riesgo está aumentado, bien como en casos de uso concurrente con medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, uso de catéter epidural postoperatorio, traumatismos o punciones espinales repetidas.

El uso de Enoxalow[®] así como de otras enoxaparinas sódicas no fue adecuadamente estudiado para casos de trombopprofilaxis 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 trombopprofilaxis. 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 cetoalaco;
- Dextrano 40, ticlopidina y clopidrogel;
- Glicocorticoides sistémicos;
- Agentes trombolíticos y anticoagulantes;
- Otros agentes antiplaquetarios, incluyendo los antagonistas de glicoproteína IIb/IIIa.

En caso de indicación del uso de cualquier una de estas asociaciones, se debe utilizar Enoxalw® (enoxaparina sódica) bajo monitoreo clínico y de laboratorio apropiado.

Dosificación y Grupo Etario:

Dosificación:

Adultos

1. Profilaxis de la trombosis venosa profunda y recaídas 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 cardíaca 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 vez 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.

3.1.3.16. 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 acetilsalicílico. 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 trombopprofilaxis. 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 (< 45 Kg) 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 resvascularización 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 quísticos 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 primera inyección 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 $\leq$ 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.

3.1.3.17. OPTINAL

Expediente : 20106504
Radicado : 2016029193
Fecha : 07/03/2016
Interesado : Laboratorio Lafrancol S.A.S
Fabricante : Intas Pharmaceuticals Limited

Composición: Cada vial contiene 0.23 mL de la solución, equivalentes a 2.3 mg de ranibizumab (10 mg / mL).

Forma farmacéutica: Solución para inyección intravítrea

Indicaciones: OftinaL está indicado para el tratamiento de las siguientes entidades:

- Tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) de tipo neovascular (exudativa)
- Tratamiento de la disfunción visual debida a edema macular diabético (EMD)
- Tratamiento de la disfunción visual debida a edema macular secundario a oclusión de la vena central de la retina (OVCR) de tipo no isquémico.

Tratamiento de la disfunción visual debida a neovascularización coroidea (NVC) secundaria a miopía patológica (MP).

Contraindicaciones: Oftinal está contraindicado en pacientes con antecedente conocido o sospechado de alergia a Ranibizumab, o a cualquier otro componente del producto. También está contraindicado en pacientes con diagnóstico confirmado o presuntivo de infecciones oculares o perioculares. Tampoco se debe usar en pacientes con inflamaciones oculares activas.

Precauciones y Advertencias:

- Antes de la administración de Oftinal se debe comprobar visualmente la ausencia de partículas y decoloración.
- Las inyecciones intravítreas se han asociado con endooftalmítis, inflamación intraocular, desprendimiento de retina regmatógeno, desgarros retinianos y catarata traumática iatrogénica. Por ello se deben emplear adecuadamente las técnicas asépticas de inyección. Siempre se debe vigilar al paciente tratado con Oftinal, durante la semana posterior al tratamiento, con el fin de instaurar un manejo adecuado y oportuno en caso de infección. Igualmente, se deberá instruir a los pacientes sobre la necesidad de comunicar inmediatamente cualquier síntoma que sugiera endooftalmítis o cualquiera de los acontecimientos mencionados anteriormente.
- Se han observado aumentos transitorios de la presión intraocular, durante los primeros sesenta (60) minutos después de aplicado el tratamiento con Ranibizumab. También se han descrito aumentos sostenidos de la presión intraocular. Por estas razones siempre se deben vigilar la presión intraocular y la perfusión de la papila del nervio óptico y en los casos en que proceda, se administre el tratamiento pertinente.

- Existe el riesgo de que se produzcan episodios tromboembólicos arteriales tras la administración intravítrea de inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). La frecuencia de accidentes cerebrovasculares ha sido numéricamente superior entre los pacientes que han sido tratados con 0.5 mg de Ranibizumab, en comparación con aquellos que han recibido dosificaciones de 0.3 mg del mismo principio activo o en los controles, pero con valores cuyas diferencias no han sido significativas. En los pacientes con factores de riesgo para desarrollar un accidente cerebrovascular o un accidente isquémico transitorio, el médico debe valorar detenidamente si el tratamiento con Oftinal es adecuado y si los beneficios previstos justifican los riesgos.
- Oftinal no se debe administrar en forma concomitante con otros medicamentos clasificados como Anti-VEGF.
- El tratamiento bilateral con Ranibizumab, incluyendo aquel que se hace en el mismo día, hasta la fecha no ha demostrado que se asocie a un incremento en la incidencia de reacciones adversas sistémicas.
- Oftinal es un medicamento biotecnológico, es decir una proteína con actividad terapéutica. Como todas las proteínas terapéuticas, Oftinal tiene capacidad inmunogénica. Dado que en sujetos con EMD existe un potencial para una exposición sistémica incrementada, no puede excluirse un mayor riesgo para desarrollar hipersensibilidad en esta población de pacientes. También se deberá instruir a los pacientes sobre la necesidad de notificar si la inflamación intraocular incrementa en su gravedad, lo que puede ser un signo clínico atribuible a la formación de anticuerpos intraoculares.
- Hasta la fecha no existen datos acerca del uso de Ranibizumab en pacientes con infecciones sistémicas activas.
- Hasta la fecha no existen datos acerca del uso de Ranibizumab en pacientes con trastornos oculares concurrentes, tales como desprendimiento de la retina o agujeros maculares.
- Hasta la fecha no existen datos acerca del uso de Ranibizumab en pacientes con insuficiencia hepática. Sin embargo, por las características farmacológicas de Ranibizumab, este tipo de población no requiere ninguna consideración especial durante el tiempo de tratamiento.
- Pacientes con edad avanzada o insuficiencia renal, no requieren ningún tipo de ajuste de la dosis de Ranibizumab.

- Hasta la fecha no se ha establecido la eficacia y seguridad de Ranibizumab en población infantil y adolescente menor de 18 años.
- Hasta la fecha, la experiencia de tratamiento con Ranibizumab de pacientes con episodios anteriores de OVR, así como la derivada del manejo de la ORVR y la OCVR de tipo isquémico es limitada. No se recomienda el tratamiento con Oftinal en pacientes con OVR que presenten signos clínicos de pérdida isquémica e irreversible de la función visual.
- Oftinal no debe usarse en el embarazo, a menos que según el criterio médico, los beneficios potenciales superen ampliamente los riesgos inherentes al tratamiento y los potenciales para el feto. A la fecha no existe evidencia del efecto que puede tener la exposición a Ranibizumab durante el embarazo. Los estudios en modelos animales no sugieren efectos perjudiciales sobre el desarrollo del embrión o el feto. En aquellas mujeres que deseen quedar en embarazo y hayan recibido tratamiento con Oftinal, se recomienda un intervalo no menor a tres meses, entre la última dosis de Oftinal y el inicio de la búsqueda de concepción. Se recomienda que las mujeres en edad fértil usen un método anticonceptivo eficaz, durante el tiempo de tratamiento con Oftinal.
- Hasta la fecha no existen datos acerca de la excreción de Ranibizumab en la leche materna. No se recomienda el uso de Oftinal durante la lactancia.
- Después del tratamiento con Ranibizumab, los pacientes pueden presentar trastornos visuales transitorios que sin embargo, pueden afectar la capacidad para conducir o utilizar maquinaria. No se recomienda el reinicio de este tipo de actividades, mientras los trastornos visuales transitorios secundarios al medicamento se hallen presentes.
- El tratamiento con Oftinal deberá aplazarse y no reanudarse antes del siguiente tratamiento programado, si se llegase a presentar cualesquiera de las siguientes condiciones: a) Una disminución en la agudeza visual mejor corregida (AVMC) de ≥ 30 letras comparado con la última evaluación de la agudeza visual; b) una presión intraocular de ≥ 30 mmHg; c) una rotura retiniana; d) una hemorragia subretiniana que afecte al centro de la fovea o si el tamaño de la hemorragia es $\geq 50\%$ del área total de la lesión; e) cirugía intraocular realizada en los 28 días previos o prevista durante los 28 días posteriores.

El tratamiento con Oftinal deberá interrumpirse en pacientes con desprendimiento regmatógeno de la retina o agujeros maculares estadio 3 o 4.

Reacciones adversas:

La mayoría de las reacciones adversas que se pueden presentar tras la administración de Ranibizumab han estado relacionadas con el procedimiento de inyección intravítrea, siendo las más frecuentemente reportadas el dolor ocular, la hiperemia ocular, el aumento de la presión intraocular, la vitritis, el desprendimiento del vítreo, la hemorragia retiniana, la alteración visual, la presencia de partículas flotantes en el vítreo, la hemorragia conjuntival, la irritación ocular, la sensación de cuerpo extraño en los ojos, el aumento del lagrimeo, la blefaritis, el ojo seco y el prurito ocular.

Otras reacciones adversas no oculares que eventualmente se pueden observar en forma frecuente son cefalea, nasofaringitis y artralgia.

De acuerdo a la frecuencia, el siguiente es el listado de reacciones adversas que se pueden asociar al uso de Ranibizumab:

- a. Muy frecuentes ($> 1/10$): Inflamación intraocular, vitritis, desprendimiento del vítreo, hemorragia retiniana, trastorno visual, dolor ocular, cuerpos flotantes en vítreo, hemorragia conjuntival, irritación ocular, sensación de cuerpo extraño en los ojos, aumento del lagrimeo, blefaritis, sequedad ocular, hiperemia ocular, prurito ocular, aumento de la presión intraocular, nasofaringitis, cefalea y artralgias.
- b. Frecuentes ($> 1/100 < 1/10$): Degeneración retiniana, trastorno retiniano, desprendimiento de retina, desgarro retiniano, desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina, desgarro del epitelio pigmentario de la retina, descenso de la agudeza visual, hemorragias vítreas, trastornos del vítreo, uveítis, iritis, iridociclitis, catarata, catarata subcapsular, opacificación de la capsula posterior, queratitis punteada, abrasión corneal, exudado proteínico en la cámara anterior, visión borrosa, hemorragia en el punto de inyección, hemorragia ocular, conjuntivitis, conjuntivitis alérgica, secreción ocular, fotopsias, fotofobia, molestias oculares, edema palpebral, dolor palpebral, hiperemia conjuntival, accidente cerebrovascular, infección urinaria, anemia, ansiedad, tos, náuseas y reacciones de hipersensibilidad manifestadas por erupción o eritema cutáneos, prurito o urticaria.

Poco frecuentes ($> 1/1000 < 1/100$): Ceguera, endooftalmítis, hipopión, hipema, queratopatía, sinequias iridianas, depósitos corneales, edema corneal, estrías corneales, dolor o irritación en el punto de inyección, sensación anormal en el ojo e irritación palpebral.

Interacciones:

A la fecha, no existen datos acerca de la interacción farmacológica de Ranibizumab con otros medicamentos.

En ensayos clínicos con pacientes con Degeneración macular asociada a la edad (DMAE), Ranibizumab se ha utilizado como tratamiento concomitante a terapia fotodinámica con Verteporfina.

Ranibizumab se ha utilizado junto con fotocoagulación con láser en ensayos clínicos controlados. Si se va a utilizar una terapia combinada de Ranibizumab y fotocoagulación con láser en el mismo día, Oftinal se debe administrar treinta (30) minutos después del procedimiento de fotocoagulación. Oftinal también se puede utilizar en pacientes con el antecedente de un tratamiento previo de fotocoagulación con láser.

Dosificación y Grupo Etario:

Posología:

El vial de Oftinal es para un único uso. La dosis recomendada de Oftinal es de 0.5 mg, equivalentes a 0.05 mL de la solución, administrados como una única inyección intravítrea. El intervalo entre dosificaciones subsecuentes no debe ser menor a cuatro (4) semanas.

La posología recomendada de Oftinal según la indicación terapéutica es la siguiente:

1. Disfunción visual debida a Degeneración macular asociada a la edad (DMAE), Edema macular diabético (EMD) y/o Edema macular secundario a Oclusión de la vena central de la Retina (OVCR)
 - La agudeza visual del paciente, se debe evaluar periódicamente con una frecuencia mensual.
 - El tratamiento con Oftinal se administra una (1) vez al mes; el tratamiento se debe mantener hasta que el paciente alcance su máxima agudeza visual; la máxima agudeza visual será confirmada mediante la obtención de un valor estable en tres (3) evaluaciones mensuales consecutivas que se hayan realizado durante el tiempo de tratamiento con Oftinal.
 - En pacientes que ya hubieran alcanzado su máxima agudeza visual, el tratamiento con Oftinal se deberá reiniciar con periodicidad mensual, si se comprueba pérdida de la agudeza visual; este nuevo esquema de manejo se debe mantener, hasta confirmar la estabilidad de los valores de la agudeza visual, durante tres (3) evaluaciones mensuales consecutivas.

- Terapia combinada con fotocoagulación con láser: Ranibizumab se ha utilizado junto con fotocoagulación con láser en ensayos clínicos controlados. Si se va a utilizar una terapia combinada de Ranibizumab y fotocoagulación con láser en el mismo día, Oftinal se debe administrar treinta (30) minutos después del procedimiento de fotocoagulación. Oftinal también se puede utilizar en pacientes con el antecedente de un tratamiento previo de fotocoagulación con láser.
 - Tratamiento combinado con Terapia fotodinámica con Verteporfina: Ranibizumab se ha utilizado junto con Verteporfina en ensayos clínicos controlados para el manejo de la Degeneración macular asociada a la edad, sin que se hayan encontrado diferencias estadísticamente significativas a favor del tratamiento conjunto, en comparación con Ranibizumab administrado como monoterapia.
2. Disfunción visual debida a neovascularización coroidea secundaria a Miopía patológica
- La frecuencia y periodicidad del tratamiento, será determinada por el médico tratante de acuerdo al cuadro clínico del paciente.
 - El tratamiento con Oftinal se debe iniciar con una sola inyección. El tratamiento se prolongará, si se evidencian signos de actividad de la enfermedad durante el tiempo de seguimiento.

Grupo etareo:

Hombres y mujeres mayores de 18 años.

Vía de Administración: Solución para inyección intravítrea

Forma de administración

1. La frecuencia de administración de OFTINAL es de una (1) vez al mes. El intervalo entre una y otra aplicación del medicamento, no debe ser inferior a cuatro (4) semanas.
2. La administración de OFTINAL, debe ser llevada a cabo por un médico especialista en Oftalmología calificado, mediante técnicas de aplicación asépticas que incluyen el lavado quirúrgico de las manos, el uso de guantes, campos quirúrgicos y blefaróstatos estériles. Se debe evaluar detalladamente la historia clínica del paciente en cuanto a reacciones de hipersensibilidad. Se recomienda- previo a la inyección de OFTINAL-, la aplicación de un anestésico y un microbicida tópico de amplio espectro.

El paciente debe ser instruido en la administración de un medicamento oftálmico antimicrobiano, durante los tres días previos y durante los tres días posteriores a la aplicación de Oftinal.

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora **considera el interesado debe explicar porque las reacciones adversas inflamatorias son más frecuentes con el producto test (ranibizumab de Intas Pharmaceuticals) que con el producto de la referencia.**

Adicionalmente la Sala considera que se deben allegar la información poscomercialización actualizada y analizada de los diferentes países donde se encuentra comercializado este producto.

3.1.3.18. LUIVAC[®] TABLETAS

Expediente : 95003
 Radicado : 2015126026
 Fecha : 22/03/2016
 Interesado : Sygma Laboratories S.A.S
 Fabricante : Daiichi Sankyo Europe GmbH

Composición:

3 mg de Lisado bacteriano que contiene al menos 1×10^9 gérmenes de cada una de las siguientes cepas:

Staphylococcus aureus
Streptococcus mitis
Streptococcus pyogenes
Streptococcus pneumoniae
Branhamella catarrhalis
Haemophilus influenzae

0,00001mg

Forma farmacéutica: Tabletas

Indicaciones: Infecciones recidivantes de las vías respiratorias como bronquitis, rinitis, sinusitis, otitis, faringitis, laringitis y sus formas mixtas.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a sus componentes, gastroenteritis aguda, pacientes con enfermedad autoinmune, embarazo.

Precauciones y Advertencias: Precauciones sobre el uso y advertencias. Si una infección del tracto respiratorio ocurre a pesar del tratamiento con luivac; esto no significa que luivac no sea eficaz para usted. El desarrollo de una resistencia lleva algún tiempo. Por lo tanto, usted debe continuar tomando los comprimidos según las instrucciones. Usted debe preguntar a su médico si debe tomar medicamentos adicionales. Su médico debe recetar antibióticos, si va a tomar luivac simultáneamente. En todo caso, luivac no puede reemplazar un tratamiento con antibióticos.

Reacciones adversas: Luivac es generalmente bien tolerado en ocasiones molestias gastrointestinales leves en su mayoría se han observado en las reacciones de los pacientes de piel muy sensibles (erupción) han ocurrido en casos raros. Si experimenta reacciones adversas a los medicamentos especialmente esos que no han sido mencionados en el inserto, informe a su médico o su farmacéutico.

Interacciones: Hasta la fecha no se ha observado la intolerancia entre luivac y otras drogas. Sin embargo si usted es tratado simultáneamente con medicamentos que suprimen fármacos inmunes o inmunosupresores de defensa, es posible que se observe una disminución del efecto de luivac.

Dosificación y Grupo Etario: Adultos y niños deben tomar 1 comprimido una vez al día por la mañana

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. 2016001350 generado por concepto emitido mediante Acta No. 27 de 2015, numeral 3.1.3.2., 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

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.

**3.1.3.19. AMGEVITA 40 mg / 0.8 mL
AMGEVITA 20 mg / 0.4 mL**

Expediente : 20108486
Radicado : 2016053525
Fecha : 22/04/2016
Interesado : Amgen Biotecnológica S.A.S.
Fabricante : Amgen Manufacturing Limited

Composición:

Cada 0.8 mL de solución contiene 40 mg de Adalimumab. (50 mg/mL).

Cada 0.4 mL de solución contiene 20 mg de Adalimumab. (50 mg/mL).

Forma farmacéutica: Solución para inyección subcutánea

Indicaciones:

Adultos:

Artritis reumatoide: Amgevita está indicado para reducir los signos y síntomas e inhibir la progresión del daño estructural en pacientes adultos con artritis reumatoide (AR) moderada a severamente activa que no han respondido satisfactoriamente a uno o más agentes antirreumáticos modificadores de enfermedad (ARME). Amgevita puede emplearse solo o en combinación con metotrexato y otros agentes ARME.

Artritis temprana:

Espondilitis anquilosante: Amgevita está indicado para el tratamiento de espondiloartritis axial no radiográfica (espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de EA). Amgevita está indicado para reducir los signos y síntomas en pacientes con

espondiloartritis axial activa (EA), no radiográfica, quienes tienen respuesta inadecuada, son intolerantes o tienen contraindicación para recibir medicamentos antiinflamatorios no esteroideos.

Psoriasis en placa: Amgevita está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placa crónica moderada a severa.

Artritis psoriática: Amgevita está indicado para inhibir la progresión del daño estructural y mejorar la función física en pacientes con artritis psoriática (APs).

Enfermedad de crohn: Amgevita está indicado en pacientes con enfermedad de crohn (EC) que no han respondido a la terapia convencional o han perdido respuesta o son intolerantes al infliximab.

Adalimumab ha demostrado curación de la mucosa y cierre de la fístula en forma completa en pacientes con enfermedad de crohn moderada a severa ileocólica. Adalimumab induce y mantiene la respuesta clínica a largo plazo y la remisión en pacientes con la enfermedad de crohn moderada a severa, reduce el riesgo de re-hospitalización y cirugía relacionada con la enfermedad de crohn.

Colitis ulcerativa: Amgevita está indicado para el tratamiento de colitis ulcerativa activa, de moderada a severa, en pacientes adultos que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional, incluyendo corticosteroides y 6-mercaptopurina (6-MP) o azatioprina (AZA), o quienes son intolerantes a esas terapias o tienen contraindicaciones médicas para dichas terapias.

Pediatría:

Artritis idiopática juvenil poliarticular: Amgevita está indicado para reducir los signos y síntomas de la artritis idiopática juvenil poliarticular (*PJIA*, por sus siglas en inglés) activa, de moderada a severa, en pacientes de 4 años de edad y mayores. Amgevita puede usarse solo o en combinación con metotrexato.

Enfermedad de crohn: Amgevita está indicado para reducir los signos y síntomas e inducir y mantener la remisión clínica en pacientes pediátricos, de 6 años de edad y mayores, con enfermedad de crohn activa de moderada a severa que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional.

Psoriasis en placa en pediatría: Amgevita está indicado para el tratamiento de psoriasis en placa crónica y severa, en niños y adolescentes con un peso de 47 kg y mayor, que han tenido una respuesta inadecuada o que son candidatos inapropiados para terapia tópica o fototerapia.

Contraindicaciones: No se debe administrar Amgevita a pacientes con hipersensibilidad conocida a Amgevita o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Infecciones serias debidas a infecciones bacterianas, micobacterianas, micóticas invasivas (histoplasmosis diseminada o extrapulmonar, aspergilosis, coccidioidomicosis), virales, por parásitos u otras infecciones oportunistas, han sido reportadas en pacientes que reciben agentes bloqueadores del Factor de Necrosis Tumoral (TNF). También se ha reportado sepsis, casos raros de tuberculosis, candidiasis, listeriosis, legionelosis y neumocistis con el uso de los antagonistas del TNF, incluyendo adalimumab. Otras infecciones serias observadas en ensayos clínicos incluyen neumonía, pielonefritis, artritis séptica y septicemia. Se han reportado hospitalizaciones o resultados fatales asociados con infecciones. Muchas de las infecciones serias han ocurrido en pacientes bajo tratamiento concomitante con agentes inmunosupresores que, junto con su enfermedad subyacente, pudieron haberlos predisuesto a las infecciones.

El tratamiento con Amgevita no debe iniciarse en pacientes con infecciones activas, incluyendo infecciones crónicas o localizadas, hasta que las infecciones estén controladas. Los pacientes que hayan estado expuestos a tuberculosis y en pacientes que hayan viajado a áreas de alto riesgo de tuberculosis o endémicas para enfermedades micóticas, tales como histoplasmosis, coccidioidomicosis o blastomicosis, se debe considerar el riesgo y los beneficios del tratamiento con Amgevita antes de comenzar la terapia.

Como ocurre con otros antagonistas del TNF, los pacientes deberán ser estrechamente controlados por infecciones, incluyendo la tuberculosis, antes, durante y después del tratamiento con Amgevita.

Los médicos deben tener precaución al considerar el uso de Amgevita en pacientes con antecedentes de infecciones recurrentes o con condiciones subyacentes que puedan predisponer a los pacientes a infecciones.

Los bloqueadores del TNF pueden disminuir la capacidad del sistema inmunológico para combatir infecciones.

Los pacientes deben informar a su Médico si están siendo tratados por alguna infección o si presentan infecciones recurrentes.

Los pacientes deben contactar a su Médico si tienen dudas o inquietudes respecto a las consecuencias del uso de los bloqueadores del *TNF*.

Antes de iniciar la terapia con Amgevita, todos los pacientes deben ser evaluados por infección de tuberculosis tanto activa e inactiva (“latente”).

Los pacientes están en riesgo de histoplasmosis y de otras infecciones micóticas invasivas y por lo tanto los médicos deben considerar un tratamiento antimicótico empírico hasta que el o los patógenos sean identificados.

La frecuencia de infección grave entre los individuos mayores de 65 años de edad tratados con adalimumab fue más alta que para los individuos menores de 65 años de edad.

Reacciones adversas:

Ensayos clínicos en artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil poliarticular, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante enfermedad de crohn, colitis ulcerativa y psoriasis

Adalimumab fue estudiado en 8,152 pacientes en ensayos controlados, pivotaes y de etiqueta abierta hasta por 60 meses o más. Estos ensayos incluyeron pacientes con artritis reumatoide con la enfermedad de corto y largo plazo, pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular, así como artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, enfermedad de crohn, colitis ulcerativa y psoriasis. Los datos presentados a continuación se basan en estudios pivotaes, controlados, con 5,312 pacientes que recibieron adalimumab y 3,133 pacientes que recibieron placebo o el comparador activo durante el periodo controlado.

La proporción de pacientes que discontinuó el tratamiento debido a reacciones adversas durante la porción controlada, doble ciega de los estudios pivotaes fue 6.1% para pacientes tratados con adalimumab y de 5.8% para pacientes tratados con el control.

Puede esperarse que aproximadamente el 14% de los pacientes experimenten reacciones en el sitio de la inyección, con base en los eventos adversos más comunes en los estudios clínicos controlados con adalimumab.

En la Tabla 1 se muestran los eventos adversos relacionados con adalimumab al menos como posible causalidad, tanto clínicos como de laboratorio, por sistema/órgano y frecuencia (muy común: $\geq 1/10$; común: $\geq 1/100$ a $\square 1/10$; poco común: $\geq 1/1,000$ a $\square 1/100$; raro: $\geq 1/10,000$ a $\square 1/1,000$). Se incluyó la frecuencia más alta observada entre las diferentes indicaciones. Un asterisco (*) aparece en la columna de sistema/órgano si se ha encontrado información adicional en Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones Especiales de Uso y Reacciones Adversas.

Tabla 1. Reacciones adversas en estudios clínicos

Sistema/órgano	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones*	Muy común	Infecciones del tracto respiratorio (incluyendo infecciones del tracto respiratorio superior e inferior, neumonía, sinusitis, faringitis, nasofaringitis y neumonía por herpes viral).
	Común	Infecciones sistémicas (incluyendo sepsis, candidiasis e influenza), infecciones intestinales (incluyendo gastroenteritis viral), infecciones de la piel y de tejidos blandos (incluyendo paroniquia, celulitis, impétigo, fascitis necrotizante y herpes zoster), infecciones del oído, infecciones orales (incluyendo herpes simple, herpes oral e infecciones de los dientes), infecciones del tracto reproductivo (incluyendo Infección micótica vulvovaginal), infecciones del tracto urinario (incluyendo pielonefritis), infecciones micóticas, infecciones articulares.
	Poco común	Infecciones oportunistas y tuberculosis (incluyendo coccidioidomycosis, histoplasmosis e infección por micobacterium avium complex), infecciones neurológicas (incluyendo meningitis viral), infecciones oculares e infecciones bacterianas.
Neoplasias benignas, malignas y no específicas (Incluyendo quistes y pólipos)*	Común	Neoplasia benigna, cáncer de piel excluyendo melanoma (incluyendo carcinoma de células basales y carcinoma de células escamosas).
	Poco común	Linfoma**, neoplasia de órganos sólidos (incluyendo cáncer de mama, neoplasia de pulmón y neoplasia de tiroides), melanoma**.
Trastornos de la sangre y del	Muy común	Leucopenia (incluyendo neutropenia y agranulocitosis), anemia.

Sistema/órgano	Frecuencia	Reacción adversa
sistema linfático*	Común	Trombocitopenia, leucocitosis.
	Poco común	Púrpura trombocitopénica idiopática.
	Raro	Pancitopenia.
Trastornos del sistema inmune*	Común	Hipersensibilidad, alergias (incluyendo alergia estacional).
Trastornos del metabolismo y nutrición	Muy común	Incremento de los lípidos.
	Común	Hipopotasemia, elevación del ácido úrico, sodio sanguíneo anormal, hipocalcemia, hiperglucemia, hipofosfatemia, deshidratación.
Trastornos psiquiátricos	Común	Alteraciones del humor (incluyendo depresión), ansiedad, insomnio.
Trastornos del sistema nervioso*	Muy común	Cefalea.
	Común	Parestesias (incluyendo hipoestesia), migraña, compresión de la raíz nerviosa.
	Poco común	Tremor, neuropatía.
	Raro	Esclerosis múltiple.
Trastornos oculares	Común	Alteraciones visuales, conjuntivitis, blefaritis, edema ocular.
	Poco común	Diplopía.
Trastornos del oído y del laberinto	Común	Vértigo.
	Poco común	Sordera, tinnitus.
Trastornos cardiacos*	Común	Taquicardia.
	Poco común	Arritmias, insuficiencia cardiaca congestiva.
	Raro	Paro cardíaco.
Trastornos vasculares	Común	Hipertensión, rubor, hematoma.
	Poco común	Oclusión arteria vascular, tromboflebitis, aneurisma aórtico.
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino*	Común	Tos, asma, disnea.
	Poco común	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis.
Trastornos gastrointestinales	Muy común	Dolor abdominal, náuseas y vómitos.
	Común	Hemorragia gastrointestinal, dispepsia, enfermedad por reflujo gastroesofágico, síndrome de Sicca.

Sistema/órgano	Frecuencia	Reacción adversa
	Poco común	Pancreatitis, disfagia, edema facial.
Trastornos hepatobiliares*	Muy común	Elevación de las enzimas hepáticas.
	Poco común	Colecistitis y colelitiasis, bilirrubina elevada, esteatosis hepática.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy común	Erupción (incluyendo erupción exfoliativa).
	Común	Prurito, urticaria, sufusión hemorrágica (incluyendo púrpura), dermatitis (incluyendo eczema), onicoclasia, hiperhidrosis.
	Poco común	Sudoración nocturna, cicatrices.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Muy común	Dolor musculoesquelético.
	Común	Espasmos musculares (incluyendo incremento de creatina fosfoquinasa en sangre).
	Poco común	Rabdomiólisis, lupus eritematoso sistémico.
Trastornos renales urinarios	Común	Hematuria, insuficiencia renal.
	Poco común	Nocturia.
Trastornos del sistema reproductivo y de las mamas	Poco común	Disfunción eréctil.
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración*	Muy común	Reacción en el sitio de la inyección (incluyendo eritema en el sitio de la inyección).
	Común	Dolor en el pecho, edema.
	Poco común	Inflamación.
Investigaciones	Común	Trastornos de la coagulación y hemorragias (incluyendo prolongación en el tiempo parcial de tromboplastina activada), pruebas positivas de autoanticuerpos (incluyendo el anticuerpo del ADN de doble cadena), elevación de lactato deshidrogenasa en sangre.
Lesiones, envenenamiento y complicaciones del procedimiento	Común	Alteraciones de la cicatrización.

Sistema/órgano	Frecuencia	Reacción adversa
----------------	------------	------------------

* Para información adicional ver Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones Especiales de Uso y Reacciones Adversas.

** Incluye estudios de extensión de etiqueta abierta.

Población pediátrica: En general, las reacciones adversas en los pacientes pediátricos fueron similares en frecuencia y tipo a las observadas en los pacientes adultos.

Reacciones en el sitio de la inyección: En los ensayos pivotaes controlados en adultos y niños, 13.6% tratados con adalimumab presentaron reacciones en el sitio de la inyección (eritema y/o prurito, hemorragia, dolor o inflamación) en comparación con 7.6% de los pacientes que recibieron el tratamiento control. La mayoría de estas reacciones en el sitio de la inyección se describieron como leves y generalmente no necesitaron la discontinuación del fármaco.

Infecciones: En los ensayos pivotaes controlados en adultos y niños, la tasa de infección fue de 1.52 por paciente-año en los pacientes tratados con adalimumab y 1.45 por paciente-año en los pacientes tratados con el control. La incidencia de infecciones serias fue de 0.04 por paciente-año en los pacientes tratados con adalimumab y 0.03 por paciente-año en los pacientes tratados con el control. Las infecciones consistieron principalmente de nasofaringitis, infecciones del tracto respiratorio superior y sinusitis. La mayoría de los pacientes continuó el tratamiento con adalimumab después que se resolviera la infección.

En los estudios abiertos y controlados con adalimumab en adultos y niños, se reportaron infecciones serias (incluyendo infecciones fatales que ocurrieron raramente) que incluyen reportes de tuberculosis (incluyendo el área miliar y extrapulmonar) e infecciones oportunistas invasivas (p. ej., histoplasmosis diseminada, neumonía por *Pneumocystis carinii*, aspergilosis y listeriosis).

Neoplasias y trastornos linfoproliferativos: No se observaron neoplasias en 203 pacientes entre 2 y 17 años de edad con una exposición de 605.3 pacientes-año durante ensayos con adalimumab realizado en pacientes con artritis idiopática juvenil.

Además, no se observaron neoplasias en 192 pacientes pediátricos con una exposición de 258.9 pacientes-año durante un ensayo con adalimumab realizado en pacientes con enfermedad de crohn.

Durante las partes controladas de los ensayos pivotaes con adalimumab en adultos, con una duración de 12 semanas como mínimo, en pacientes con artritis reumatoide activa, moderada a severa, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, enfermedad de crohn, colitis ulcerativa y psoriasis, se observaron neoplasias distintas de linfoma y

cáncer de piel del tipo no melanoma, en una tasa (intervalo de confianza (IC) del 95%) de 6.0 (3.7, 9.8) por 1,000 pacientes-año entre 4,622 pacientes tratados con adalimumab versus una tasa de 5.1 (2.4, 10.7) por 1,000 paciente-año entre 2,828 pacientes tratados con el control (la mediana de la duración del tratamiento fue de 5.1 meses para los pacientes tratados con adalimumab y de 4.0 meses para los pacientes tratados con control).

La tasa (intervalo de confianza del 95%) de cáncer de piel del tipo no melanoma fue de 9.7 (6.6, 14.3) por 1,000 paciente-año entre los pacientes tratados con adalimumab y 5.1 (2.4, 10.7) por 1,000 paciente-año entre los pacientes tratados con el control. De estos tipos de cáncer de piel, el carcinoma de células escamosas ocurrió a una tasa (intervalo de confianza de 95%) de 2.6 (1.2, 5.5) por 1,000 paciente-año entre los pacientes tratados con adalimumab y de 0.7 (0.1, 5.2) por 1,000 paciente-año en los pacientes tratados con el control.

La tasa de linfomas (intervalo de confianza del 95%) fue de 0.7 (0.2, 3.0) por 1,000 paciente-año entre los pacientes tratados con adalimumab y de 1.5 (0.4, 5.9) por 1,000 paciente-año entre los pacientes tratados con el control.

La tasa observada de neoplasias, aparte de linfoma y tipos de cáncer de piel tipo no melanoma, es de aproximadamente 8.8 por 1,000 paciente-año en la porción controlada de los ensayos clínicos y en los estudios de extensión de etiqueta abierta en curso y completados. La tasa observada de cáncer de piel del tipo no melanoma es aproximadamente 10.3 por 1,000 paciente-año y la tasa observada de linfomas es de aproximadamente 1.4 por 1,000 paciente-año. La mediana de la duración de estos estudios es aproximadamente 3.4 años e incluyó 5,727 pacientes quienes recibían adalimumab al menos por 1 año o quienes desarrollaron una neoplasia dentro del año de haber iniciado terapia, representando 24,568 paciente-año de terapia.

Autoanticuerpos: Se obtuvieron muestras séricas de los pacientes para evaluar los autoanticuerpos en distintos puntos de tiempo en los estudios I-V de AR. En estos ensayos adecuados y bien controlados, el 11.9% de los pacientes tratados con adalimumab y el 8.1% de los pacientes tratados con el placebo y con el control activo que tenían títulos de anticuerpos antinucleares basales negativos reportaron título positivo en la semana 24.

Dos de los 3,989 pacientes tratados con adalimumab en todos los estudios AR, AP y EA, desarrollaron signos clínicos indicativos de síndrome similar al lupus de nueva aparición. Los pacientes mejoraron después de la interrupción del tratamiento. Ninguno de los pacientes desarrolló nefritis por lupus ni síntomas sobre el sistema nervioso central. Se desconoce el impacto del tratamiento con adalimumab a largo plazo en el desarrollo de enfermedades autoinmunes.

Psoriasis: Aparición y empeoramiento. Se han reportado casos de psoriasis de nueva aparición, incluyendo psoriasis pustular y psoriasis palmoplantar y casos de empeoramiento de psoriasis preexistente con el uso de bloqueadores del *TNF* incluyendo adalimumab. Muchos de estos pacientes se encontraban recibiendo inmunosupresores concomitantemente (p. ej., MTX, corticosteroides). Algunos de estos pacientes requirieron hospitalización. La mayoría de los pacientes presentaron mejoría de su psoriasis luego de la discontinuación del bloqueador del *TNF*. Algunos pacientes presentaron recurrencia de la psoriasis, cuando fueron reiniciados con un bloqueador del *TNF* diferente. La discontinuación de AMGEVITA debe considerarse para casos severos y en aquellos pacientes que no mejoran o empeoran a pesar de los tratamientos tópicos.

Elevaciones de las enzimas hepáticas: En ensayos controlados de Fase 3 de adalimumab (40 mg SC en semanas alternas) en pacientes con AR y APs con una duración de periodo de duración que oscila de 4 a 104 semanas, las elevaciones de ALT $\geq 3 \times$ LSN (Límite superior del rango normal) ocurrieron en 3.7% de los pacientes tratados con adalimumab y 1.6% de los pacientes tratados con control. Debido a que muchos de los pacientes en estos ensayos también estaban tomando medicamentos que ocasionaban elevaciones de enzimas hepáticas (p. ej., AINEs, MTX) la relación entre adalimumab y las elevaciones de enzimas no está clara.

En ensayos controlados de Fase 3 de adalimumab (Dosis iniciales de 160 mg y 80 mg, u 80 mg y 40 mg de los Días 1 y 15, respectivamente, seguidos por 40 mg en semanas alternas), en pacientes con enfermedad de crohn con una duración del periodo de control que oscila de 4 a 52 semanas, las elevaciones de ALT $\geq 3 \times$ LSN ocurrieron en 0.9% de los pacientes tratados con adalimumab y 0.9% de los pacientes tratados con control.

En ensayos controlados de Fase 3 de adalimumab (dosis iniciales de 160 mg y 80 mg en los Días 1 y 15 respectivamente, seguidos por 40 mg en semanas alternas) en pacientes con colitis ulcerativa con una duración de periodo de control oscilando de 1 a 52 semanas, las elevaciones de ALT $\geq 3 \times$ LSN ocurrieron en 1.5% de pacientes tratados con adalimumab y 1.0% de los pacientes tratados con control.

En ensayos controlados de Fase 3 de adalimumab (dosis inicial de 80 mg, luego de 40 mg en semanas alternas), en pacientes con psoriasis en placa con control, en un periodo de duración de 12 a 24 semanas, las elevaciones de ALT $\geq 3 \times$ LSN ocurrieron en 1.8% de los pacientes tratados adalimumab y 1.8% de los pacientes tratados con control.

En ensayos controlados de Fase 3 de adalimumab (40 mg en semanas alternas) en pacientes con espondilitis anquilosante con un periodo de control de 12 a 24 semanas,

las elevaciones $ALT \geq 3 \times LSN$ ocurrieron en 2.1% de pacientes tratados con adalimumab y 0.8% de pacientes tratados con control.

En el ensayo *JIA*, las pocas elevaciones de transaminasas observadas fueron pequeñas y similares en pacientes expuestos a placebo y a adalimumab y más que nada ocurrieron en combinación con metrotexato.

En el estudio de Fase 3 de adalimumab en pacientes pediátricos con enfermedad de crohn, se evaluó la eficacia y seguridad de dos regímenes de dosis de mantenimiento ajustados al proceso corporal, después de terapia de inducción ajustada al peso corporal por hasta 52 semanas de tratamiento, las elevaciones de $ALT \geq 3 \times LSN$ ocurrieron en 2.6% de los pacientes, de los cuales todos estuvieron expuestos concomitantemente a inmunosupresores en los niveles basales.

A lo largo de todas las indicaciones en los ensayos clínicos los pacientes con el ALT elevado fueron asintomáticas y en la mayoría de casos las elevaciones fueron transitorias y se resolvieron con el tratamiento continuado. Sin embargo, ha habido muy raros informes postmercado de reacciones hepáticas severas incluyendo insuficiencia hepática en pacientes que recibieron bloqueadores del *TNF*, incluyendo adalimumab. La relación causal del tratamiento de adalimumab sigue siendo poco clara.

Tratamiento concomitante con azatioprina/6-mercaptopurina: En estudios realizados en adultos con enfermedad de crohn, se observaron mayores incidencias de eventos adversos relacionados a infecciones malignas y serias con la combinación de adalimumab y azatioprina/6-mercaptopurina, comparado con los tratados solo con adalimumab.

Reacciones adversas adicionales por vigilancia postcomercialización o ensayos clínicos de Fase IV: Se reportaron eventos adversos durante el uso de adalimumab después de la aprobación. Debido a que estos eventos fueron reportados voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar con confiabilidad su frecuencia o establecer la relación causal a la exposición de adalimumab.

Tabla 2. Reacciones adversas adicionales de la vigilancia postcomercialización o de ensayos clínicos de Fase IV

Sistema/órgano	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Diverticulitis.
Neoplasias benignas, malignas e inespecíficas	Linfoma de células T hepatoesplénicas, leucemia, carcinoma de células de merkel

Sistema/órgano	Reacción adversa
(incluidos quistes y pólipos)*	(carcinoma neuroendocrino de la piel).
Trastornos del sistema inmune*	Anafilaxia, sarcoidosis.
Trastornos del sistema nervioso*	Trastornos desmielinizantes (por ejemplo, neuritis óptica, síndrome de Guillain-Barré), accidente cerebrovascular.
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Embolismo pulmonar, efusión pleural, fibrosis pulmonar.
Trastornos gastrointestinales*	Perforación intestinal.
Trastornos hepatobiliares*	Reactivación de la hepatitis B, insuficiencia hepática.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Vasculitis cutánea, síndrome de Steven Johnson, angioedema, aparición o empeoramiento de la psoriasis (incluyendo la psoriasis pustular palmoplantar), eritema multiforme, alopecia.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Síndrome similar al lupus.
Trastornos cardíacos	Infarto al miocardio.
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Fiebre.

* Información adicional se encuentra en Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones Especiales de Uso y Reacciones Adversas.

Interacciones:

Cuando se administró adalimumab a 21 pacientes con AR con terapia estable con MTX, no hubo cambios estadísticamente significativos en los perfiles de concentración sérica del MTX. Por el contrario, luego de una dosificación individual y múltiple, el MTX disminuyó las depuraciones aparentes del adalimumab en un 29% y 44%,

respectivamente. Los datos no sugieren la necesidad de ajustar la dosis de adalimumab ni de MTX.

No se han evaluado las interacciones entre adalimumab y otros fármacos aparte de MTX en estudios farmacocinéticos formales. En los ensayos clínicos, no se observaron interacciones cuando se suministró adalimumab con FARMES de uso frecuente (sulfasalazina, hidrocloroquina, leflunomida y oro parenteral), glucocorticoides, salicilatos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos o analgésicos.

Interacción con exámenes de laboratorio/pruebas de detección de drogas: no existe interferencia conocida de adalimumab con exámenes de laboratorio.

Dosificación y Grupo Etario:

Adultos:

Artritis reumatoide, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante: La dosis recomendada de Amgevita para pacientes adultos con artritis reumatoide, artritis psoriásica o espondilitis anquilosante es de 40 mg administrados en semanas alternas, en dosis única y por vía subcutánea (SC). Pueden continuarse durante el tratamiento con Amgevita, el Metotrexato (MTX), glucocorticoides, salicilatos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, analgésicos y otros (FARMES). En artritis reumatoide algunos pacientes que no toman simultáneamente MTX pueden obtener beneficio adicional al aumentar la frecuencia de la dosificación de Amgevita a 40 mg cada semana.

Enfermedad de crohn: El régimen de dosificación recomendado de Amgevita para pacientes adultos con enfermedad de crohn inicia con 160 mg en el Día 1 (administrados como 4 inyecciones de 40 mg en un día o como dos inyecciones de 40 mg al día por dos días consecutivos), seguido por 80 mg dos semanas más tarde (Día 15). Otras dos semanas más tarde (Día 29) comenzar con una dosis de mantenimiento de 40 mg administrada en semanas alternas. Se pueden continuar los tratamientos con aminosalicilatos, corticosteroides y/o agentes inmunomoduladores (p. ej., 6-mercaptopurina y azatioprina) durante el tratamiento con AMGEVITA. Algunos pacientes que experimenten disminución en su respuesta se pueden beneficiar de un aumento en la frecuencia de la dosificación de Amgevita a 40 mg cada semana. Algunos pacientes que no hayan respondido a la semana 4 se pueden beneficiar de una terapia de mantenimiento continuo hasta la semana 12. La terapia continuada debe ser reconsiderada cuidadosamente en un paciente que no haya respondido dentro de este periodo de tiempo. Durante el tratamiento de mantenimiento, los corticosteroides pueden ser disminuidos gradualmente de acuerdo con las guías de la práctica clínica.

Colitis ulcerativa: El régimen de dosificación de inducción recomendado de Amgevita para pacientes adultos con colitis ulcerativa moderada a severa es de 160 mg en las

Semana 0 (la dosis puede administrarse como cuatro inyecciones en un día o como dos inyecciones al día por dos días consecutivos) y 80 mg en la Semana 2. Después del tratamiento de inducción la dosis recomendada es de 40 mg en semanas alternas, vía inyección subcutánea. Se pueden continuar los tratamientos con aminosalicilatos, corticosteroides y/o agentes inmunomoduladores (p. ej., 6-mercaptopurina y azatioprina) durante el tratamiento con Amgevita. Durante el tratamiento de mantenimiento, los corticosteroides pueden ser disminuidos gradualmente de acuerdo con las guías de la práctica clínica. Algunos pacientes que experimenten disminución en su respuesta se pueden beneficiar de un aumento en la frecuencia de la dosificación de Amgevita a 40 mg cada semana. Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica se alcanza usualmente dentro de las semanas 2 a 8 de tratamiento. Adalimumab debe continuarse solamente en los pacientes que han presentado respuesta durante las primeras 8 semanas de terapia.

Psoriasis en placa: La dosis recomendada de Amgevita para pacientes adultos con psoriasis en placa es una dosis inicial de 80 mg, seguidos por 40 mg, administrados en semanas alternas, comenzando una semana después de la dosis inicial.

Pediatría:

Artritis idiopática juvenil poliarticular: La dosis de adalimumab recomendada por la FDA para pacientes de 4 a 17 años de edad con artritis idiopática juvenil poliarticular se basa en el peso, como se muestra a continuación. Metotrexato, glucocorticoides, salicilatos, AINEs o analgésicos pueden continuarse durante el tratamiento con Amgevita.

Pacientes pediátricos (4 a 17 años)	Dosis
15 kg (33 lbs) a menor a 30 kg (66 lbs)	20 mg en semanas alternas
Mayor o igual a 30 kg (66 lbs)	40 mg en semanas alternas

Adalimumab no se ha estudiado en niños menores de 2 años que padecen artritis idiopática juvenil poliarticular.

Enfermedad de crohn en pediatría:

Pacientes con enfermedad de crohn severamente activa y peso corporal menor a 40 kg: La dosis inicial (Día 1) es de 80 mg (dos inyecciones de 40 mg en el Día 1), seguidas de 40 mg dos semanas después (Día 15). Dos semanas después (Día 29) comenzar una dosis de mantenimiento de 20 mg en semanas alternas.

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.

3.1.3.20. GAMMARAAS 5%

Expediente : 19963035
Radicado : 2015125804
Fecha : 31/03/2016
Interesado : Laboratorios Delta S.A.
Fabricante : Shanghai Raas Blood Products, LTD.

Composición: Cada vial de 100mL contiene 5 g de inmunoglobulina humana virus inactivada

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Terapia de reemplazo: inmunodeficiencia primaria humoral inmunodeficiencia secundaria trasplante alogénico de médula ósea - inmunomodulación púrpura trombocitopénica idiopática síndrome de guillan barré Enfermedad de Kawasaki

Contraindicaciones: Personas que tienen una respuesta sistémica anafiláctica o severa a la inmunoglobulina o tienen antecedentes de otras reacciones alérgicas severas. Personas con deficiencia selectiva de IgG que tienen anticuerpos anti IgG

Precauciones y advertencias:

- * Debe administrarse solo por vía Intravenosa
- * Si se requiere dilución, debe diluirse con inyección de Dextrosa al 5% , sin embargo se debe tener cuidado en pacientes diabéticos.
- * El producto no debe utilizarse si la dilución parece turbia o contiene algún sedimento o material extraño, o hay alguna grieta en la botella o el producto ya esta vencido.
- * El frasco aspirado debe usarse para una sola infusión y no debe usarse para otra infusión o para otros pacientes.
- * Se debe tener precaución con el desorden severo álcali metabólico.
- * Se debe tener precaución en mujeres embarazadas o las mujeres o que probablemente van a quedar embarazadas. Si se requiere la administración el curso de la administración debe ser estrictamente monitoreado por un medico.

Reacciones adversas:

En general la incidencia de reacciones adversas es rara. Los síntomas reportados incluyen dolor de cabeza, palpitación y náuseas. Estas reacciones a menudo se relacionan con la tasa de infusión y las diferencias individuales. Las reacciones a menudo son leves y ocurren una hora después de la infusión, de modo que se recomienda se monitoreen periódicamente las condiciones generales y signos vitales del paciente durante el curso de la infusión; la infusión debe reducirse o suspenderse si es necesario. Los pacientes por lo general pueden recuperarse por sí mismos sin tratamientos específicos. Pocos pacientes pueden tener las reacciones adversas indicadas después de la infusión y por lo general también pueden recuperarse por sí mismos en 24 horas.

Interacciones: Se debe administrar por vía intravenosa separada, no debe administrarse con otros medicamentos

Dosificación y grupo etario:

La dosis de Gamaraas debe ser prescrita por el médico. La dosis recomendada es:

- Inmunodeficiencia primaria: primera dosis 400mg/Kg (peso corporal) , dosis de mantenimiento : 200 – 400 mg/Kg (peso corporal, el intervalo de tiempo de la administración depende de la condición del paciente y el nivel de IgG sérico, se recomienda una vez al mes)
- Púrpura trombocitopenia idiopática (ITP): 400mg /Kg (peso corporal) como una sola infusión, el intervalo de tiempo de la administración depende de la condición del paciente y el recuento plaquetario, se recomienda una vez por semana.
- Infecciones Severas: 200 – 400 mg / Kg (peso corporal) / día por 2 a 3 días
- Síndrome de Kawasaki: en 10 días del curso del síndrome de Kawasaki, 2.0 g/Kg (peso corporal) que se pueden administrar como una sola infusión.

Vía de administración: IV - Intravenosa

Condición de venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016001852 generado por concepto emitido mediante Acta No. 27 de 2015, numeral 3.1.3.3., 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, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto requiere de mayor estudio.

3.1.4. NUEVA ASOCIACIÓN

3.1.4.1. GLYXAMBI®

Expediente : 20108712
 Radicado : 2016056152 / 2016070708
 Fecha : 28/04/2016
 Interesado : Boehringer Ingelheim S.A.
 Fabricante : Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG.

Composición: Cada tableta contiene:

25 mg de empagliflozina/5 mg de linagliptina
 10 mg de empagliflozina/5 mg de linagliptina

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas

Indicaciones: Glyxambi® está indicado como tratamiento complementario de un régimen de dieta y ejercicio físico para mejorar el control glucémico en los adultos con diabetes mellitus tipo 2.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la empagliflozina o a la linagliptina o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Glyxambi® no debe ser utilizado en pacientes con diabetes mellitus tipo 1.

Cetoacidosis diabética:

Se han informado casos de cetoacidosis diabética (CAD), una enfermedad seria y mortal que requiere hospitalización urgente, en pacientes tratados con empagliflozina, incluso casos de muerte. 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 (250 mg/dL).

El riesgo de cetoacidosis diabética debe tenerse en cuenta en caso de síntomas no específicos 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. Ante la sospecha de cetoacidosis, se debe interrumpir el tratamiento con Glyxambi[®], evaluar al paciente e iniciar tratamiento de inmediato.

Entre los pacientes con un mayor riesgo de presentar cetoacidosis al tomar Glyxambi[®] se encuentran aquellos cuya dieta es muy baja en carbohidratos (dado que la combinación podría aumentar más la producción de cuerpos cetónicos), aquellos que presentan una enfermedad aguda, trastornos del páncreas indicadores de deficiencia de insulina (p. ej., diabetes tipo 1, antecedentes de pancreatitis o cirugía pancreática), reducción de la dosis de insulina (incluso falla de la bomba de insulina), alcoholismo, deshidratación grave y quienes ya tienen antecedentes de cetoacidosis. Debe tenerse precaución al usar Glyxambi[®] en esos pacientes, al igual que al reducir la dosis de insulina. En el caso de los pacientes que reciben tratamiento con Glyxambi[®] se debe considerar el monitoreo de la presencia de cetoacidosis y la interrupción temporal del tratamiento con Glyxambi[®] en las situaciones clínicas que suelen predisponer a la cetoacidosis (p. ej., ayuno prolongado debido a una enfermedad aguda o a una cirugía).

Hipoglucemia:

En estudios clínicos de linagliptina o empagliflozina administrada como parte de un tratamiento combinado junto con agentes que no tienen como efecto conocido la hipoglucemia (por ej. metformina, tiazolidinedionas), las tasas de hipoglucemia informadas con linagliptina o empagliflozina fueron similares a las observadas en los pacientes que recibieron placebo.

Se recomienda precaución cuando Glyxambi[®] se utiliza en combinación con una sulfonilurea o con insulina. Puede considerarse una reducción de la dosis de la sulfonilurea o de la insulina.

Pancreatitis:

Han habido informes poscomercialización de cuadros de pancreatitis aguda en pacientes que tomaban linagliptina. Ante la sospecha de una posible pancreatitis debe suspenderse la administración de Glyxambi[®].

Uso en pacientes con insuficiencia renal:

El uso de Glyxambi[®] no está recomendado en pacientes con un cuadro persistente de TFG $< 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$.

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 el

tratamiento con Glyxambi® y también a intervalos periódicos durante el tratamiento, es decir, como mínimo una vez al año.

Uso en pacientes con riesgo de depleción de volumen:

Con base en el mecanismo de acción de los inhibidores de la 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 o más.

En el caso de patologías que pueden conducir a una pérdida de líquidos (p. ej., enfermedad gastrointestinal), se recomienda un monitoreo cuidadoso del estado del 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 Glyxambi® hasta que se corrija la pérdida de líquidos.

Infecciones de las vías urinarias:

La frecuencia general de infección de las vías urinarias informada como evento adverso fue similar en los pacientes tratados con empagliflozina 25 mg y placebo, y más alta en los pacientes tratados con empagliflozina 10 mg. El evento de infección de las vías urinarias complicada (p. ej., pielonefritis o urosepsis) se produjo con una frecuencia similar en los pacientes tratados con empagliflozina en comparación con aquellos tratados con placebo. Sin embargo, debe considerarse la interrupción temporal del tratamiento con Glyxambi® 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 riesgo incrementado de depleción de volumen; por lo tanto, Glyxambi® debe prescribirse con precaución en estos pacientes. La experiencia terapéutica en pacientes de 85 años de edad o más es limitada. No se recomienda el inicio de un tratamiento con Glyxambi® en esta población.

Reacciones adversas:

Un total de 2173 pacientes con diabetes tipo 2 fueron tratados en el marco de estudios clínicos para evaluar la seguridad de Glyxambi, de los cuales 1005 fueron tratados con

Glyxambi. En los estudios clínicos, los pacientes recibieron tratamiento durante un período máximo de 24 o 52 semanas.

La reacción adversa al fármaco producida con mayor frecuencia fue la infección de las vías urinarias.

En general, el perfil de seguridad de Glyxambifue comparable a los perfiles de seguridad de los componentes individuales (empagliflozina y linagliptina).

Los efectos secundarios que se presentan en la Tabla 1 listados por clasificación por sistema y órgano están basados en los perfiles de seguridad de la monoterapia de empagliflozina y linagliptina, y también se informaron en estudios clínicos realizados con Glyxambi y en la vigilancia posterior a su comercialización. No se identificaron efectos secundarios adicionales con Glyxambien comparación con los componentes individuales.

Tabla 1 Efectos secundarios informados en pacientes que tomaban empagliflozina o linagliptina como monoterapia

Clasificación por sistema y órgano	Empagliflozina y linagliptina Efecto secundario
Infecciones e infestaciones	Moniliasis vaginal, vulvovaginitis, balanitis y otras infecciones genitales ^{1,2} Infección de las vías urinarias ^{1, 2} Nasofaringitis ³
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad ³ Angioedema ⁴ Urticaria ⁴
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipoglucemia (cuando se usa con una sulfonilurea o con insulina) ² Cetoacidosis ⁵
Trastornos renales y urinarios	Aumento de la micción ^{1,2} Disuria ¹
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos ³
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Rash ⁴ Prurito ¹
Trastornos gastrointestinales	Pancreatitis ³ Ulceración bucal ⁴
Trastornos vasculares	Depleción de volumen ^{1,2}
Trastornos generales y en la zona de administración	Sed ¹
¹ Calculado a partir de la experiencia en relación con la empagliflozina. ² Ver las subsecciones siguientes para obtener información adicional. ³ Calculado a partir de la experiencia en relación con la linagliptina. ⁴ Calculado a partir de la experiencia poscomercialización correspondiente a la linagliptina. ⁵ Calculado a partir de la experiencia poscomercialización correspondiente a la empagliflozina.	

Descripción de los efectos secundarios seleccionados:

Las frecuencias que se indican a continuación se calcularon para los efectos secundarios independientemente de la causalidad.

Hipoglucemia:

En estudios clínicos combinados de Glyxambien pacientes con diabetes tipo 2 y control glucémico inadecuado con tratamiento de base con metformina, la incidencia de eventos confirmados de hipoglucemia fue baja (<1,5%).

Un paciente al que se le administraba Glyxambi experimentó un evento de hipoglucemia grave confirmado (definido por el investigador) en los estudios con control activo- o con placebo- y ninguno requirió asistencia.

Tabla 2 Eventos de hipoglucemia confirmados - Glyxambi 10 mg/5 mg y Glyxambi 25 mg/5 mg

Estudio 1275.1 (Complementario de metformina)					
	Glyxambi [±] 10 mg/5 mg	Glyxambi [±] 25 mg/5 mg	Empagliflozina 10 mg	Empagliflozina 25 mg	Linagliptina 5 mg
Cantidad de pacientes analizados, N (%)	136 (100,0)	137 (100,0)	141 (100,0)	141 (100,0)	132 (100,0)
Pacientes con criterio de valoración, N (%)	3 (2,2)	5 (3,6)	2 (1,4)	5 (3,5)	3 (2,3)
Estudio 1275.1 (sin tratamiento previo)					
	Glyxambi [®] 10 mg/5 mg	Glyxambi [®] 25 mg/5 mg	Empagliflozina 10 mg	Empagliflozina 25 mg	Linagliptina 5 mg
Cantidad de pacientes analizados, N (%)	136 (100,0)	136 (100,0)	135 (100,0)	135 (100,0)	135 (100,0)
Pacientes con criterio de valoración, N (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (3,0)	1 (0,7)	1 (0,7)
Estudio 1275.9 (Complementario de metformina + linagliptina 5 mg)					
	Empagliflozina 10 mg		Empagliflozina 25 mg	Placebo	
Cantidad de pacientes analizados, N (%)	112 (100,0)		110 (100,0)	110 (100,0)	
Pacientes con criterio de valoración, N (%)	0 (0,0)		3 (2,7)	1 (0,9)	
Estudio 1275.10 (Complementario de metformina + empagliflozina)					
	Metformina + empagliflozina 10 mg			Metformina + empagliflozina 25 mg	
	Linagliptina 5 mg	Placebo	Linagliptina 5	Placebo	
Cantidad de pacientes analizados, N (%)	126 (100,0)	128 (100,0)	112 (100,0)	112 (100,0)	
Pacientes con criterio de valoración, N (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (2,7)	

Hipoglucemia con empagliflozina:

La frecuencia de hipoglucemia dependió del tratamiento de base utilizado en los respectivos estudios y fue similar para empagliflozina y para el placebo como monoterapia, como tratamiento complementario de un régimen de metformina y como tratamiento complementario de un régimen de pioglitazona +/- metformina. La frecuencia de pacientes con hipoglucemia fue mayor en los pacientes tratados con empagliflozina en comparación con aquellos tratados con placebo cuando se administró como tratamiento complementario de un régimen de metformina más una sulfonilurea, y como tratamiento complementario de un régimen de insulina +/- metformina y +/- sulfonilurea.

Hipoglucemia grave con empagliflozina (eventos que requieren asistencia):

La frecuencia de pacientes con eventos de hipoglucemia grave fue baja ($< 1\%$) y similar para la empagliflozina y para el placebo como monoterapia, como tratamiento complementario de un régimen de metformina y como tratamiento complementario de un régimen de pioglitazona +/- metformina.

La frecuencia de pacientes con eventos de hipoglucemia grave fue mayor en los pacientes tratados con empagliflozina en comparación con aquellos tratados con placebo cuando se administró como tratamiento complementario de un régimen de metformina más una sulfonilurea, o como tratamiento complementario de un régimen de insulina +/- metformina y +/- sulfonilurea.

Hipoglucemia con linagliptina:

El evento adverso informado con mayor frecuencia en los estudios clínicos con linagliptina fue la hipoglucemia, el cual se observó en el contexto de la combinación triple de linagliptina más metformina más sulfonilurea (22,9% vs. 14,8% en el caso del placebo).

Los eventos de hipoglucemia en los estudios controlados con placebo (10,9%; N = 471) fueron leves (80%; N = 384), moderados (16,6%; N = 78) o graves (1,9%; N = 9).

Infección de las vías urinarias:

En los estudios clínicos realizados con Glyxambi, la frecuencia de eventos adversos de infección de las vías urinarias (Glyxambi25 mg/5 mg: 9,2%; Glyxambi10 mg/5 mg: 8,8%) ha sido comparable a la de los eventos reportados en estudios clínicos con empagliflozina.

En los estudios con empagliflozina, la frecuencia general de eventos adversos de infección de las vías urinarias fue similar en los pacientes tratados con empagliflozina 25 mg y en los tratados con placebo (7,0% y 7,2%), y más alta en los pacientes tratados con empagliflozina 10 mg (8,8%). La intensidad de las infecciones de las vías urinarias observada con este fármaco fue similar a la observada con placebo, con informes de cuadros de intensidad leve, moderada y grave. Los eventos de infecciones urinarias se informaron con mayor frecuencia en relación con la empagliflozina, en comparación con el placebo, en las pacientes de sexo femenino, pero no así en los pacientes de sexo masculino.

Moniliasis vaginal, vulvovaginitis, balanitis y otras infecciones genitales:

En los estudios clínicos realizados con Glyxambi, la frecuencia de eventos adversos de infección genital (Glyxambi25 mg/5 mg: 3,1%; Glyxambi10 mg/5 mg: 3,5%) ha sido comparable a la de los eventos reportados en estudios clínicos con empagliflozina.

En los estudios de empagliflozina, los casos de moniliasis vaginal, vulvovaginitis, balanitis y otras infecciones genitales se informaron con mayor frecuencia con empagliflozina 10 mg (4,0%) y con empagliflozina 25 mg (3,9%) que con placebo (1,0%), y se informaron con una frecuencia mayor con empagliflozina que con el placebo en las pacientes de sexo femenino, diferencia ésta que fue menos pronunciada en los pacientes de sexo masculino. Las infecciones genitales fueron de intensidad leve y moderada, y en ninguno de los casos fueron de intensidad grave.

Aumento de la micción:

En los estudios clínicos realizados con Glyxambi, la frecuencia de eventos adversos de aumento de la micción (Glyxambi25 mg/5 mg: 1,7%; Glyxambi10 mg/5 mg: 0,8%) ha sido comparable a la de los eventos reportados en estudios clínicos con empagliflozina.

Tal como era esperado por su mecanismo de acción, en los estudios clínicos con empagliflozina se observó un aumento de la micción (según lo evaluado por la búsqueda por TP (término preferente), que incluye polaquiuria, poliuria y nicturia) con mayor frecuencia en los pacientes tratados con empagliflozina 10 mg (3,5%) y en aquellos tratados con empagliflozina 25 mg (3,3%) en comparación con aquellos que recibieron placebo (1,4%). El aumento de la micción fue principalmente de intensidad leve o moderada. La frecuencia de la nicturia informada fue comparable entre el placebo y la empagliflozina (< 1%).

Depleción de volumen:

En los estudios clínicos realizados con Glyxambi, la frecuencia de eventos adversos de depleción de volumen (Glyxambi25 mg/5 mg: 0,6%; Glyxambi10 mg/5 mg: 0,5%) en los grupos de tratamiento con Glyxambi ha sido comparable a las frecuencias de los eventos reportados en estudios clínicos con empagliflozina.

En los estudios clínicos de empagliflozina, la frecuencia general de eventos adversos de pacientes con depleción de volumen fue similar a la observada con el placebo (placebo, 0,3%; empagliflozina 10 mg, 0,6%, y empagliflozina 25 mg, 0,4%). El efecto de la empagliflozina sobre la excreción urinaria de la glucosa está asociado con un mecanismo de diuresis osmótica, el cual podría afectar la hidratación en los pacientes de 75 años de edad o más. En los pacientes de ≥ 75 años de edad, la frecuencia de pacientes con eventos de depleción de volumen fue similar para empagliflozina 10 mg (2,3%) en comparación con el placebo (2,1%), pero resultó incrementada en el caso de empagliflozina 25 mg (4,3%).

Interacciones:

No se han observado interacciones entre los dos componentes de esta combinación a dosis fija en los estudios clínicos realizados.

No se han llevado a cabo estudios de interacción medicamentosa con Glyxambi y otros medicamentos; sin embargo, estos estudios se han realizado con los principios activos en forma individual.

No se observaron interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas cuando la empagliflozina o la linagliptina se coadministró junto con otros medicamentos de uso común. Sobre la base de los estudios de farmacocinética, no se recomienda ningún ajuste de la dosis de GLYXAMBI cuando este medicamento se coadministra con medicamentos comúnmente prescritos, con excepción de los mencionados a continuación.

Insulina y sulfonilureas:

La insulina y las sulfonilureas pueden aumentar el riesgo de hipoglucemia. Por lo tanto, puede suceder que se requiera una dosis menor de insulina o sulfonilureas para reducir el riesgo de hipoglucemia cuando se usa en combinación con Glyxambi.

Diuréticos:

El efecto de la empagliflozina puede sumarse al efecto diurético de los diuréticos tiazídicos y los diuréticos del asa, y puede incrementar el riesgo de deshidratación e hipotensión.

Inhibidores e inductores de la UGT:

La empagliflozina es metabolizada principalmente a través de las uridina 5'-difosfoglucuronosiltransferasas (UGT); sin embargo, no es de esperar un efecto clínicamente relevante de los inhibidores de la UGT sobre la empagliflozina.

No se ha estudiado el efecto de inducción de la UGT sobre la empagliflozina. Debe evitarse la administración concomitante de inductores conocidos de las enzimas UGT debido al riesgo de que disminuya la eficacia de la empagliflozina.

Inductores de P-gp o isoenzimas CYP3A4:

La coadministración de rifampicina disminuyó la exposición de la linagliptina en un 40%, lo que sugiere que la eficacia de la linagliptina puede reducirse cuando se la administra en combinación con un inductor potente de la glicoproteína P (P-gp) o de la isoenzima

del citocromo P450 (CYP) CYP3A4, especialmente si estos son administrados a largo plazo. La coadministración con otros inductores potentes de la P-gp y la CYP3A4, tales como la carbamazepina, el fenobarbital y la fenitoína no ha sido estudiada.

Dosificación y Grupo Etario:

La dosis inicial recomendada es Glyxambi10 mg/5mg (empagliflozina 10 mg/linagliptina 5 mg) una vez al día. En los pacientes que toleran un régimen de Glyxambi10 mg/5 mg una vez al día y requieren un control glucémico adicional, la dosis puede incrementarse a Glyxambi25 mg/5mg (empagliflozina 25 mg/linagliptina 5 mg) una vez al día. Glyxambi puede tomarse con las comidas o alejado de ellas, en cualquier momento del día.

Pacientes con insuficiencia renal:

El uso de GLYXAMBI no está recomendado en pacientes con valores persistentes de TFGe (Tasa de Filtración Glomerular estimada) $< 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$.

No se requiere ningún ajuste de dosis para los pacientes con TFGe $\geq 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$.

Pacientes con insuficiencia hepática:

No se recomienda ningún ajuste de dosis para los pacientes con insuficiencia hepática.

Pacientes de edad avanzada:

No se recomienda ningún ajuste de la posología en función de la edad. La experiencia terapéutica en pacientes de 85 años de edad o más es limitada. No se recomienda el inicio de un tratamiento con Glyxambien esta población.

Población pediátrica:

La seguridad y eficacia de Glyxambien niños menores de 18 años de edad no ha sido establecida. No se recomienda el uso de Glyxambien pacientes menores de 18 años de edad.

Tratamiento combinado:

Cuando Glyxambi se usa en combinación con una sulfonilurea o con insulina, puede considerarse el uso de una dosis menor de la sulfonilurea o de la insulina para reducir el riesgo de que se produzca un cuadro de hipoglucemia.

Dosis omitidas:

Si el paciente omite una dosis, deberá tomarla tan pronto como lo recuerde. No se debe duplicar la dosis el mismo 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 asociación
- Inserto Número 20160111
- Información para prescribir Número 0285-03 de 11/01/2016

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

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 25 mg de empagliflozina / 5 mg de linagliptina
Cada tableta recubierta contiene 10 mg de empagliflozina / 5 mg de linagliptina

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas

Indicaciones: Glyxambi® está indicado como tratamiento complementario de un régimen de dieta y ejercicio físico para mejorar el control glucémico en los adultos con diabetes mellitus tipo 2 que requieren empagliflozina y linagliptina y que no han respondido a metformina.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la empagliflozina o a la linagliptina o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Glyxambi® no debe ser utilizado en pacientes con diabetes mellitus tipo 1.

Cetoacidosis diabética:

Se han informado casos de cetoacidosis diabética (CAD), una enfermedad seria y mortal que requiere hospitalización urgente, en pacientes tratados con empagliflozina, incluso casos de muerte. 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 (250 mg/dL).

Uso en pacientes con insuficiencia renal:

El uso de Glyxambi® no está recomendado en pacientes con un cuadro persistente de TFGe < 45 ml/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 el tratamiento con Glyxambi® y también a intervalos periódicos durante el tratamiento, es decir, como mínimo una vez al año.

Uso en pacientes con riesgo de depleción de volumen:

Con base en el mecanismo de acción de los inhibidores de la 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 o más.

En el caso de patologías que pueden conducir a una pérdida de líquidos (p. ej., enfermedad gastrointestinal), se recomienda un monitoreo cuidadoso del estado del 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 Glyxambi® hasta que se corrija la pérdida de líquidos.

Infecciones de las vías urinarias:

La frecuencia general de infección de las vías urinarias informada como evento adverso fue similar en los pacientes tratados con empagliflozina 25 mg y placebo, y más alta en los pacientes tratados con empagliflozina 10 mg. El evento de infección de las vías urinarias complicada (p. ej., pielonefritis o urosepsis) se produjo con una frecuencia similar en los pacientes tratados con empagliflozina en comparación con aquellos tratados con placebo. Sin embargo, debe considerarse la interrupción temporal del tratamiento con Glyxambi® 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 riesgo incrementado de depleción de volumen; por lo tanto, Glyxambi® debe prescribirse con precaución en estos pacientes. La experiencia terapéutica en pacientes de 85 años de edad o más es limitada. No se recomienda el inicio de un tratamiento con Glyxambi® en esta población.

Reacciones adversas:

Un total de 2173 pacientes con diabetes tipo 2 fueron tratados en el marco de estudios clínicos para evaluar la seguridad de Glyxambi, de los cuales 1005 fueron tratados con Glyxambi. En los estudios clínicos, los pacientes recibieron tratamiento durante un período máximo de 24 o 52 semanas.

La reacción adversa al fármaco producida con mayor frecuencia fue la infección de las vías urinarias.

En general, el perfil de seguridad de Glyxambi fue comparable a los perfiles de seguridad de los componentes individuales (empagliflozina y linagliptina).

Los efectos secundarios que se presentan en la Tabla 1 listados por clasificación por sistema y órgano están basados en los perfiles de seguridad de la monoterapia de empagliflozina y linagliptina, y también se informaron en estudios clínicos realizados con Glyxambi y en la vigilancia posterior a su comercialización. No se identificaron efectos secundarios adicionales con Glyxambi en comparación con los componentes individuales.

Tabla 1 Efectos secundarios informados en pacientes que tomaban empagliflozina o linagliptina como monoterapia

	<u>Empagliflozina y linagliptina</u>
<u>Clasificación por sistema y órgano</u>	<u>Efecto secundario</u>
Infecciones e infestaciones	Moniliasis vaginal, vulvovaginitis, balanitis y otras infecciones genitales ^{1,2} Infección de las vías urinarias ^{1, 2} Nasofaringitis ³
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad ³ Angioedema ⁴ Urticaria ⁴
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipoglucemia (cuando se usa con una sulfonilurea o con insulina) ² Cetoacidosis ⁵
Trastornos renales y urinarios	Aumento de la micción ^{1,2} Disuria ¹
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos ³
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Rash ⁴ Prurito ¹
Trastornos gastrointestinales	Pancreatitis ³ Ulceración bucal ⁴
Trastornos vasculares	Depleción de volumen ^{1,2}
Trastornos generales y en la zona de administración	Sed ¹
¹ Calculado a partir de la experiencia en relación con la empagliflozina. ² Ver las subsecciones siguientes para obtener información adicional. ³ Calculado a partir de la experiencia en relación con la linagliptina. ⁴ Calculado a partir de la experiencia poscomercialización correspondiente a la linagliptina. ⁵ Calculado a partir de la experiencia poscomercialización correspondiente a la empagliflozina.	

Descripción de los efectos secundarios seleccionados:

Las frecuencias que se indican a continuación se calcularon para los efectos secundarios independientemente de la causalidad.

Hipoglucemia:

En estudios clínicos combinados de Glyxambien pacientes con diabetes tipo 2 y control glucémico inadecuado con tratamiento de base con metformina, la incidencia de eventos confirmados de hipoglucemia fue baja (<1,5%).

Un paciente al que se le administraba Glyxambi experimentó un evento de hipoglucemia grave confirmado (definido por el investigador) en los estudios con control activo- o con placebo- y ninguno requirió asistencia.

Tabla 2 Eventos de hipoglucemia confirmados - Glyxambi 10 mg/5 mg y Glyxambi 25 mg/5 mg

	Estudio 1275.1 (Complementario de metformina)				
	<u>Glyxambi</u> [®] 10 mg/5 mg	<u>Glyxambi</u> [®] 25 mg/5 mg	Empagliflozina 10 mg	Empagliflozina 25 mg	Linagliptina 5 mg
Cantidad de pacientes analizados, N (%)	136 (100,0)	137 (100,0)	141 (100,0)	141 (100,0)	132 (100,0)
Pacientes con criterio de valoración, N (%)	3 (2,2)	5 (3,6)	2 (1,4)	5 (3,5)	3 (2,3)
	Estudio 1275.1 (sin tratamiento previo)				
	<u>Glyxambi</u> [®] 10 mg/5 mg	<u>Glyxambi</u> [®] 25 mg/5 mg	Empagliflozina 10 mg	Empagliflozina 25 mg	Linagliptina 5 mg
Cantidad de pacientes analizados, N (%)	136 (100,0)	136 (100,0)	135 (100,0)	135 (100,0)	135 (100,0)
Pacientes con criterio de valoración, N (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (3,0)	1 (0,7)	1 (0,7)
	Estudio 1275.9 (Complementario de metformina + linagliptina 5 mg)				
	Empagliflozina 10 mg		Empagliflozina 25 mg	Placebo	
Cantidad de pacientes analizados, N (%)	112 (100,0)		110 (100,0)	110 (100,0)	
Pacientes con criterio de valoración, N (%)	0 (0,0)		3 (2,7)	1 (0,9)	
	Estudio 1275.10 (Complementario de metformina + empagliflozina)				
	Metformina + empagliflozina 10 mg		Metformina + empagliflozina 25 mg		
	Linagliptina 5 mg	Placebo	Linagliptina 5	Placebo	
Cantidad de pacientes analizados, N (%)	126 (100,0)	128 (100,0)	112 (100,0)	112 (100,0)	
Pacientes con criterio de valoración, N (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (2,7)	

Hipoglucemia con empagliflozina:

La frecuencia de hipoglucemia dependió del tratamiento de base utilizado en los respectivos estudios y fue similar para empagliflozina y para el placebo como monoterapia, como tratamiento complementario de un régimen de metformina y como tratamiento complementario de un régimen de pioglitazona +/- metformina. La frecuencia de pacientes con hipoglucemia fue mayor en los pacientes tratados con empagliflozina en comparación con aquellos tratados con placebo cuando se administró como tratamiento complementario de un régimen de metformina más una sulfonilurea, y como tratamiento complementario de un régimen de insulina +/- metformina y +/-sulfonilurea.

Hipoglucemia grave con empagliflozina (eventos que requieren asistencia):

La frecuencia de pacientes con eventos de hipoglucemia grave fue baja (< 1%) y similar para la empagliflozina y para el placebo como monoterapia, como tratamiento complementario de un régimen de metformina y como tratamiento complementario de un régimen de pioglitazona +/- metformina.

La frecuencia de pacientes con eventos de hipoglucemia grave fue mayor en los pacientes tratados con empagliflozina en comparación con aquellos tratados con placebo cuando se administró como tratamiento complementario de un régimen de metformina más una sulfonilurea, o como tratamiento complementario de un régimen de insulina +/- metformina y +/- sulfonilurea.

Hipoglucemia con linagliptina:

El evento adverso informado con mayor frecuencia en los estudios clínicos con linagliptina fue la hipoglucemia, el cual se observó en el contexto de la combinación triple de linagliptina más metformina más sulfonilurea (22,9% vs. 14,8% en el caso del placebo).

Los eventos de hipoglucemia en los estudios controlados con placebo (10,9%; N = 471) fueron leves (80%; N = 384), moderados (16,6%; N = 78) o graves (1,9%; N = 9).

Infección de las vías urinarias:

En los estudios clínicos realizados con Glyxambi, la frecuencia de eventos adversos de infección de las vías urinarias (Glyxambi25 mg/5 mg: 9,2%; Glyxambi10 mg/5 mg: 8,8%) ha sido comparable a la de los eventos reportados en estudios clínicos con empagliflozina.

En los estudios con empagliflozina, la frecuencia general de eventos adversos de infección de las vías urinarias fue similar en los pacientes tratados con empagliflozina 25 mg y en los tratados con placebo (7,0% y 7,2%), y más alta en los pacientes tratados con empagliflozina 10 mg (8,8%). La intensidad de las infecciones de las vías urinarias observada con este fármaco fue similar a la observada con placebo, con informes de cuadros de intensidad leve, moderada y grave. Los eventos de infecciones urinarias se informaron con mayor frecuencia en relación con la empagliflozina, en comparación con el placebo, en las pacientes de sexo femenino, pero no así en los pacientes de sexo masculino.

Moniliasis vaginal, vulvovaginitis, balanitis y otras infecciones genitales:

En los estudios clínicos realizados con Glyxambi, la frecuencia de eventos adversos de infección genital (Glyxambi25 mg/5 mg: 3,1%; Glyxambi10 mg/5 mg: 3,5%) ha sido comparable a la de los eventos reportados en estudios clínicos con empagliflozina.

En los estudios de empagliflozina, los casos de moniliasis vaginal, vulvovaginitis, balanitis y otras infecciones genitales se informaron con mayor frecuencia con empagliflozina 10 mg (4,0%) y con empagliflozina 25 mg (3,9%) que con placebo (1,0%), y se informaron con una frecuencia mayor con empagliflozina que con el placebo en las pacientes de sexo femenino, diferencia ésta que fue menos pronunciada en los pacientes de sexo masculino. Las infecciones genitales fueron de intensidad leve y moderada, y en ninguno de los casos fueron de intensidad grave.

Aumento de la micción:

En los estudios clínicos realizados con Glyxambi, la frecuencia de eventos adversos de aumento de la micción (Glyxambi25 mg/5 mg: 1,7%; Glyxambi10 mg/5 mg: 0,8%) ha sido comparable a la de los eventos reportados en estudios clínicos con empagliflozina.

Tal como era esperado por su mecanismo de acción, en los estudios clínicos con empagliflozina se observó un aumento de la micción (según lo evaluado por la búsqueda por TP (término preferente), que incluye polaquiuria, poliuria y nicturia) con mayor frecuencia en los pacientes tratados con empagliflozina 10 mg (3,5%) y en aquellos tratados con empagliflozina 25 mg (3,3%) en comparación con aquellos que recibieron placebo (1,4%). El aumento de la micción fue principalmente de intensidad leve o moderada. La frecuencia de la nicturia informada fue comparable entre el placebo y la empagliflozina (< 1%).

Depleción de volumen:

En los estudios clínicos realizados con Glyxambi, la frecuencia de eventos adversos de depleción de volumen (Glyxambi25 mg/5 mg: 0,6%; Glyxambi10 mg/5 mg: 0,5%) en los grupos de tratamiento con Glyxambi ha sido comparable a las frecuencias de los eventos reportados en estudios clínicos con empagliflozina.

En los estudios clínicos de empagliflozina, la frecuencia general de eventos adversos de pacientes con depleción de volumen fue similar a la observada con el placebo (placebo, 0,3%; empagliflozina 10 mg, 0,6%, y empagliflozina 25 mg, 0,4%). El efecto de la empagliflozina sobre la excreción urinaria de la glucosa está asociado con un mecanismo de diuresis osmótica, el cual podría afectar la hidratación en los pacientes de 75 años de edad o más. En los pacientes de ≥ 75 años de edad, la frecuencia de pacientes con eventos de depleción de volumen fue similar para empagliflozina 10 mg (2,3%) en comparación con el placebo (2,1%), pero resultó incrementada en el caso de empagliflozina 25 mg (4,3%).

Interacciones:

No se han observado interacciones entre los dos componentes de esta combinación a dosis fija en los estudios clínicos realizados.

No se han llevado a cabo estudios de interacción medicamentosa con Glyxambi y otros medicamentos; sin embargo, estos estudios se han realizado con los principios activos en forma individual.

No se observaron interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas cuando la empagliflozina o la linagliptina se coadministró junto con otros medicamentos de uso común. Sobre la base de los estudios de farmacocinética, no se recomienda ningún ajuste de la dosis de GLYXAMBI cuando este medicamento se coadministra con medicamentos comúnmente prescritos, con excepción de los mencionados a continuación.

Insulina y sulfonilureas:

La insulina y las sulfonilureas pueden aumentar el riesgo de hipoglucemia. Por lo tanto, puede suceder que se requiera una dosis menor de insulina o sulfonilureas para reducir el riesgo de hipoglucemia cuando se usa en combinación con Glyxambi.

Diuréticos:

El efecto de la empagliflozina puede sumarse al efecto diurético de los diuréticos tiazídicos y los diuréticos del asa, y puede incrementar el riesgo de deshidratación e hipotensión.

Inhibidores e inductores de la UGT:

La empagliflozina es metabolizada principalmente a través de las uridina 5'-difosfo-glucuronosiltransferasas (UGT); sin embargo, no es de esperar un efecto clínicamente relevante de los inhibidores de la UGT sobre la empagliflozina.

No se ha estudiado el efecto de inducción de la UGT sobre la empagliflozina. Debe evitarse la administración concomitante de inductores conocidos de las enzimas UGT debido al riesgo de que disminuya la eficacia de la empagliflozina.

Inductores de P-gp o isoenzimas CYP3A4:

La coadministración de rifampicina disminuyó la exposición de la linagliptina en un 40%, lo que sugiere que la eficacia de la linagliptina puede reducirse cuando se la administra en combinación con un inductor potente de la glicoproteína P (P-

gp) o de la isoenzima del citocromo P450 (CYP) CYP3A4, especialmente si estos son administrados a largo plazo. La coadministración con otros inductores potentes de la P-gp y la CYP3A4, tales como la carbamazepina, el fenobarbital y la fenitoína no ha sido estudiada.

Dosificación y Grupo Etario:

La dosis inicial recomendada es Glyxambi 10mg/5mg (empagliflozina 10 mg/linagliptina 5 mg) una vez al día. En los pacientes que toleran un régimen de Glyxambi 10mg/5mg una vez al día y requieren un control glucémico adicional, la dosis puede incrementarse a Glyxambi 25mg/5mg (empagliflozina 25 mg/linagliptina 5 mg) una vez al día. Glyxambi puede tomarse con las comidas o alejado de ellas, en cualquier momento del día.

Pacientes con insuficiencia renal:

El uso de GLYXAMBI no está recomendado en pacientes con valores persistentes de TFGe (Tasa de Filtración Glomerular estimada) $< 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$.

No se requiere ningún ajuste de dosis para los pacientes con TFGe $\geq 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$.

Pacientes con insuficiencia hepática:

No se recomienda ningún ajuste de dosis para los pacientes con insuficiencia hepática.

Pacientes de edad avanzada:

No se recomienda ningún ajuste de la posología en función de la edad. La experiencia terapéutica en pacientes de 85 años de edad o más es limitada. No se recomienda el inicio de un tratamiento con Glyxambien esta población.

Población pediátrica:

La seguridad y eficacia de Glyxambien niños menores de 18 años de edad no ha sido establecida. No se recomienda el uso de Glyxambien pacientes menores de 18 años de edad.

Tratamiento combinado:

Cuando Glyxambise usa en combinación con una sulfonilurea o con insulina, puede considerarse el uso de una dosis menor de la sulfonilurea o de la insulina para reducir el riesgo de que se produzca un cuadro de hipoglucemia.

Dosis omitidas:

Si el paciente omite una dosis, deberá tomarla tan pronto como lo recuerde. No se debe duplicar la dosis el mismo día.

Vía de administración: Oral

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 8.2.3.0.N20

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

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

3.1.4.2. VIRONTAR

Expediente : 20109025
Radicado : 2016059928
Fecha : 05/05/2016
Interesado : Laboratorios Expofarma S. A.
Fabricante : Laboratorios Richmond S.A.C.I.F.

Composición: Darunavir 600 mg, Ritonavir 100 mg

Forma farmacéutica: Comprimidos Recubiertos

Indicaciones: Virontar coadministrado con otros agentes antirretrovirales, está indicado para el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1).

Contraindicaciones:

Virontar está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad conocida al ritonavir o al darunavir o alguno de los excipientes.

Virontar está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad conocida al ritonavir o al darunavir o alguno de los excipientes.

La coadministración de ritonavir con diferentes clases de drogas (que incluyen los hipnóticos, antiarrítmicos, o medicamentos con alcaloides ergóticos) está contraindicada y puede resultar en eventos adversos potencialmente serio y/o amenazante para la vida debido a los posibles efectos de ritonavir sobre el metabolismo hepático de estas drogas.

Está contraindicada la coadministración de Virontar (darunavir/ritonavir 600/100 mg) con drogas cuya eliminación dependa en gran medida de CYP3A y para las cuales las concentraciones plasmáticas elevadas estén asociadas con eventos serios o que pongan en riesgo la vida. Estas drogas y otras drogas contraindicadas (que pueden llevar a una reducción de la eficacia de darunavir) se enumeran en la *Tabla 3* del Prospecto adjunto. Asimismo voriconazol y la Hierba de San Juan son excepciones en las que la coadministración de ritonavir junto con voriconazol resulta en una disminución significativa de las concentraciones plasmáticas de voriconazol, y la coadministración de ritonavir con la Hierba de San Juan puede resultar en disminución de las concentraciones plasmáticas de ritonavir.

Precauciones y advertencias:

Precauciones:

- Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción
- Carcinogénesis, mutagénesis y toxicidad
- Embarazo
- Lactantes
- Uso geriátrico
- Insuficiencia hepática
- Co-infección virus Hepatitis B o Hepatitis C
- Insuficiencia renal
- Género
- Raza

Advertencias:

- General
- Hepatotoxicidad
- Pancreatitis
- Reacciones alérgicas/hipersensibilidad
- Prolongación del intervalo PR
- Reacciones cutáneas severas

- Transtornos lipídicos
- Alergia a las sulfas
- Interacciones con otros medicamentos
- Diabetes Mellitus/hiperglucemia
- Redistribución de la grasa corporal
- Síndrome de reconstitución inmune
- Distribución de grasa
- Hemofilia
- Resistencia/Resistencia cruzada
- Ensayos de laboratorio

Reacciones adversas:

Darunavir:

Las reacciones adversas más comunes ($\geq 5\%$) de moderada intensidad ($\geq$ Grado 2) fueron diarrea, náusea, rash, dolor abdominal y vómitos. 4,7% de los pacientes de darunavir /ritonavir discontinuaron el tratamiento debido a reacciones adversas.

Otras reacciones reportadas ($\geq 2\%$) de moderada intensidad ($\geq$ Grado 2) fueron:

Distensión abdominal, dolor abdominal, diarrea, dispepsia, náusea, vómitos, astenia, fatiga, anorexia, diabetes mellitus, dolor de cabeza y rash.

Reacciones adversas menos comunes:

Las reacciones adversas de al menos intensidad moderada ($\geq$ Grado 2) reportadas para al menos 2% de pacientes que habían recibido tratamiento previo se enumeran debajo por sistema corporal:

- Trastornos gastrointestinales; pancreatitis aguda, dispepsia, flatulencia
- Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: astenia
- Trastornos hepato biliares: hepatitis aguda (ej: hepatitis aguda, hepatitis citolítica, hepatotoxicidad)
- Trastornos del Sistema Inmune: hipersensibilidad a la droga, síndrome de reconstitución inmune
- Trastornos en el metabolismo y la nutrición: diabetes mellitus
- Trastornos del tejido conectivo y musculoesquelético: mialgia, osteonecrosis
- Trastornos psiquiátricos: sueños anormales
- Trastornos de tejido subcutáneo y piel: angioedema, prurito, síndrome de Stevens-Johnson, urticaria

Anormalidades de laboratorio:

Alteraciones de laboratorio grado 2 a 4 que representan un empeoramiento respecto a valores basales en pacientes adultos con tratamiento antirretroviral previo.

Reacciones adversas serias:

Dolor abdominal, hepatitis aguda, pancreatitis aguda, anorexia, astenia, diabetes mellitus, diarrea, fatiga, dolor de cabeza, aumento enzima hepática, hipercolesterolemia, hiperglucemia, hipertrigliceridemia, síndrome de reconstitución inmune, LDL aumentada, náusea, enzima pancreática aumentada, rash, síndrome de Stevens Johnson, y vómitos.

Pacientes coinfectados con el virus de hepatitis B y/o hepatitis C:

La exposición farmacocinética en pacientes coinfectados es comparable a aquella en sujetos no coinfectados.

Experiencia postmarketing:

Debido a que estos eventos son reportados voluntariamente de una población de tamaño desconocido, no es siempre posible estimar la frecuencia o establecer una relación causal con la exposición a la droga.

Se ha reportado redistribución de la grasa corporal.

Se han reportado rara vez rabdomiolisis (asociada con la coadministración de inhibidores de la HMG-CoA reductasa y darunavir/ritonavir) y necrosis tóxica epidérmica.

Otras interacciones potencialmente significativas:

La Tabla 7 del prospecto adjunto provee recomendaciones de dosificación como resultado de las interacciones de darunavir/ritonavir con otros medicamentos.

Ritonavir:

Cuerpo como un todo:

Agrandamiento del abdomen, daño accidental, reacción alérgica, dolor de espalda, caquexia, dolor en el pecho, escalofríos, edema facial, dolor facial, síndrome gripal, niveles de la hormona alterada, hipotermia, dolor renal, dolor en el cuello, rigidez del cuello, dolor pélvico, reacción de fotosensibilidad y dolor de pecho subesternal.

Sistema cardiovascular:

Trastornos cardiovasculares, isquemia cerebral, trombosis venosa cerebral, hipertensión, hipotensión, migraña, infarto de miocardio, palpitación, trastorno vascular periférico, flebitis, hipotensión postural, taquicardia y vasoespasmio.

Sistema digestivo:

Heces anormales, diarrea sanguinolenta, queilitis, ictericia colestásica, sequedad de boca, disfagia, eructos, úlcera esofágica, esofagitis, gastritis, gastroenteritis, trastorno

gastrointestinal, hepatoesplenomegálico, íleo, daño hepático, melena, úlcera bucal, pancreatitis, colitis pseudomembranosa, trastorno rectal, hemorragia rectal, sialadenitis, tenesmo, sed, edema de lengua y colitis ulcerativa.

Sistema endócrino:

Insuficiencia de la corteza adrenal y diabetes mellitus.

Sistema hemático y linfático:

Leucemia mieloblástica aguda, anemia, equimosis, leucopenia, linfadenopatía, linfocitosis, trastorno mieloproliferativo y Trombocitopenia.

Trastornos metabólicos y nutricionales:

Albuminuria, intolerancia al alcohol, avitaminosis, aumento de nitrógeno ureico en sangre, deshidratación, edema, anormalidades enzimáticas, glucosuria, gota, hipercolesterolemia, edema periférico y xantomatosis.

Sistema músculo esquelético:

Artritis, artrosis, trastornos óseos, dolor óseo, parálisis extraocular, trastornos de articulaciones, calambres en los músculos y piernas, debilidad muscular, miositis y sacudidas.

Sistema nervioso:

Sueños anormales, marcha anormal, agitación, amnesia, afasia, ataxia, coma, convulsión, demencia, despersonalización, diplopía, labilidad emocional, euforia, convulsión tipo gran mal, alucinaciones, hiperestesia, hiperquinesia, incoordinación, libido disminuida, reacción maníaca, nerviosismo, neuralgia, neuropatía, parálisis, dolor neuropático periférico, neuropatía periférica, neuropatía sensorial periférica, trastorno de personalidad, trastornos del sueño, trastornos del discurso, estupor, hematoma subdural, temblor, retención urinaria, vértigo y trastorno vestibular.

Sistema respiratorio:

Asma, bronquitis, disnea, epistaxis, hipo, hipoventilación, aumento de tos, neumonía intersticial, edema de laringe, trastorno de pulmón, rinitis y sinusitis.

Piel y apéndices:

Acné, dermatitis de contacto, sequedad de piel, eczema, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, foliculitis, dermatitis fúngica, furunculosis, rash maculopapular, moluscum contagiosum, onicomycosis, prurito, rash pustular, decoloración de la piel, trastornos de la piel, hipertrofia de la piel, melanoma de la piel, urticaria y rash vesiculobuloso.

Sentidos especiales:

Electro oculograma anormal, electroretinograma anormal, visión anormal, ambliopía/visión borrosa, blefaritis, conjuntivitis, dolor de oído, trastornos oculares, dolor

de ojo, hipoacusia, aumento del cerumen, iritis, parosmia, fotofobia, pérdida del sabor, tinnitus, uveítis, defectos en el campo visual y trastornos vítreos.

Sistema urogenital:

Insuficiencia renal agua, dolor de pecho, cistitis, disuria, hematuria, impotencia, cálculos renales, insuficiencia renal, función renal anormal, dolor renal, menorragia, trastornos genitales, poliuria, uretritis, frecuencia urinaria alterada, infección del tracto urinario y vaginitis.

Experiencia postmarketing:

Los siguientes eventos adversos han sido reportados durante el uso postmarketing de ritonavir. Debido a que estas reacciones fueron reportadas voluntarias de una población de tamaño desconocido, no es posible estimar la frecuencia o establecer una relación causal a la exposición a ritonavir.

Cuerpo como un todo:

Se han reportado deshidratación, generalmente asociada con síntomas gastrointestinales y a veces resultando en hipotensión, síncope o insuficiencia renal. También han sido reportado síncope, hipotensión ortostática e insuficiencia renal sin deshidratación conocida.

La coadministración de ritonavir con ergotamina o dihidroergotamina han sido asociadas con toxicidad ergótica aguda caracterizada por vasoespasmo e isquemia de las extremidades y otros tejidos que incluyen el sistema nervioso central.

Sistema cardiovascular:

Se reportaron bloqueo auriculoventricular de primer grado, de segundo grado y tercer grado, bloqueo de rama derecha.

Han sido reportados eventos cardíacos y neurológicos cuando ritonavir ha sido coadministrado con disopiramida, mexiletina, nefazodona, fluoxetina y beta bloqueantes. La posibilidad de interacción de droga no puede ser excluido. El síndrome de Cushing y la supresión adrenal han sido reportado cuando ritonavir ha sido coadministrado con fluticasona propionato o budesonida.

Sistema nervioso:

Ha habido reportes de convulsiones.

Trastornos de piel y tejidos subcutáneos:

Necrolisis epidérmicas tóxicas

Interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:

Darunavir:

Darunavir coadministrado con ritonavir es un inhibidor de CYP3A y CYP2D6. La coadministración de darunavir y ritonavir con otras drogas metabolizadas principalmente por CYP3A y CYP2D6 puede resultar en un aumento de las concentraciones plasmáticas de dichas drogas, lo que puede resultar en un aumento o prolongación del efecto terapéutico y eventos adversos.

Darunavir y ritonavir son metabolizados por CYP3A. Es de esperar que las drogas que inducen la actividad de CYP3A aumenten el clearance de darunavir y ritonavir, resultando en una disminución de las concentraciones plasmáticas de darunavir y ritonavir.

Los efectos de la coadministración de darunavir sobre los valores de AUC, $C_{máx}$, y $C_{mín}$ están resumidos en la Tabla 4 (efecto de las drogas sobre darunavir) y Tabla 5 (efecto de darunavir sobre las drogas) del prospecto adjunto.

Ritonavir:

Potencial de ritonavir de afectar a otras drogas

Ritonavir es un inhibidor de citocromo P 450 3 A (CYP 3 A4) y puede aumentar las concentraciones plasmáticas de drogas que son metabolizadas principalmente por CYP3A4. Por lo tanto, la coadministración de ritonavir con drogas altamente dependiente de CYP3 A4 está contraindicada. La coadministración con otros sustratos de CYP 3 A4 puede requerir un ajuste de dosis o monitoreo adicional como se observa en la tabla siguiente.

En la Tabla 6 del prospecto adjunto se provee una lista de interacciones de drogas significativa clínicamente. La alteración en la dosis o régimen puede ser recomendada en base a los estudio de interacciones de drogas o interacción predicha.

Efectos de los alimentos sobre la absorción oral:

Darunavir:

Cuando darunavir se administra con comida, la $C_{máx}$ y AUC, son aproximadamente 40% mayores en relación al estado de ayuno. Por lo tanto, darunavir debe tomarse siempre con comida. La exposición a darunavir es similar dentro del rango de las comidas estudiadas.

Ritonavir:

Se observó un efecto de alimentación para ritonavir. Los alimentos disminuyeron la biodisponibilidad de ritonavir cuando se administró una dosis simple de 100 mg de ritonavir.

Sin embargo, el tipo de alimento no cambió la biodisponibilidad del comprimido cuando se comparó entre alimentos de alto contenido graso con moderado contenido graso.

Dosificación y Grupo Etario:

- Pacientes adultos con tratamiento previo:

Con al menos una sustitución¹ asociada con resistencia a darunavir.

Virontar (darunavir/ritonavir 600/100mg) dos veces al día con comida

¹V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L, T74P, L76V, I84V y L89V.

Se recomiendan pruebas genotípicas para pacientes con tratamiento antirretroviral previo. Sin embargo, cuando la prueba genotípica no es factible, se recomiendan dos dosis diarias de Darunavir /Ritonavir 600/100mg.

- Pacientes con insuficiencia hepática:

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada.

No hay información disponible sobre el uso de Virontar cuando se coadministra a pacientes con insuficiencia hepática severa por lo tanto, no se recomienda el uso de Virontar en pacientes con insuficiencia hepática severa.

Vía de administración: Oral

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

-Evaluación farmacológica de la nueva asociación

-Inserto versión 03/05/2016

-Información para prescribir versión 03/05/2016

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

Composición: Cada comprimido recubierto contiene Darunavir 600 mg y Ritonavir 100 mg

Forma farmacéutica: Comprimidos Recubiertos

Indicaciones: Virontar coadministrado con otros agentes antirretrovirales, está indicado para el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1).

Contraindicaciones:

Virontar está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad conocida al ritonavir o al darunavir o alguno de los excipientes.

La coadministración de ritonavir con diferentes clases de drogas (que incluyen los hipnóticos, antiarrítmicos, o medicamentos con alcaloides ergóticos) está contraindicada y puede resultar en eventos adversos potencialmente serio y/o amenazante para la vida debido a los posibles efectos de ritonavir sobre el metabolismo hepático de estas drogas.

Está contraindicada la coadministración de Virontar (darunavir/ritonavir 600/100 mg) con drogas cuya eliminación dependa en gran medida de CYP3A y para las cuales las concentraciones plasmáticas elevadas estén asociadas con eventos serios o que pongan en riesgo la vida. Estas drogas y otras drogas contraindicadas (que pueden llevar a una reducción de la eficacia de darunavir) se enumeran en la *Tabla 3*. Asimismo voriconazol y la Hierba de San Juan son excepciones en las que la coadministración de ritonavir junto con voriconazol resulta en una disminución significativa de las concentraciones plasmáticas de voriconazol, y la coadministración de ritonavir con la Hierba de San Juan puede resultar en disminución de las concentraciones plasmáticas de ritonavir.

Tabla 3. Drogas que están contraindicadas con Darunavir / Ritonavir

Clase de droga	Drogas dentro de la clase que están contraindicadas con Darunavir/ritonavir	Comentario clínico
Antagonistas Adrenorreceptores alfa 1	Alfuzosin clorhidrato	Posibles reacciones serias y/o mortales tal como hipotensión
Antiarrítmicos	Amiodarona, flecainida, propafenona, quinidina	Potencial de arritmias cardíacas
Antifúngicos	Voriconazol	La coadministración de voriconazol con ritonavir 400 mg cada 12 horas disminuye significativamente las concentraciones de voriconazol plasmático y puede llevar a pérdida de la respuesta antifúngica. Voriconazol está contraindicado con dosis de ritonavir de 400 mg de 12 horas

		o mayor.
Derivados del Ergot	Dihidroergotamina, ergonovina, metilergonovina, ergotamina	Posibilidad de eventos graves y/o mortales tales como toxicidad aguda del cornezuelo de centeno caracterizada por vasoespismo periférico e isquemia de las extremidades y otros tejidos, que incluyen el sistema nervioso central.
Agente de movilidad gastrointestinal	Cisaprida	Posibilidad de reacciones serias y/o mortales tales como arritmias cardíacas
Neurolépticos	Pimozida	Posibilidad de reacciones serias y/o mortales tales como arritmias cardíacas
Sedantes/hipnóticos	Midazolam, Triazolam, administración oral	Midazolam y triazolam administrados oralmente son ampliamente metabolizados por CYP3A. La coadministración de triazolam o midazolam administrados oralmente con Virontar puede causar grandes aumentos en la concentraciones de benzodiazepinas. Posibilidad de eventos serios y/o mortales tal como sedación prolongada o depresión respiratoria.
Productos a base de hierbas	Hierba de San Juan	Pacientes que toman Virontar no deben usar productos que contengan hierba de San Juan porque la coadministración puede resultar en la reducción de las concentraciones plasmáticas de darunavir y ritonavir. Esto puede llevar a una pérdida del efecto terapéutico y el desarrollo de resistencia al ritonavir y al darunavir
Inhibidores de la HMG-CoA reductasa	Lovastatina, Simvastatina	Posibilidad de reacciones serias tal como miopatía incluyendo rabdomiolisis
Antimicobacterianos	Rifampina	Rifampicina es un inductor potente del metabolismo de CYP450. Virontar no debe ser usado en combinación con rifampina, debido a que puede causar disminuciones significativas de las concentraciones plasmáticas de

		darunavir. Esto puede causar una pérdida del efecto terapéutico para Vironstar.
Inhibidor de la PDE-5	Sildenafil sólo cuando es usado para el tratamiento de la hipertensión pulmonar	No se ha establecido una dosis segura y efectiva para el tratamiento de la hipertensión pulmonar. Hay un riesgo incrementado para eventos adversos asociados con sildenafil (que incluyen trastornos visuales, hipotensión, erección prolongada y síncope)

Precauciones y advertencias:

Precauciones:

- Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción
- Carcinogénesis, mutagénesis y toxicidad
- Embarazo
- Lactantes
- Uso geriátrico
- Insuficiencia hepática
- Co-infección virus Hepatitis B o Hepatitis C
- Insuficiencia renal
- Género
- Raza

Advertencias:

- General
- Hepatotoxicidad
- Pancreatitis
- Reacciones alérgicas/hipersensibilidad
- Prolongación del intervalo PR
- Reacciones cutáneas severas
- Trastornos lipídicos
- Alergia a las sulfas
- Interacciones con otros medicamentos
- Diabetes Mellitus/hiperglucemia
- Redistribución de la grasa corporal

- Síndrome de reconstitución inmune
- Distribución de grasa
- Hemofilia
- Resistencia/Resistencia cruzada
- Ensayos de laboratorio

Reacciones adversas:

Darunavir:

Las reacciones adversas más comunes ($\geq 5\%$) de moderada intensidad ($\geq$ Grado 2) fueron diarrea, náusea, rash, dolor abdominal y vómitos. 4,7% de los pacientes de darunavir /ritonavir discontinuaron el tratamiento debido a reacciones adversas.

Otras reacciones reportadas ($\geq 2\%$) de moderada intensidad ($\geq$ Grado 2) fueron:

Distensión abdominal, dolor abdominal, diarrea, dispepsia, náusea, vómitos, astenia, fatiga, anorexia, diabetes mellitus, dolor de cabeza y rash.

Reacciones adversas menos comunes:

Las reacciones adversas de al menos intensidad moderada ($\geq$ Grado 2) reportadas para al menos 2% de pacientes que habían recibido tratamiento previo se enumeran debajo por sistema corporal:

- Trastornos gastrointestinales; pancreatitis aguda, dispepsia, flatulencia
- Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: astenia
- Trastornos hepato biliares: hepatitis aguda (ej: hepatitis aguda, hepatitis citolítica, hepatotoxicidad)
- Trastornos del Sistema Inmune: hipersensibilidad a la droga, síndrome de reconstitución inmune
- Trastornos en el metabolismo y la nutrición: diabetes mellitus
- Trastornos del tejido conectivo y musculoesquelético: mialgia, osteonecrosis
- Trastornos psiquiátricos: sueños anormales
- Trastornos de tejido subcutáneo y piel: angioedema, prurito, síndrome de Stevens-Johnson, urticaria

Anormalidades de laboratorio:

Alteraciones de laboratorio grado 2 a 4 que representan un empeoramiento respecto a valores basales en pacientes adultos con tratamiento antirretroviral previo.

Reacciones adversas serias:

Dolor abdominal, hepatitis aguda, pancreatitis aguda, anorexia, astenia, diabetes mellitus, diarrea, fatiga, dolor de cabeza, aumento enzima hepática, hipercolesterolemia, hiperglucemia, hipertrigliceridemia, síndrome de reconstitución inmune, LDL aumentada, náusea, enzima pancreática aumentada, rash, síndrome de Stevens Johnson, y vómitos.

Pacientes coinfectados con el virus de hepatitis B y/o hepatitis C:

La exposición farmacocinética en pacientes coinfectados es comparable a aquella en sujetos no coinfectados.

Experiencia postmarketing:

Debido a que estos eventos son reportados voluntariamente de una población de tamaño desconocido, no es siempre posible estimar la frecuencia o establecer una relación causal con la exposición a la droga.

Se ha reportado redistribución de la grasa corporal.

Se han reportado rara vez rabdomiolisis (asociada con la coadministración de inhibidores de la HMG-CoA reductasa y darunavir/ritonavir) y necrosis tóxica epidérmica.

Otras interacciones potencialmente significativas: el prospecto provee recomendaciones de dosificación como resultado de las interacciones de darunavir / ritonavir con otros medicamentos.

Ritonavir:

Cuerpo como un todo:

Agrandamiento del abdomen, daño accidental, reacción alérgica, dolor de espalda, caquexia, dolor en el pecho, escalofríos, edema facial, dolor facial, síndrome gripal, niveles de la hormona alterada, hipotermia, dolor renal, dolor en el cuello, rigidez del cuello, dolor pélvico, reacción de fotosensibilidad y dolor de pecho subesternal.

Sistema cardiovascular:

Trastornos cardiovasculares, isquemia cerebral, trombosis venosa cerebral, hipertensión, hipotensión, migraña, infarto de miocardio, palpitación, trastorno vascular periférico, flebitis, hipotensión postural, taquicardia y vasoespasmo.

Sistema digestivo:

Heces anormales, diarrea sanguinolenta, queilitis, ictericia colestásica, sequedad de boca, disfagia, eructos, úlcera esofágica, esofagitis, gastritis, gastroenteritis, trastorno gastrointestinal, hepatoesplenomegálico, íleo, daño hepático, melena, úlcera bucal, pancreatitis, colitis pseudomembranosa, trastorno rectal, hemorragia rectal, sialadenitis, tenesmo, sed, edema de lengua y colitis ulcerativa.

Sistema endócrino:

Insuficiencia de la corteza adrenal y diabetes mellitus.

Sistema hemático y linfático:

Leucemia mieloblástica aguda, anemia, equimosis, leucopenia, linfadenopatía, linfocitosis, trastorno mieloproliferativo y Trombocitopenia.

Trastornos metabólicos y nutricionales:

Albuminuria, intolerancia al alcohol, avitaminosis, aumento de nitrógeno ureico en sangre, deshidratación, edema, anormalidades enzimáticas, glucosuria, gota, hipercolesterolemia, edema periférico y xantomatosis.

Sistema músculo esquelético:

Artritis, artrosis, trastornos óseos, dolor óseo, parálisis extraocular, trastornos de articulaciones, calambres en los músculos y piernas, debilidad muscular, miositis y sacudidas.

Sistema nervioso:

Sueños anormales, marcha anormal, agitación, amnesia, afasia, ataxia, coma, convulsión, demencia, despersonalización, diplopía, labilidad emocional, euforia, convulsión tipo gran mal, alucinaciones, hiperestesia, hiperquinesia, incoordinación, libido disminuida, reacción maníaca, nerviosismo, neuralgia, neuropatía, parálisis, dolor neuropático periférico, neuropatía periférica, neuropatía sensorial periférica, trastorno de personalidad, trastornos del sueño,

trastornos del discurso, estupor, hematoma subdural, temblor, retención urinaria, vértigo y trastorno vestibular.

Sistema respiratorio:

Asma, bronquitis, disnea, epistaxis, hipo, hipoventilación, aumento de tos, neumonía intersticial, edema de laringe, trastorno de pulmón, rinitis y sinusitis.

Piel y apéndices:

Acné, dermatitis de contacto, sequedad de piel, eczema, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, foliculitis, dermatitis fúngica, furunculosis, rash maculopapular, moluscum contagiosum, onicomycosis, prurito, rash pustular, decoloración de la piel, trastornos de la piel, hipertrofia de la piel, melanoma de la piel, urticaria y rash vesiculobuloso.

Sentidos especiales:

Electro oculograma anormal, electroretinograma anormal, visión anormal, ambliopía/visión borrosa, blefaritis, conjuntivitis, dolor de oído, trastornos oculares, dolor de ojo, hipoacusia, aumento del cerumen, iritis, parosmia, fotofobia, pérdida del sabor, tinnitus, uveítis, defectos en el campo visual y trastornos vítreos.

Sistema urogenital:

Insuficiencia renal agua, dolor de pecho, cistitis, disuria, hematuria, impotencia, cálculos renales, insuficiencia renal, función renal anormal, dolor renal, menorragia, trastornos genitales, poliuria, uretritis, frecuencia urinaria alterada, infección del tracto urinario y vaginitis.

Experiencia postmarketing:

Los siguientes eventos adversos han sido reportados durante el uso postmarketing de ritonavir. Debido a que estas reacciones fueron reportadas voluntarias de una población de tamaño desconocido, no es posible estimar la frecuencia o establecer una relación causal a la exposición a ritonavir.

Cuerpo como un todo:

Se han reportado deshidratación, generalmente asociada con síntomas gastrointestinales y a veces resultando en hipotensión, síncope o insuficiencia

renal. También han sido reportado síncope, hipotensión ortostática e insuficiencia renal sin deshidratación conocida.

La coadministración de ritonavir con ergotamina o dihidroergotamina han sido asociadas con toxicidad ergótica agua caracterizada por vasoespasmos e isquemia de las extremidades y otros tejidos que incluyen el sistema nervioso central.

Sistema cardiovascular:

Se reportaron bloqueo auriculoventricular de primer grado, de segundo grado y tercer grado, bloqueo de rama derecha.

Han sido reportados eventos cardíacos y neurológicos cuando ritonavir ha sido coadministrado con disopiramida, mexiletina, nefazodona, fluoxetina y beta bloqueantes. La posibilidad de interacción de droga no puede ser excluido. El síndrome de Cushing y la supresión adrenal han sido reportado cuando ritonavir ha sido coadministrado con fluticasona propionato o budesonida.

Sistema nervioso:

Ha habido reportes de convulsiones.

Trastornos de piel y tejidos subcutáneos:

Necrosis epidérmicas tóxicas

Interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:

Darunavir:

Darunavir coadministrado con ritonavir es un inhibidor de CYP3A y CYP2D6. La coadministración de darunavir y ritonavir con otras drogas metabolizadas principalmente por CYP3A y CYP2D6 puede resultar en un aumento de las concentraciones plasmáticas de dichas drogas, lo que puede resultar en un aumento o prolongación del efecto terapéutico y eventos adversos.

Darunavir y ritonavir son metabolizados por CYP3A. Es de esperar que las drogas que inducen la actividad de CYP3A aumenten el clearance de darunavir y ritonavir, resultando en una disminución de las concentraciones plasmáticas de darunavir y ritonavir.

Ritonavir:

Potencial de ritonavir de afectar a otras drogas

Ritonavir es un inhibidor de citocromo P 450 3 A (CYP 3 A4) y puede aumentar las concentraciones plasmáticas de drogas que son metabolizadas principalmente por CYP3A4. Por lo tanto, la coadministración de ritonavir con drogas altamente dependiente de CYP3 A4 está contraindicada. La coadministración con otros sustratos de CYP 3 A4 puede requerir un ajuste de dosis o monitoreo adicional como se observa en la tabla siguiente.

Tabla 6– Interacciones de drogas establecidas y potencialmente significativa

Droga concomitante Clase: nombre de la droga	Efecto sobre la concentración de ritonavir o droga concomitante	Comentario clínico
Antirretrovirales		
Inhibidor de proteasa de HIV: atazanavir	Cuando se coadministra con dosis reducidas de atazanavir y ritonavir ↑ atazanavir (↑AUC, ↑C máx, ↑Cmin)	Las concentraciones de plasma de atazanavir alcanzadas con atazanavir 300 mg una vez al día y ritonavir 100 mg una vez al día son mayores que las alcanzadas con atazanavir 400 mg una vez al día.
HIV de proteasa de HIV: fosamprenavir	Cuando se coadministra con dosis reducidas de ritonavir ↑ amprenavir (↑Cmax, ↑Cmin)	
Inhibidor de proteasa de HIV: indinavir	Cuando se coadministra con dosis reducidas de indinavir y ritonavir ↑indinavir (↔ AUC, ↓Cmax, ↑Cmin)	Se observaron alteraciones en las concentraciones cuando se coadministraron dosis reducidas de indinavir con ritonavir. No se ha establecido dosis apropiadas para esta combinación, respecto de la eficacia y seguridad.

Droga concomitante Clase: nombre de la droga	Efecto sobre la concentración de ritonavir o droga concomitante	Comentario clínico
Antirretrovirales		
Inhibidor de proteasa: saquinavir	Cuando se coadministran con dosis reducidas de ritonavir ↑saquinavir (↑AUC, ↑Cmax, ↑Cmin)	Saquinavir y ritonavir no deben administrarse juntas con rifampicina, debido al riesgo de hepatotoxicidad grave (que se presenta como aumento de transaminasas hepáticas) si las 3 drogas se administran juntas.
Inhibidor de proteasa: tipranavir	Cuando se coadministran con dosis reducidas de ritonavir ↑tipranavir (↑AUC, Cmax, ↑Cmin)	Se reportaron hepatitis clínicas y descompensación hepática que incluyeron algunas muertes. Todos los pacientes deben ser seguidos estrechamente con monitoreo clínico y de laboratorio, especialmente aquellas con hepatitis crónica B o coinfección C, debido a que estos pacientes tienen un riesgo aumentado de hepatotoxicidad. Los test de función hepática deben ser realizados previamente al inicio de la terapia con tipranavir/ritonavir, y frecuentemente a través de la duración del tratamiento.
Inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa reversa	↑ritonavir (↑AUC, ↑C max, C min)	No se han establecido dosis apropiadas de esta combinación respecto a la seguridad y eficacia.
Antagonista de CCR5: maraviroc	↑maraviroc	La administración concurrente de maraviroc con ritonavir aumento el nivel plasmático de maraviroc
Inhibidor de integrasa:raltegravir	↓raltegravir	Los efectos de ritonavir sobre raltegravir con regímenes de dosis superiores a 100 mg dos veces al día no han sido evaluados, sin embargo las concentraciones de raltegravir pueden disminuir con la coadministración
Otras drogas		
Analgésicos, narcóticos: tramadol, propoxifeno		Cuando se administra con ritonavir puede necesitarse una disminución de dosis
Anestésico	↓meperidina ↑normeperidina (metabolito)	No se recomienda el aumento de la dosis y el uso a largo plazo de meperidina con ritonavir debido a las concentraciones aumentadas del metabolito normeperidina que tiene tanto actividad analgésica como actividad estimulante del SNC (por ej convulsiones)
Antiarrítmicos: disopiramida/lidocaína, mexiletina	↑ antiarrítmicos	Se debe tener cuidado y se debe monitorear la concentración terapéutica de estas drogas cuando se coadministran con ritonavir

Antiarrítmicos: disopiramida/lidocaína, mexiletina	↑ antiarrítmicos	Se debe tener cuidado y se debe monitorear la concentración terapéutica de estas drogas cuando se coadministran con ritonavir
Drogas oncológicas: Dasatinib, nilotinib, vincristina, vinblastina	↑ drogas oncológicas	Las concentraciones de estas drogas pueden aumentar cuando se coadministran con ritonavir resultando en un potencial para aumento de eventos adversos generalmente asociados con estas drogas. Para vincristina y vinblastina, se debe tener cuidado de retener temporariamente el ritonavir que contiene el régimen antirretroviral en pacientes que desarrollan efectos adversos hematológicos o gastrointestinales significativos en forma concurrentemente con vincristina o vinblastina. Los médicos deben advertir que si el ritonavir es suspendido durante un periodo prolongado, se debe considerar alterar el régimen para no incluir un inhibidor de P-gp p CYP 3A para controlar la carga viral de HIV-1. Un descenso en la dosis o ajuste del intervalo de dosis de nilotinib y Dasatinib puede ser necesario para pacientes que requieren la coadministración con inhibidores CYP 3 A4 como ritonavir.
Anticoagulante: warfarina	↓ R-warfarina ↓ ↑ S-warfarina	Se indica un monitoreo inicial frecuente del INR durante la coadministración de ritonavir con warfarina

Droga concomitante Clase: nombre de la droga	Efecto sobre la concentración de ritonavir o droga concomitante	Comentario clínico
Otras drogas		
Anticoagulante: rivaroxaban	↑ rivaroxaban	Evitar el uso concomitante de rivaroxaban y ritonavir. La coadministración de ritonavir y rivaroxaban resulta en una concentración aumentada de rivaroxaban que puede llevar a un aumento en el sangrado
Anticonvulsivantes: carbamazepina, clonazepam, etosuximida	↑ anticonvulsivantes	Usar con cuidado. Puede necesitarse una disminución de la dosis de estas drogas cuando se coadministra con ritonavir y se recomienda monitorear la concentración terapéutica para estos anticonvulsivantes.
Anticonvulsivantes: divalproex, lamotrigina, fenitoína	↑ anticonvulsivantes	Usar con cuidado. Puede necesitarse un aumento en la dosis de estas drogas cuando se coadministra con ritonavir y se recomienda monitorear sus concentraciones terapéuticas.
Antidepresivos: nefazodona, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS): fluoxetina, paroxetina, tricíclicos : amitriptilina, nortriptilina	↑ antidepresivos	Puede requerirse una disminución de la dosis de estas droga cuando se coadministran con ritonavir
Antidepresivos: bupropion	↓ bupropion ↓ metabolito activo, hidroxibupropion	Administración concurrente de bupropion con ritonavir puede disminuir los niveles de plasma de tanto bupropion como de su metabolito activo (hidroxibupropion). Los pacientes que reciben ritonavir y bupropion concurrentemente deben ser monitoreados por una adecuada respuesta clínica a bupropion.

Antidepresivo: desipramina	↑desipramina	Se recomienda reducción de dosis y monitoreo de la concentración de desipramina
Antidepresivo: trazodona	↑trazodona	El uso concomitante con ritonavir, aumenta la concentración plasmática de trazodona. Luego de la administración de trazodona con ritonavir se observaron eventos adversos de náusea, mareo, hipotensión y síncope. Si se usa trazodona con un inhibidor de CYP 3 A4 como ritonavir, la combinación debe ser usada con cuidado y debe considerarse una menor dosis de trazodona.
Antiemético: dronabinol	↑dronabinol	Puede requerirse disminuir la dosis de dronabinol cuando se administra con ritonavir
Antifúngicos: ketoconazol, itraconazol, voriconazol	↑ketoconazol ↑itraconazol ↓voriconazol	No se recomiendan altas dosis de ketoconazol o itraconazol (mayores a 200 mg por día) La coadministración de voriconazol y ritonavir 400 mg cada 12 horas está contraindicada. La coadministración de voriconazol y ritonavir 100 mg debe ser evitada, a menos que la evaluación del riesgo/beneficio al paciente justifique el uso de voriconazol
Antigotoso: colchicina	↑colchicina	Los pacientes que tienen insuficiencia renal o hepática no deben recibir colchicina con ritonavir. Tratamiento de las exacerbaciones de gota en pacientes con ritonavir: 0,6 mg para una dosis, seguida de 0,3 mg una hora después. La dosis debe ser repetida no antes de los 3 días. Profilaxis de las exacerbaciones de gota en pacientes con ritonavir: Si el régimen de colchicina original era de 0,6 mg dos veces al día, el régimen debe ser ajustado a 0,3 mg una vez al día. Si el régimen de colchicina original era de 0,6 mg una vez al día, el régimen debe ser ajustado a 0,3 mg una vez día por medio.

Droga concomitante Clase: nombre de la droga	Efecto sobre la concentración de ritonavir o droga concomitante	Comentario clínico
Otras drogas		
Cont.		Tratamiento de la fiebre mediterránea familiar en pacientes con ritonavir dosis máxima de 0,6 mg (puede ser administrada 0,3 mg tres veces al día).
Antiinfecciosos: claritromicina	↑ claritromicina	Para pacientes con insuficiencia renal se debe realizar los siguiente ajustes de dosis: Para pacientes con Clcr 30 a 60 ml por minuto la dosis de claritromicina debe ser reducida en un 50% Para pacientes con Clcr menor que 30 ml por minuto la dosis de claritromicina debe ser reducida en un 75%. No se requiere ajuste de dosis para pacientes con función renal normal.
Antimicobacterianos: rifabutina	↑ rifabutina y metabolito de rifabutina	Se recomienda reducción de dosis de rifabutina en al menos $\frac{3}{4}$ de la dosis normal de 300 mg por día (por ej 150 mg cada día y media o 3 veces a la semana). Reducción de dosis posteriores pueden ser necesarias
Antimicobacterianos: rifampina	↓ ritonavir	Puede llevar a pérdida de la respuesta virológica. Se deben considerar administrar otros antimicobacterianos como rifabutina
Antiparasitario: atovacuona	↓ atovacuona	Se desconoce la importancia clínica, sin embargo se puede requerir aumento en la dosis de atovacuona
Antiparasitario: quinina	↑ quinina	Puede ser necesario un descenso en la dosis de quinina cuando se administra con ritonavir

Beta bloqueantes: metoprolol, timolol	↑beta bloqueantes	Se debe tener cuidado y se recomienda realizar monitoreo clínico. Puede ser necesario un descenso de la dosis de los betabloqueantes cuando se coadministran con ritonavir
Broncodilatadores: teofilina	↓teofilina	Puede ser necesario aumentar la dosis de teofilina; se debe considerar monitoreo clínico
Bloqueantes de canales de calcio: diltiazem, nifedipina, verapamilo	↑bloqueantes de canales	Se debe tener cuidado y se recomienda realizar monitoreo clínico. Puede ser necesario un descenso de la dosis de los bloqueantes de calcio cuando se coadministran con ritonavir
Digoxina	↑digoxina	Administración concomitante de ritonavir con digoxina puede requerir aumento de dosis. Se debe monitorear los niveles séricos de digoxina
Antagonistas del receptor de endotelina	↑bosentan	Coadministración de bosentan en pacientes con ritonavir: En pacientes que han recibido ritonavir por al menos 10 días, empezar con bosentan a una dosis de 62,5 mg una vez al día o cada día y medio basado en la tolerabilidad individual Coadministración de ritonavir en pacientes con bosentan: Discontinuar el uso de bosentan al menos 36 horas previas al inicio con ritonavir Luego de al menos 10 días luego del inicio de ritonavir, reiniciar bosentan a una dosis de 62,5 mg una vez al día o cada día y medio en base a la tolerabilidad individual
Inhibidor de la HMG-coa reductasa: atorvastatina, rosuvastatina	↑atorvastatina ↑rosuvastatina	Titular las dosis de atorvastatina y rosuvastatina cuidadosamente y usar la dosis más baja necesaria.
Inmunosupresores: ciclosporina, tacrolimus, sirolimus (rapamicina)	↑inmunosupresores	Se recomienda el monitoreo de la concentración terapéutica de los inmunosupresores

Droga concomitante Clase: nombre de la droga	Efecto sobre la concentración de ritonavir o droga concomitante	Comentario clínico
Otras drogas		
Esteroides inhalatorios e intranasales: por ej fluticasona	↑ glucocorticoides	El uso de ritonavir y fluticasona u otros glucocorticoides que son metabolizados por CYP3A4 no se recomienda a menos que el beneficio potencial del tratamiento supere el riesgo de los efectos corticosteroides sistémicos. El uso concomitante puede resultar en un aumento de las concentraciones esteroides. Durante la farmacovigilancia postmarketing se han reportado efectos corticosteroides sistémicos que incluyeron síndrome de Cushing y supresión adrenal cuando ritonavir se coadministró con fluticasona propionato o budesonida
Agonistas beta adrenoreceptores de acción prolongada	↑ salmeterol	No se recomienda la administración concurrente de salmeterol y ritonavir. La combinación puede resultar en un riesgo aumentado de eventos cardiovasculares asociados con salmeterol como prolongación del intervalo QT, palpitaciones y taquicardia sinusal
Analgésicos narcóticos: metadona, fentanilo	↓ metadona ↑ fentanilo	Considerar aumentar la dosis de metadona. Se espera que las concentraciones de fentanilo aumenten. Se recomienda monitorear cuidadosamente los efectos terapéuticos y adversos (incluyendo depresión respiratoria potencialmente fatal) cuando fentanilo se administra con ritonavir

Neurolépticos: perfenazina, risperidona, tioridazina	↑ neurolépticos	Se requiere disminuir la dosis cuando estas drogas se administran con ritonavir
Anticonceptivos orales o parches de anticonceptivos: etinil estradiol	↓ etinilestradiol	Considerar métodos alternativos de anticoncepción
Inhibidores de la PDE5: avanafil, sildenafil, tadalafil, vardenafil	↑ avanafil ↑ sildenafil ↑ tadalafil ↑ vardenafil	No usar ritonavir con avanafil porque no se ha establecido un régimen de dosificación seguro y efectivo. Se debe tener cuidado cuando se usa sildenafil, tadalafil o vardenafil en pacientes que recibieron ritonavir. Se espera que la coadministración de ritonavir con estas drogas aumente sustancialmente sus concentraciones y puede resultar en un aumento de los eventos adversos relacionados con el inhibidor de PDE5, incluyendo hipotensión, síncope, cambios visuales y erección prolongada. Uso de los inhibidores de PDE5 para hipertensión arterial pulmonar: Sildenafil está contraindicado cuando se usada para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar debido a que no se ha establecido una dosis segura y efectiva cuando se usa con ritonavir. Los siguientes ajustes de dosis se recomienda para usar tadalafil con ritonavir: Coadministración de tadalafil en pacientes con ritonavir: En pacientes que reciben ritonavir durante al menos una semana, iniciar tadalafil a una dosis de 20 mg una vez al día. Aumentar a 40 mg una vez al día en base a la tolerabilidad individual.

Droga concomitante Clase: nombre de la droga	Efecto sobre la concentración de ritonavir o droga concomitante	Comentario clínico
Otras drogas		
Cont.		Coadministración de ritonavir en pacientes con tadalafil: Evitar el uso de tadalafil durante el inicio de ritonavir. Suspender tadalafil al menos 24 horas previas al inicio de ritonavir. Luego de al menos una semana posterior al inicio de ritonavir, reiniciar tadalafil a 20 mg una vez al día. Aumenta a 40 mg una vez al día en base a la tolerabilidad individual. Uso de los inhibidores de PDE5 para el tratamiento de la disfunción eréctil: Se recomienda no exceder las siguientes dosis: Sildenafil: 25 mg cada 48 horas Tadalafil: 10 mg cada 72 horas Vardenafil: 2,5 mg cada 72 horas. Usar con monitoreo aumentado por posibles eventos adversos
Hipnóticos /sedantes: buspirona, clorazepato, diazepam, estazolam, flurazepam, zolpidem	↑ hipnóticos /sedantes	Puede requerirse una disminución de dosis para estas drogas cuando se coadministran con ritonavir

Hipnóticos/sedantes: midazolam parenteral	↑midazolam	Está contraindicado el midazolam oral con ritonavir. El uso concomitante de midazolam parenteral con ritonavir puede aumentar las concentraciones plasmáticas de midazolam. Se debe monitorear estrechamente y realizar manejo clínico apropiado en caso de depresión respiratoria y/o sedación prolongado. Se debe considerar reducción de dosis de midazolam, especialmente si se administra más de una dosis única de midazolam
Esteroides (sistémicos) por ej budesonida, dexametasona, prednisona	↑glucocorticoides	No se recomienda el uso concomitante de glucocorticoides que se metabolizan por CYP3A4 a menos que el potencial beneficio del tratamiento supere el riesgo de los efectos corticosteroides sistémicos. El uso concomitante puede resultar en un aumento de las concentraciones de los esteroides y una reducción en las concentraciones de cortisol. Esto puede aumentar el riesgo de desarrollo de efectos corticosteroides sistémicos que incluyen el síndrome de Cushing y la supresión adrenal.
Estimulantes: metanfetamina	↑ metanfetamina	Usar con cuidado. Puede requerirse un descenso en la dosis de metanfetamina cuando se coadministra con ritonavir.

En la Tabla 6 se provee una lista de interacciones de drogas significativa clínicamente. La alteración en la dosis o régimen puede ser recomendada en base a los estudio de interacciones de drogas o interacción predicha.

Efectos de los alimentos sobre la absorción oral:

Darunavir:

Cuando darunavir se administra con comida, la $C_{máx}$ y AUC, son aproximadamente 40% mayores en relación al estado de ayuno. Por lo tanto, darunavir debe tomarse siempre con comida. La exposición a darunavir es similar dentro del rango de las comidas estudiadas.

Ritonavir:

Se observó un efecto de alimentación para ritonavir. Los alimentos disminuyeron la biodisponibilidad de ritonavir cuando se administró una dosis simple de 100 mg de ritonavir.

Sin embargo, el tipo de alimento no cambió la biodisponibilidad del comprimido cuando se comparó entre alimentos de alto contenido graso con moderado contenido graso.

Dosificación y Grupo Etario:

- Pacientes adultos con tratamiento previo:

Con al menos una sustitución¹ asociada con resistencia a darunavir.

Virontar (darunavir/ritonavir 600/100mg) dos veces al día con comida

¹V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L, T74P, L76V, I84V y L89V.

Se recomiendan pruebas genotípicas para pacientes con tratamiento antirretroviral previo. Sin embargo, cuando la prueba genotípica no es factible, se recomiendan dos dosis diarias de Darunavir /Ritonavir 600/100mg.

- Pacientes con insuficiencia hepática:

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No hay información disponible sobre el uso de Virontar cuando se coadministra a pacientes con insuficiencia hepática severa por lo tanto, no se recomienda el uso de Virontar en pacientes con insuficiencia hepática severa.

Vía de administración: Oral

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 4.1.3.0.N30

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto y la información para prescribir versión 03/05/2016.

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

3.1.4.3. ROGASTRIL PLUS MASTICABLE

Expediente : 20108928
Radicado : 2016059116
Fecha : 04/05/2016
Interesado : Laboratorios siegfried S.A.S.
Fabricante : Roemmers S.A./C.F.

Composición:

Cada tableta masticable contiene cinitaprida 1,00 mg (como tartrato ácido), simeticona 200,00 mg

Forma farmacéutica: Tabletas masticables

Indicaciones: Tratamiento de la dispepsia por dismotilidad leve a moderada. Tratamiento coadyuvante del reflujo gastroesofágico en pacientes en los que los inhibidores de la bomba de protones se hayan mostrado insuficientes. Flatulencia. Meteorismo.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida a Cinitaprida, Simeticona o cualquier componente de la fórmula. Pacientes en quienes la estimulación de la motilidad gástrica pueda resultar perjudicial (hemorragias, obstrucción o perforación). Pacientes con antecedentes de disquinesia tardía por neurolépticos. Embarazo y lactancia. Niños.

Precauciones y Advertencias:

Se recomienda administrar con precaución a pacientes que consuman bebidas alcohólicas o medicamentos con acción depresora del Sistema Nervioso Central. En los ancianos sometidos a tratamientos prolongados pueden originarse disquinesias tardías.

Aunque algunos estudios in vitro a concentraciones muy superiores de las concentraciones plasmáticas informadas en la clínica sugieren que la Cinitaprida puede prolongar la repolarización cardíaca, los estudios in vivo, tanto en animales como en seres humanos, han demostrado la ausencia de efectos sobre el electrocardiograma y en especial sobre el intervalo QT.

Embarazo: No existe experiencia en mujeres embarazadas con la asociación de Cinitaprida y Simeticona. No se aconseja administrar Rogastril Plus Masticable durante el embarazo.

Lactancia: Debido a que no se disponen estudios sobre la excreción de Cinitaprida en la leche, Rogastril Plus Masticable no debe ser administrado durante la lactancia, salvo que sea claramente necesario y se decida suspender la lactación.

Uso pediátrico: No se dispone de estudios sobre la seguridad de la asociación de Cinitaprida y Simeticona en niños y adolescentes, por lo tanto su uso no está aconsejado en estos grupos.

Uso geriátrico: De acuerdo a las consideraciones generales en pacientes ancianos, Rogastril Plus Masticable se administrará con precaución. En caso de tratamientos prolongados, pueden originarse disquinesias tardías.

Durante el tratamiento deben evitarse situaciones que requieran un estado especial de alerta, como la conducción de vehículos o la operación de maquinarias peligrosas.

Reacciones adversas:

Aunque las experiencias de farmacología clínica con Cinitaprida no han demostrado somnolencia o alteraciones en las pruebas psicométricas en los sujetos bajo tratamiento con las dosis recomendadas, algunos pacientes pueden notar una ligera sedación o somnolencia. En raras ocasiones pueden originarse reacciones extrapiramidales con espasmos de los músculos de la cara, cuello y lengua, que desaparecen suspendiendo el tratamiento. En ancianos sometidos a tratamientos prolongados, pueden originarse disquinesias tardías. En muy raras ocasiones pueden aparecer reacciones cutáneas (erupción, prurito) o ginecomastia. Excepcionalmente, angioedema. No se han descrito reacciones adversas de significancia clínica con el uso de Simeticona.

Interacciones:

La estimulación de la evacuación gástrica producida por Cinitaprida puede alterar la absorción de algunos fármacos. El médico debe interrogar al paciente sobre el tratamiento con otros medicamentos. La Cinitaprida potencia los efectos de las fenotiazinas y otros antagonistas dopaminérgicos sobre el Sistema Nervioso Central. La Cinitaprida puede disminuir el efecto de la digoxina mediante la reducción de su absorción. La administración de anticolinérgicos atropínicos y analgésicos opiáceos puede reducir las acciones de la Cinitaprida sobre el tracto digestivo.

La administración conjunta de alcohol, tranquilizantes, hipnóticos o narcóticos puede potenciar los efectos sedantes. In vitro, la Cinitaprida se metaboliza principalmente a través del CYP3A4 (y en menor medida del CYP2C8), por lo que el uso concomitante, oral o parenteral, de fármacos que inhiben significativamente esta isoenzima podría alterar su farmacocinética; ejemplos de tales fármacos son:

- azoles antifúngicos como ketoconazol, itraconazol, miconazol y fluconazol,
- inhibidores de la proteasa del HIV, principalmente indinavir y ritonavir,
- antibióticos macrólidos como eritromicina, claritromicina o troleandomicina,
- el antidepresivo nefazodona.

De todos modos un estudio en humanos a dosis repetidas de Cinitaprida en ausencia y en presencia de ketoconazol ha mostrado que la interacción farmacocinética no es grande, ya que el promedio de los valores del área bajo la curva de Cinitaprida aumentó aproximadamente 2 veces (rango: 0.9 - 4.3; I.C. 95%: 1.5 - 2.4).

La Simeticona es un compuesto químicamente inerte que no se absorbe en el tracto gastrointestinal. No se han descrito hasta la fecha interacciones para Simeticona.

Dosificación y Grupo Etario:

Adultos: 1 tableta 3 veces al día, 15 minutos antes de cada comida.

Los comprimidos masticables pueden ser masticados o disueltos lentamente en la boca.

No es más eficaz ni conveniente aumentar la dosis recomendada.

No se aconseja la administración de Rogastril Plus Masticable a niños y adolescentes, por no existir experiencia al respecto.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

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

Composición:

**Cada tableta masticable contiene cinitaprida 1,00 mg(como tartrato acido),
simeticona 200,00 mg**

Forma farmacéutica: Tabletas masticables

Indicaciones: Tratamiento de la dispepsia por dismotilidad leve a moderada. Tratamiento coadyuvante del reflujo gastroesofágico en pacientes en los que los inhibidores de la bomba de protones se hayan mostrado insuficientes. Flatulencia. Meteorismo.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida a Cinitaprida, Simeticona o cualquier componente de la fórmula. Pacientes en quienes la estimulación de la motilidad gástrica pueda resultar perjudicial (hemorragias, obstrucción o perforación). Pacientes con antecedentes de disquinesia tardía por neurolépticos. Embarazo y lactancia. Niños.

Precauciones y Advertencias:

Se recomienda administrar con precaución a pacientes que consuman bebidas alcohólicas o medicamentos con acción depresora del Sistema Nervioso Central.

En los ancianos sometidos a tratamientos prolongados pueden originarse disquinesias tardías.

Aunque algunos estudios *in vitro* a concentraciones muy superiores de las concentraciones plasmáticas informadas en la clínica sugieren que la Cinitaprida puede prolongar la repolarización cardíaca, los estudios *in vivo*, tanto en animales como en seres humanos, han demostrado la ausencia de efectos sobre el electrocardiograma y en especial sobre el intervalo QT.

Embarazo: No existe experiencia en mujeres embarazadas con la asociación de Cinitaprida y Simeticona. No se aconseja administrar Rogastril Plus Masticable durante el embarazo.

Lactancia: Debido a que no se disponen estudios sobre la excreción de Cinitaprida en la leche, Rogastril Plus Masticable no debe ser administrado durante la lactancia, salvo que sea claramente necesario y se decida suspender la lactación.

Uso pediátrico: No se dispone de estudios sobre la seguridad de la asociación de Cinitaprida y Simeticona en niños y adolescentes, por lo tanto su uso no está aconsejado en estos grupos.

Uso geriátrico: De acuerdo a las consideraciones generales en pacientes ancianos, Rogastril Plus Masticable se administrará con precaución. En caso de tratamientos prolongados, pueden originarse disquinesias tardías.

Durante el tratamiento deben evitarse situaciones que requieran un estado especial de alerta, como la conducción de vehículos o la operación de maquinarias peligrosas.

Reacciones adversas:

Aunque las experiencias de farmacología clínica con Cinitaprida no han demostrado somnolencia o alteraciones en las pruebas psicométricas en los sujetos bajo tratamiento con las dosis recomendadas, algunos pacientes pueden notar una ligera sedación o somnolencia. En raras ocasiones pueden originarse reacciones extrapiramidales con espasmos de los músculos de la cara, cuello y lengua, que desaparecen suspendiendo el tratamiento. En ancianos sometidos a tratamientos prolongados, pueden originarse disquinesias tardías. En muy raras ocasiones pueden aparecer reacciones cutáneas (erupción, prurito) o ginecomastia. Excepcionalmente, angioedema. No se han descrito reacciones adversas de significancia clínica con el uso de Simeticona.

Interacciones:

La estimulación de la evacuación gástrica producida por Cinitaprida puede alterar la absorción de algunos fármacos. El médico debe interrogar al paciente sobre el tratamiento con otros medicamentos. La Cinitaprida potencia los efectos de las fenotiazinas y otros antagonistas dopaminérgicos sobre el Sistema Nervioso

Central. La Cinitaprida puede disminuir el efecto de la digoxina mediante la reducción de su absorción. La administración de anticolinérgicos atropínicos y analgésicos opiáceos puede reducir las acciones de la Cinitaprida sobre el tracto digestivo.

La administración conjunta de alcohol, tranquilizantes, hipnóticos o narcóticos puede potenciar los efectos sedantes. In vitro, la Cinitaprida se metaboliza principalmente a través del CYP3A4 (y en menor medida del CYP2C8), por lo que el uso concomitante, oral o parenteral, de fármacos que inhiben significativamente esta isoenzima podría alterar su farmacocinética; ejemplos de tales fármacos son:

- azoles antifúngicos como ketoconazol, itraconazol, miconazol y fluconazol,
- inhibidores de la proteasa del HIV, principalmente indinavir y ritonavir,
- antibióticos macrólidos como eritromicina, claritromicina o troleandomicina,
- el antidepresivo nefazodona.

De todos modos un estudio en humanos a dosis repetidas de Cinitaprida en ausencia y en presencia de ketoconazol ha mostrado que la interacción farmacocinética no es grande, ya que el promedio de los valores del área bajo la curva de Cinitaprida aumentó aproximadamente 2 veces (rango: 0.9 - 4.3; I.C. 95%: 1.5 - 2.4).

La Simeticona es un compuesto químicamente inerte que no se absorbe en el tracto gastrointestinal. No se han descrito hasta la fecha interacciones para Simeticona.

Dosificación y Grupo Etario:

Adultos: 1 tableta 3 veces al día, 15 minutos antes de cada comida.

Los comprimidos masticables pueden ser masticados o disueltos lentamente en la boca.

No es más eficaz ni conveniente aumentar la dosis recomendada.

No se aconseja la administración de Rogastril Plus Masticable a niños y adolescentes, por no existir experiencia al respecto.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica 8.1.4.0.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.

3.1.4.4. ROGASTRIL PLUS

Expediente : 20108931
Radicado : 2016059130
Fecha : 04/05/2016
Interesado : Laboratorios Siegfried S.A.S.
Fabricante : Roemmers S.A.I.C.F.

Composición: Cada tableta contiene cinitaprida 1,00 mg (como tartrato ácido), simeticona 200,00 mg

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Tratamiento de la dispepsia por dismotilidad leve a moderada. Tratamiento coadyuvante del reflujo gastroesofágico en pacientes en los que los inhibidores de la bomba de protones se hayan mostrado insuficientes. Flatulencia. Meteorismo.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida a Cinitaprida, Simeticona o cualquier componente de la fórmula. Pacientes en quienes la estimulación de la motilidad gástrica pueda resultar perjudicial (hemorragias, obstrucción o perforación). Pacientes con antecedentes de disquinesia tardía por neurolépticos. Embarazo y lactancia. Niños.

Precauciones y advertencias:

Se recomienda administrar con precaución a pacientes que consuman bebidas alcohólicas o medicamentos con acción depresora del Sistema Nervioso Central.

En los ancianos sometidos a tratamientos prolongados pueden originarse disquinesias tardías.

Aunque algunos estudios in vitro a concentraciones muy superiores de las concentraciones plasmáticas informadas en la clínica sugieren que la Cinitaprida puede prolongar la repolarización cardíaca, los estudios in vivo, tanto en animales como en seres humanos, han demostrado la ausencia de efectos sobre el electrocardiograma y en especial sobre el intervalo QT.

Embarazo: No existe experiencia en mujeres embarazadas con la asociación de Cinitaprida y Simeticona. No se aconseja administrar Rogastril Plus durante el embarazo.

Lactancia: Debido a que no se disponen estudios sobre la excreción de Cinitaprida en la leche, Rogastril Plus no debe ser administrado durante la lactancia, salvo que sea claramente necesario y se decida suspender la lactación.

Uso pediátrico: No se dispone de estudios sobre la seguridad de la asociación de Cinitaprida y Simeticona en niños y adolescentes, por lo tanto su uso no está aconsejado en estos grupos.

Uso geriátrico: De acuerdo a las consideraciones generales en pacientes ancianos, Rogastril Plus se administrará con precaución. En caso de tratamientos prolongados, pueden originarse disquinesias tardías.

Durante el tratamiento deben evitarse situaciones que requieran un estado especial de alerta, como la conducción de vehículos o la operación de maquinarias peligrosas.

Reacciones adversas:

Aunque las experiencias de farmacología clínica con Cinitaprida no han demostrado somnolencia o alteraciones en las pruebas psicométricas en los sujetos bajo tratamiento con las dosis recomendadas, algunos pacientes pueden notar una ligera sedación o somnolencia. En raras ocasiones pueden originarse reacciones extrapiramidales con espasmos de los músculos de la cara, cuello y lengua, que desaparecen suspendiendo el tratamiento. En ancianos sometidos a tratamientos prolongados, pueden originarse disquinesias tardías. En muy raras ocasiones pueden aparecer reacciones cutáneas (erupción, prurito) o ginecomastia. Excepcionalmente, angioedema. No se han descrito reacciones adversas de significancia clínica con el uso de Simeticona.

Interacciones:

La estimulación de la evacuación gástrica producida por Cinitaprida puede alterar la absorción de algunos fármacos. El médico debe interrogar al paciente sobre el tratamiento con otros medicamentos. La Cinitaprida potencia los efectos de las fenotiazinas y otros antagonistas dopaminérgicos sobre el Sistema Nervioso Central. La Cinitaprida puede disminuir el efecto de la digoxina mediante la reducción de su absorción. La administración de anticolinérgicos atropínicos y analgésicos opiáceos puede reducir las acciones de la Cinitaprida sobre el tracto digestivo.

La administración conjunta de alcohol, tranquilizantes, hipnóticos o narcóticos puede potenciar los efectos sedantes. In vitro, la Cinitaprida se metaboliza principalmente a través del CYP3A4 (y en menor medida del CYP2C8), por lo que el uso concomitante, oral o parenteral, de fármacos que inhiben significativamente esta isoenzima podría alterar su farmacocinética; ejemplos de tales fármacos son:

- azoles antifúngicos como ketoconazol, itraconazol, miconazol y fluconazol,

- inhibidores de la proteasa del HIV, principalmente indinavir y ritonavir,
- antibióticos macrólidos como eritromicina, claritromicina o troleandomicina,
- el antidepresivo nefazodona.

De todos modos un estudio en humanos a dosis repetidas de Cinitaprida en ausencia y en presencia de ketoconazol ha mostrado que la interacción farmacocinética no es grande, ya que el promedio de los valores del área bajo la curva de Cinitaprida aumentó aproximadamente 2 veces (rango: 0.9 - 4.3; I.C. 95%: 1.5 - 2.4).

La Simeticona es un compuesto químicamente inerte que no se absorbe en el tracto gastrointestinal. No se han descrito hasta la fecha interacciones para Simeticona.

Dosificación y Grupo Etario:

Adultos: 1 tableta 3 veces al día, 15 minutos antes de cada comida.

No es más eficaz ni conveniente aumentar la dosis recomendada.

No se aconseja la administración de Rogastril Plus a niños y adolescentes, por no existir experiencia al respecto.

Vía de administración: Oral

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

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

Composición: Cada tableta contiene cinitaprida 1,00 mg (como tartrato ácido), simeticona 200,00 mg

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Tratamiento de la dispepsia por dismotilidad leve a moderada. Tratamiento coadyuvante del reflujo gastroesofágico en pacientes en los que los inhibidores de la bomba de protones se hayan mostrado insuficientes. Flatulencia. Meteorismo.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida a Cinitaprida, Simeticona o cualquier componente de la fórmula. Pacientes en quienes la estimulación de la

motilidad gástrica pueda resultar perjudicial (hemorragias, obstrucción o perforación). Pacientes con antecedentes de disquinesia tardía por neurolépticos. Embarazo y lactancia. Niños.

Precauciones y advertencias:

Se recomienda administrar con precaución a pacientes que consuman bebidas alcohólicas o medicamentos con acción depresora del Sistema Nervioso Central.

En los ancianos sometidos a tratamientos prolongados pueden originarse disquinesias tardías.

Aunque algunos estudios in vitro a concentraciones muy superiores de las concentraciones plasmáticas informadas en la clínica sugieren que la Cinitaprida puede prolongar la repolarización cardíaca, los estudios in vivo, tanto en animales como en seres humanos, han demostrado la ausencia de efectos sobre el electrocardiograma y en especial sobre el intervalo QT.

Embarazo: No existe experiencia en mujeres embarazadas con la asociación de Cinitaprida y Simeticona. No se aconseja administrar Rogastril Plus durante el embarazo.

Lactancia: Debido a que no se disponen estudios sobre la excreción de Cinitaprida en la leche, Rogastril Plus no debe ser administrado durante la lactancia, salvo que sea claramente necesario y se decida suspender la lactación.

Uso pediátrico: No se dispone de estudios sobre la seguridad de la asociación de Cinitaprida y Simeticona en niños y adolescentes, por lo tanto su uso no está aconsejado en estos grupos.

Uso geriátrico: De acuerdo a las consideraciones generales en pacientes ancianos, Rogastril Plus se administrará con precaución. En caso de tratamientos prolongados, pueden originarse disquinesias tardías.

Durante el tratamiento deben evitarse situaciones que requieran un estado especial de alerta, como la conducción de vehículos o la operación de maquinarias peligrosas.

Reacciones adversas:

Aunque las experiencias de farmacología clínica con Cinitaprida no han demostrado somnolencia o alteraciones en las pruebas psicométricas en los sujetos bajo tratamiento con las dosis recomendadas, algunos pacientes pueden notar una ligera sedación o somnolencia. En raras ocasiones pueden originarse

reacciones extrapiramidales con espasmos de los músculos de la cara, cuello y lengua, que desaparecen suspendiendo el tratamiento. En ancianos sometidos a tratamientos prolongados, pueden originarse disquinesias tardías. En muy raras ocasiones pueden aparecer reacciones cutáneas (erupción, prurito) o ginecomastia. Excepcionalmente, angioedema. No se han descrito reacciones adversas de significancia clínica con el uso de Simeticona.

Interacciones:

La estimulación de la evacuación gástrica producida por Cinitaprida puede alterar la absorción de algunos fármacos. El médico debe interrogar al paciente sobre el tratamiento con otros medicamentos. La Cinitaprida potencia los efectos de las fenotiazinas y otros antagonistas dopaminérgicos sobre el Sistema Nervioso Central. La Cinitaprida puede disminuir el efecto de la digoxina mediante la reducción de su absorción. La administración de anticolinérgicos atropínicos y analgésicos opiáceos puede reducir las acciones de la Cinitaprida sobre el tracto digestivo.

La administración conjunta de alcohol, tranquilizantes, hipnóticos o narcóticos puede potenciar los efectos sedantes. In vitro, la Cinitaprida se metaboliza principalmente a través del CYP3A4 (y en menor medida del CYP2C8), por lo que el uso concomitante, oral o parenteral, de fármacos que inhiben significativamente esta isoenzima podría alterar su farmacocinética; ejemplos de tales fármacos son:

- azoles antifúngicos como ketoconazol, itraconazol, miconazol y fluconazol,
- inhibidores de la proteasa del HIV, principalmente indinavir y ritonavir,
- antibióticos macrólidos como eritromicina, claritromicina o troleandomicina,
- el antidepresivo nefazodona.

De todos modos un estudio en humanos a dosis repetidas de Cinitaprida en ausencia y en presencia de ketoconazol ha mostrado que la interacción farmacocinética no es grande, ya que el promedio de los valores del área bajo la curva de Cinitaprida aumentó aproximadamente 2 veces (rango: 0.9 - 4.3; I.C. 95%: 1.5 - 2.4).

La Simeticona es un compuesto químicamente inerte que no se absorbe en el tracto gastrointestinal. No se han descrito hasta la fecha interacciones para Simeticona.

Dosificación y Grupo Etario:

Adultos: 1 tableta 3 veces al día, 15 minutos antes de cada comida.

No es más eficaz ni conveniente aumentar la dosis recomendada.

No se aconseja la administración de Rogastril Plus a niños y adolescentes, por no existir experiencia al respecto.

Vía de administración: Oral

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica 8.1.4.0.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.

3.1.4.5. ROGASTRIL PLUS

Expediente : 20108879
Radicado : 2016058382
Fecha : 03/05/2016
Interesado : Laboratorios Siegfried S.A.S.
Fabricante : Roemmers S.A.I.C.F.

Composición:

Cada 100 mL contiene cinitaprida 10,00 mg (como tartrato ácido), simeticona 2000,00 mg

Forma farmacéutica: Suspensión

Indicaciones: Tratamiento de la dispepsia por dismotilidad leve a moderada. Tratamiento coadyuvante del reflujo gastroesofágico en pacientes en los que los inhibidores de la bomba de protones se hayan mostrado insuficientes. Flatulencia. Meteorismo.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida a Cinitaprida, Simeticona o cualquier componente de la fórmula. Pacientes en quienes la estimulación de la motilidad gástrica pueda resultar perjudicial (hemorragias, obstrucción o perforación). Pacientes con antecedentes de disquinesia tardía por neurolépticos. Embarazo y lactancia. Niños.

Precauciones y advertencias:

Se recomienda administrar con precaución a pacientes que consuman bebidas alcohólicas o medicamentos con acción depresora del Sistema Nervioso Central. En los ancianos sometidos a tratamientos prolongados pueden originarse disquinesias tardías.

Aunque algunos estudios *in vitro* a concentraciones muy superiores de las concentraciones plasmáticas informadas en la clínica sugieren que la Cinitaprida puede prolongar la repolarización cardíaca, los estudios *in vivo*, tanto en animales como en seres humanos, han demostrado la ausencia de efectos sobre el electrocardiograma y en especial sobre el intervalo QT.

Embarazo: No existe experiencia en mujeres embarazadas con la asociación de Cinitaprida y Simeticona. No se aconseja administrar Rogastril Plus durante el embarazo.

Lactancia: Debido a que no se disponen estudios sobre la excreción de Cinitaprida en la leche, Rogastril Plus no debe ser administrado durante la lactancia, salvo que sea claramente necesario y se decida suspender la lactación.

Uso pediátrico: No se dispone de estudios sobre la seguridad de la asociación de Cinitaprida y Simeticona en niños y adolescentes, por lo tanto su uso no está aconsejado en estos grupos.

Uso geriátrico: De acuerdo a las consideraciones generales en pacientes ancianos, Rogastril Plus se administrará con precaución. En caso de tratamientos prolongados, pueden originarse disquinesias tardías.

Durante el tratamiento deben evitarse situaciones que requieran un estado especial de alerta, como la conducción de vehículos o la operación de maquinarias peligrosas.

Reacciones adversas:

Aunque las experiencias de farmacología clínica con Cinitaprida no han demostrado somnolencia o alteraciones en las pruebas psicométricas en los sujetos bajo tratamiento con las dosis recomendadas, algunos pacientes pueden notar una ligera sedación o somnolencia. En raras ocasiones pueden originarse reacciones extrapiramidales con espasmos de los músculos de la cara, cuello y lengua, que desaparecen suspendiendo el tratamiento. En ancianos sometidos a tratamientos prolongados, pueden originarse disquinesias tardías. En muy raras ocasiones pueden aparecer reacciones cutáneas (erupción, prurito) o ginecomastia. Excepcionalmente, angioedema. No se han descrito reacciones adversas de significancia clínica con el uso de Simeticona.

Interacciones:

La estimulación de la evacuación gástrica producida por Cinitaprida puede alterar la absorción de algunos fármacos. El médico debe interrogar al paciente sobre el tratamiento con otros medicamentos. La Cinitaprida potencia los efectos de las fenotiazinas y otros antagonistas dopaminérgicos sobre el Sistema Nervioso Central. La Cinitaprida puede disminuir el efecto de la digoxina mediante la reducción de su absorción. La administración de anticolinérgicos atropínicos y analgésicos opiáceos puede reducir las acciones de la Cinitaprida sobre el tracto digestivo.

La administración conjunta de alcohol, tranquilizantes, hipnóticos o narcóticos puede potenciar los efectos sedantes. *In vitro*, la Cinitaprida se metaboliza principalmente a

través del CYP3A4 (y en menor medida del CYP2C8), por lo que el uso concomitante, oral o parenteral, de fármacos que inhiben significativamente esta isoenzima podría alterar su farmacocinética; ejemplos de tales fármacos son:

- azoles antifúngicos como ketoconazol, itraconazol, miconazol y fluconazol,
- inhibidores de la proteasa del HIV, principalmente indinavir y ritonavir,
- antibióticos macrólidos como eritromicina, claritromicina o troleandomicina,
- el antidepresivo nefazodona.

De todos modos un estudio en humanos a dosis repetidas de Cinitaprida en ausencia y en presencia de ketoconazol ha mostrado que la interacción farmacocinética no es grande, ya que el promedio de los valores del área bajo la curva de Cinitaprida aumentó aproximadamente 2 veces (rango: 0.9 - 4.3; I.C. 95%: 1.5 - 2.4).

La Simeticona es un compuesto químicamente inerte que no se absorbe en el tracto gastrointestinal. No se han descrito hasta la fecha interacciones para Simeticona.

Dosificación y Grupo Etario:

Rogastril plus suspensión: (Una medida= 5mL)

Adultos: Dos medidas (10 mL) 3 veces al día, 15 minutos antes de cada comida.

Agitar bien el frasco antes de usar:

No es más eficaz ni conveniente aumentar la dosis recomendada.

No se aconseja la administración de Rogastril Plus a niños y adolescentes, por no existir experiencia al respecto.

Vía de administración: Oral

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

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

Composición:

Cada 100 mL contiene cinitaprida 10,00 mg (como tartrato ácido), simeticona 2000,00 mg

Forma farmacéutica: Suspensión

Indicaciones: Tratamiento de la dispepsia por dismotilidad leve a moderada. Tratamiento coadyuvante del reflujo gastroesofágico en pacientes en los que los inhibidores de la bomba de protones se hayan mostrado insuficientes. Flatulencia. Meteorismo.

Contraindicaciones: (Del Documento) Hipersensibilidad conocida a Cinitaprida, Simeticona o cualquier componente de la fórmula. Pacientes en quienes la estimulación de la motilidad gástrica pueda resultar perjudicial (hemorragias, obstrucción o perforación). Pacientes con antecedentes de disquinesia tardía por neurolépticos. Embarazo y lactancia. Niños.

Precauciones y advertencias:

Se recomienda administrar con precaución a pacientes que consuman bebidas alcohólicas o medicamentos con acción depresora del Sistema Nervioso Central. En los ancianos sometidos a tratamientos prolongados pueden originarse disquinesias tardías.

Aunque algunos estudios *in vitro* a concentraciones muy superiores de las concentraciones plasmáticas informadas en la clínica sugieren que la Cinitaprida puede prolongar la repolarización cardíaca, los estudios *in vivo*, tanto en animales como en seres humanos, han demostrado la ausencia de efectos sobre el electrocardiograma y en especial sobre el intervalo QT.

Embarazo: No existe experiencia en mujeres embarazadas con la asociación de Cinitaprida y Simeticona. No se aconseja administrar Rogastril Plus durante el embarazo.

Lactancia: Debido a que no se disponen estudios sobre la excreción de Cinitaprida en la leche, Rogastril Plus no debe ser administrado durante la lactancia, salvo que sea claramente necesario y se decida suspender la lactación.

Uso pediátrico: No se dispone de estudios sobre la seguridad de la asociación de Cinitaprida y Simeticona en niños y adolescentes, por lo tanto su uso no está aconsejado en estos grupos.

Uso geriátrico: De acuerdo a las consideraciones generales en pacientes ancianos, Rogastril Plus se administrará con precaución. En caso de tratamientos prolongados, pueden originarse disquinesias tardías.

Durante el tratamiento deben evitarse situaciones que requieran un estado especial de alerta, como la conducción de vehículos o la operación de maquinarias peligrosas.

Reacciones adversas:

Aunque las experiencias de farmacología clínica con Cinitaprida no han demostrado somnolencia o alteraciones en las pruebas psicométricas en los sujetos bajo tratamiento con las dosis recomendadas, algunos pacientes pueden

notar una ligera sedación o somnolencia. En raras ocasiones pueden originarse reacciones extrapiramidales con espasmos de los músculos de la cara, cuello y lengua, que desaparecen suspendiendo el tratamiento. En ancianos sometidos a tratamientos prolongados, pueden originarse disquinesias tardías. En muy raras ocasiones pueden aparecer reacciones cutáneas (erupción, prurito) o ginecomastia. Excepcionalmente, angioedema. No se han descrito reacciones adversas de significancia clínica con el uso de Simeticona.

Interacciones:

La estimulación de la evacuación gástrica producida por Cinitaprida puede alterar la absorción de algunos fármacos. El médico debe interrogar al paciente sobre el tratamiento con otros medicamentos. La Cinitaprida potencia los efectos de las fenotiazinas y otros antagonistas dopaminérgicos sobre el Sistema Nervioso Central. La Cinitaprida puede disminuir el efecto de la digoxina mediante la reducción de su absorción. La administración de anticolinérgicos atropínicos y analgésicos opiáceos puede reducir las acciones de la Cinitaprida sobre el tracto digestivo.

La administración conjunta de alcohol, tranquilizantes, hipnóticos o narcóticos puede potenciar los efectos sedantes. In vitro, la Cinitaprida se metaboliza principalmente a través del CYP3A4 (y en menor medida del CYP2C8), por lo que el uso concomitante, oral o parenteral, de fármacos que inhiben significativamente esta isoenzima podría alterar su farmacocinética; ejemplos de tales fármacos son:

- azoles antifúngicos como ketoconazol, itraconazol, miconazol y fluconazol,
- inhibidores de la proteasa del HIV, principalmente indinavir y ritonavir,
- antibióticos macrólidos como eritromicina, claritromicina o troleandomicina,
- el antidepresivo nefazodona.

De todos modos un estudio en humanos a dosis repetidas de Cinitaprida en ausencia y en presencia de ketoconazol ha mostrado que la interacción farmacocinética no es grande, ya que el promedio de los valores del área bajo la curva de Cinitaprida aumentó aproximadamente 2 veces (rango: 0.9 - 4.3; I.C. 95%: 1.5 - 2.4).

La Simeticona es un compuesto químicamente inerte que no se absorbe en el tracto gastrointestinal. No se han descrito hasta la fecha interacciones para Simeticona.

Dosificación y Grupo Etario:

Rogastril plus suspensión: (Una medida= 5mL)

Adultos: Dos medidas (10 mL) 3 veces al día, 15 minutos antes de cada comida.

Agitar bien el frasco antes de usar:

No es más eficaz ni conveniente aumentar la dosis recomendada. No se aconseja la administración de Rogastril Plus a niños y adolescentes, por no existir experiencia al respecto.

Vía de administración: Oral

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica 8.1.4.0.N20

3.1.4.6. VIRONTAR N

Expediente : 20109284
 Radicado : 2016062562
 Fecha : 11/05/2016
 Interesado : Laboratorios Expofarma S. A.
 Fabricante : Laboratorios Richmond S.A.C.I.F.

Composición: Cada comprimido recubierto contiene darunavir 800 mg, ritonavir 100 mg

Forma farmacéutica: Comprimidos recubiertos

Indicaciones:

Virontar N coadministrado con otros agentes antirretrovirales, está indicado para el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1) en:

- Pacientes adultos sin tratamiento antirretroviral previo (naïve).
- Pacientes adultos con tratamiento antirretroviral previo sin mutaciones asociadas a resistencia a darunavir.

En pacientes adultos previamente tratados se deben considerar los siguientes puntos cuando se inicia la terapia con Virontar N:

- Historial de tratamiento y, cuando estén disponibles, las pruebas genotípicas o fenotípicas deben guiar el uso de Virontar N.
- El uso de otros agentes activos con Virontar N se asocia con una probabilidad mayor de respuesta al tratamiento.

Contraindicaciones:

Virontar N está contraindicado en aquellos pacientes que tengan una hipersensibilidad conocida (ej.: necrólisis epidérmica tóxica o Síndrome de Stevens-Johnson) a darunavir,

ritonavir o a alguno de sus ingredientes. La coadministración con varias clases de drogas (incluyendo hipnóticos sedantes, antiarrítmicos o preparaciones de alcaloides derivados de ergot) está contraindicada y puede desencadenar en eventos adversos potencialmente graves o amenazantes para la vida debido a posibles efectos de ritonavir sobre el metabolismo hepático de estas drogas. Asimismo voriconazol y la Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) son excepciones en las que la coadministración de ritonavir junto con voriconazol resulta en una disminución significativa de las concentraciones plasmáticas de voriconazol, y la coadministración de ritonavir con la Hierba de San Juan puede resultar en disminución de las concentraciones plasmáticas de ritonavir.

Está contraindicada la coadministración de Virontar N con drogas cuya eliminación dependa en gran medida de CYP3A y para las cuales las concentraciones plasmáticas elevadas estén asociadas con eventos serios o amenazantes para la vida (estrecho índice terapéutico). Estas drogas y otras drogas contraindicadas (que pueden llevar a una reducción de la eficacia de darunavir).

Precauciones y advertencias:

Precauciones:

- Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción
- Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad
- Embarazo
- Lactantes
- Uso geriátrico
- Insuficiencia hepática
- Co-infección virus Hepatitis B o Hepatitis C
- Insuficiencia renal
- Género
- Raza

Advertencias:

- General
- Hepatotoxicidad
- Pancreatitis
- Reacciones alérgicas/hipersensibilidad
- Prolongación del intervalo PR
- Trastornos lipídicos
- Reacciones cutáneas severas
- Alergia a las sulfas
- Diabetes Mellitus/hiperglucemia
- Redistribución de la grasa corporal
- Síndrome de reconstitución inmune
- Hemofilia

- Resistencia/Resistencia cruzada
- Ensayos de laboratorio

Reacciones adversas:

La mayoría de las reacciones adversas reportadas durante el tratamiento con darunavir/ritonavir 800/100 mg una vez al día fueron leves en severidad. Las reacciones adversas más comunes de darunavir/ritonavir 800/100 mg una vez al día de al menos moderada intensidad (mayor o igual a Grado 2) fueron diarrea, dolor de cabeza, dolor abdominal y rash. Se han reportado discontinuaciones debido a las reacciones adversas.

Reacciones adversas menos frecuentes:

Las reacciones adversas de al menos intensidad moderada ($\geq$ Grado 2) reportadas en menos del 2% de pacientes que no habían recibido tratamiento antirretroviral previo (naïve) se enumeran debajo por sistema corporal:

Trastornos gastrointestinales: Pancreatitis aguda, dispepsia, flatulencia.

Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Astenia.

Trastornos hepatobiliares: Hepatitis aguda (ej.: hepatitis aguda, hepatitis citolítica, hepatotoxicidad).

Trastornos del sistema inmune: Hipersensibilidad a la droga, síndrome de reconstitución inmune.

Trastornos en el metabolismo y la nutrición: Diabetes mellitus.

Trastornos del tejido conectivo y musculoesquelético: Mialgia, osteonecrosis.

Trastornos psiquiátricos: Sueños anormales.

Trastornos de tejido subcutáneo y piel: Angioedema, prurito, síndrome de Stevens-Johnson, urticaria.

Reacciones adversas serias:

Dolor abdominal, hepatitis aguda, pancreatitis aguda, anorexia, astenia, diabetes mellitus, diarrea, fatiga, dolor de cabeza, aumento de enzima hepática, hipercolesterolemia, hiperglucemia, hipertrigliceridemia, síndrome de reconstitución inmune, LDL aumentada, náuseas, enzima pancreática aumentada, rash, síndrome de Stevens-Johnson, y vómitos.

Anormalidades de laboratorio:

Alteraciones de laboratorio grado 2 a 4 que representan un empeoramiento respecto a va- lores basales en pacientes adultos sin tratamiento antirretroviral previo tratados con darunavir/ritonavir 800/100 mg una vez al día se representan en la Tabla 7 del prospecto adjunto.

Pacientes coinfectados con el virus de hepatitis B y/o hepatitis C:

En pacientes coinfectados con el virus de hepatitis B o C y que recibieron darunavir/ritonavir, la incidencia de reacciones adversas y anomalías químicas clínicas no fue mayor a la de los pacientes que recibieron darunavir/ritonavir y no estaban coinfectados, excepto para el incremento de enzimas hepáticas.

La exposición farmacocinética en pacientes coinfectados es comparable a aquella en sujetos no coinfectados.

Ritonavir:

Trastornos de la vista:

Visión borrosa.

Trastornos del sistema digestivo:

Dolor abdominal, diarrea incluyendo severo desbalance hidroelectrolítico, dispepsia, flatulencia, hemorragia gastrointestinal, enfermedad de reflujo gastroesofágico, náuseas, vómitos, heces anormales, diarrea sanguinolenta, quelitis, ictericia colestásica, sequedad de boca, disfagia, eructos, úlcera esofágica, esofagitis, gastritis, gastroenteritis, daño hepático, melena, úlcera bucal, pancreatitis, colitis pseudomembranosa, trastorno rectal, hemorragia rectal, sialadenitis, tenesmo, sed, edema de lengua, y colitis ulcerativa.

Trastornos generales y del sitio de administración:

Fatiga incluyendo astenia.

Trastornos hepatobiliares:

Aumento de bilirrubina en sangre (incluyendo ictericia), hepatitis (incluyendo elevados valores de AST, ALT, GGT).

Trastornos del sistema inmune:

Hipersensibilidad incluyendo urticaria y edema facial.

Trastornos nutricionales y metabólicos:

Edema y edema periférico, gota, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, lipodistrofia adquirida, albuminuria, intolerancia al alcohol, avitaminosis, deshidratación, anormalidades enzimáticas, glucosuria, xantomatosis, aumento de nitrógeno ureico en sangre.

Trastornos del tejido conectivo y músculo esquelético:

Artralgia y dolor de espalda, miopatía, aumento de creatina fosfoquinasa, mialgia, artritis, artrosis, trastornos óseos, dolor óseo, parálisis extraocular, trastornos de articulaciones, calambres en los músculos y piernas, debilidad muscular, miositis y sacudidas.

Trastornos del sistema nervioso:

Mareos, disgeusia, parestesia, neuropatía periférica, síncope, sueños anormales, marcha anormal, despersonalización, diplopía, labilidad emocional, euforia, convulsión tipo gran mal, alucinaciones, hiperestesia, hiperquinesia, incoordinación, libido disminuida, reacción maníaca, nerviosismo, neuralgia, parálisis, dolor neuropático periférico, neuropatía sensorial periférica, trastorno de personalidad, trastornos del sueño, trastornos del discurso, estupor, hematoma subdural, temblor, vértigo y trastorno vestibular.

Trastornos psiquiátricos:

Confusión, alteración de la atención.

Trastornos renales y urinarios:

Aumento de la micción, insuficiencia renal aguda, cistitis, disuria, hematuria, impotencia, cálculos renales, insuficiencia renal, función renal anormal, dolor renal, menorragia, trastornos genitales, poliuria, uretritis, frecuencia urinaria alterada, infección del tracto urinario y vaginitis.

Trastornos respiratorios y torácicos:

Tos, dolor orofaríngeo, asma, bronquitis, disnea, hipoventilación, neumonía intersticial, edema de laringe, trastorno de pulmón, rinitis y sinusitis

Trastornos de piel y tejidos subcutáneos:

Acné, prurito, rash, sequedad de piel, eritema multiforme, foliculitis, dermatitis fúngica, furunculosis, rash maculopapular, moluscum contagiosum, onicomicosis, rash pustular, decoloración de la piel, trastornos de la piel, hipertrofia de la piel, melanoma de la piel, rash vesiculobullosa.

Trastornos cardiovasculares:

Rubor, hipertensión, hipotensión (incluyendo hipotensión ortostática), hipotermia, trastornos cardiovasculares, isquemia cerebral, trombosis venosa cerebral, migraña, infarto de miocardio, palpitación, trastorno vascular periférico, flebitis, taquicardia y vasoespasmo.

Experiencia postmarketing:

Debido a que estos eventos son reportados voluntariamente de una población de tamaño desconocido, no es siempre posible estimar la frecuencia o establecer una relación causal con la exposición a la droga.

Darunavir:

Se ha reportado redistribución de la grasa corporal.

Se han reportado rara vez rabdomiolisis (asociada con la coadministración de inhibidores de la HMG-CoA reductasa y darunavir/ritonavir), necrólisis tóxica

epidérmica, pustulosis exantémica aguda y dermatitis medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos.

Ritonavir:

Cuerpo como un todo:

Se ha reportado deshidratación, generalmente asociada con síntomas gastrointestinales y a veces resultando en hipotensión, síncope o insuficiencia renal. También ha sido reportado síncope, hipotensión ortostática e insuficiencia renal sin deshidratación conocida.

La coadministración de ritonavir con ergotamina o dihidroergotamina han sido asociadas con toxicidad ergótica aguda caracterizada por vasoespasmo e isquemia de las extremidades y otros tejidos que incluyen el sistema nervioso central.

Sistema cardiovascular:

Se reportaron bloqueo auriculoventricular de primer grado, de segundo grado y tercer grado, y bloqueo de rama derecha.

Han sido reportados eventos cardíacos y neurológicos cuando ritonavir ha sido coadministrado con disopiramida, mexiletino, nefazodona, fluoxetina y beta bloqueantes. La posibilidad de interacción de droga no puede ser excluida.

Sistema endócrino:

El síndrome de Cushing y la supresión adrenal han sido reportados cuando ritonavir ha sido coadministrado con fluticasona propionato o budesonida.

Sistema nervioso:

Ha habido reportes de convulsiones.

Trastornos de piel y tejidos subcutáneos:

Se ha reportado necrólisis epidérmica tóxica.

Interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:

Al iniciar el tratamiento con Vrontar N en pacientes que toman medicamentos que son metabolizados por CYP3A o al iniciar tratamiento con medicamentos metabolizados por CYP3A que toman Vrontar N puede resultar en un aumento de las concentraciones plasmáticas de ambas medicaciones. Este aumento concomitante de las concentraciones plasmáticas de los medicamentos puede resultar en un aumento o prolongación de los efectos terapéuticos o adversos, que desencadenan eventos severos, amenazantes para la vida o mortales. Las potenciales interacciones

medicamentosas deben ser consideradas previo o durante el tratamiento con Virontar N.

Darunavir:

Darunavir coadministrado con ritonavir es un inhibidor de CYP3A y CYP2D6. La coadministración de darunavir y ritonavir con otras drogas metabolizadas principalmente por CYP3A y CYP2D6 puede resultar en un aumento de las concentraciones plasmáticas de dichas drogas, lo que puede resultar en un aumento o prolongación del efecto terapéutico y eventos adversos.

Darunavir y ritonavir son metabolizados por CYP3A. Es de esperar que las drogas que inducen la actividad de CYP3A aumenten el clearance de darunavir y ritonavir, resultando en una disminución de las concentraciones plasmáticas de darunavir y ritonavir. La coadministración de darunavir y ritonavir y otras drogas que inhiben CYP3A pueden disminuir el clearance de darunavir y ritonavir resultando en un aumento de las concentraciones plasmáticas de darunavir y ritonavir. Ver la Tabla 4 del prospecto adjunto.

Ritonavir:

Ritonavir es un inhibidor del citocromo P450 3A (CYP3A4) y puede aumentar las concentraciones plasmáticas de drogas que son metabolizadas principalmente por CYP3A4. Aquellos medicamentos que son extensivamente metabolizados por CYP3A4 y que tienen un importante metabolismo de primer paso son los más susceptibles de tener una mayor biodisponibilidad (3 veces más) cuando son administrados con ritonavir. Por lo tanto, la coadministración de ritonavir con drogas altamente dependientes de CYP3A4 y cuyas elevadas concentraciones plasmáticas están asociadas con eventos adversos graves y/o amenazantes para la vida está contraindicada. La coadministración con otros sustratos de CYP3A4 puede requerir un ajuste de dosis o monitoreo adicional como se observa en la Tabla 5 del prospecto adjunto.

Ritonavir es también, en menor medida, un inhibidor de CYP2D6. La coadministración de drogas que son sustratos de CYP2D6 con ritonavir puede resultar en un aumento (□ 2 veces) de la biodisponibilidad de las otras drogas, requiriendo posiblemente una reducción proporcional de la dosis. Ritonavir también parece inducir CYP3A4, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 y CYP2B6, así como a otras enzimas, incluyendo la glucuronosil transferasa.

La Tabla 5 provee una lista de interacciones medicamentosas establecidas o aquellas interacciones clínicas que son potencialmente significativas. La alteración en la dosis o régimen puede ser recomendada en base a los estudios de interacciones de drogas o interacción predicha.

Efectos de los alimentos sobre la absorción oral:

- Darunavir:

Quando darunavir se coadministra con ritonavir y comida, la $C_{\text{máx}}$ y AUC, son aproximada-mente 40% mayores en relación al estado de ayuno. Por lo tanto, darunavir debe tomarse siempre con comida. La exposición a darunavir es similar dentro del rango de las comidas estudiadas. El contenido calórico total de las distintas comidas que se evaluaron oscila desde 240 Kcal (12 mg de grasa) a 928 Kcal (56 mg de grasa).

- Ritonavir:

Se observó un efecto de la alimentación para ritonavir. Los alimentos disminuyeron la biodisponibilidad de ritonavir cuando se administró a una dosis simple de 100 mg de ritonavir. Con alimentos de alto contenido graso (907 Kcal, 52 % grasa, 15 % proteínas, 33 % carbohidratos) se observó una disminución del 23 % del AUC media y una disminución del 23 % de la C_{máx} media, en comparación con la condición de ayuno. Con alimentos de contenido graso moderado, se observó una disminución del 21 % del AUC media y una disminución del 22 % de la C_{máx} media, en comparación con la condición de ayuno.

Sin embargo, el tipo de alimento no cambió la biodisponibilidad del comprimido cuando se comparó entre alimentos de alto contenido graso con moderado contenido graso.

Dosificación y Grupo Etario:

Pacientes adultos sin tratamiento antirretroviral previo (naïve):

La dosis recomendada es un comprimido recubierto de Virontar N (darunavir 800 mg/ritonavir 100 mg) una vez al día administrado con alimento.

Pacientes adultos con tratamiento antirretroviral previo:

En pacientes previamente tratados con tratamiento antirretroviral sin mutaciones asociadas a resistencia a darunavir* puede usarse un comprimido recubierto de Vironar N una vez al día administrado con alimento.

*V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L, I54M, T74P, L76V y L89V

Para los pacientes con tratamiento antirretroviral previo se recomienda realizar pruebas genotípicas.

Pacientes con insuficiencia hepática:

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No hay información disponible sobre el uso de Vironar N cuando se coadministra a pacientes con insuficiencia hepática severa, por lo tanto, no se recomienda el uso de Vironar N en pacientes con insuficiencia hepática severa.

Vía de administración: Oral

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva asociación
- Inserto 10/05/2016
- Información para prescribir 10/05/2016

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

Composición: Cada comprimido recubierto contiene darunavir 800 mg y ritonavir 100 mg

Forma farmacéutica: Comprimidos recubiertos

Indicaciones:

Virontar N coadministrado con otros agentes antirretrovirales, está indicado para el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1) en:

- Pacientes adultos sin tratamiento antirretroviral previo (naïve).
- Pacientes adultos con tratamiento antirretroviral previo sin mutaciones asociadas a resistencia a darunavir.

En pacientes adultos previamente tratados se deben considerar los siguientes puntos cuando se inicia la terapia con Virontar N:

- Historial de tratamiento y, cuando estén disponibles, las pruebas genotípicas o fenotípicas deben guiar el uso de Virontar N.
- El uso de otros agentes activos con Virontar N se asocia con una probabilidad mayor de respuesta al tratamiento.

Contraindicaciones:

Virontar N está contraindicado en aquellos pacientes que tengan una hipersensibilidad conocida (ej.: necrólisis epidérmica tóxica o Síndrome de Stevens-Johnson) a darunavir, ritonavir o a alguno de sus ingredientes. La

coadministración con varias clases de drogas (incluyendo hipnóticos sedantes, antiarrítmicos o preparaciones de alcaloides derivados de ergot) está contraindicada y puede desencadenar en eventos adversos potencialmente graves o amenazantes para la vida debido a posibles efectos de ritonavir sobre el metabolismo hepático de estas drogas. Asimismo voriconazol y la Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) son excepciones en las que la coadministración de ritonavir junto con voriconazol resulta en una disminución significativa de las concentraciones plasmáticas de voriconazol, y la coadministración de ritonavir con la Hierba de San Juan puede resultar en disminución de las concentraciones plasmáticas de ritonavir.

Está contraindicada la coadministración de Virontar N con drogas cuya eliminación dependa en gran medida de CYP3A y para las cuales las concentraciones plasmáticas elevadas estén asociadas con eventos serios o amenazantes para la vida (estrecho índice terapéutico).

Estas drogas y otras drogas contraindicadas (que pueden llevar a una reducción de la eficacia de darunavir) se enumeran en la tabla 3.

Tabla 3. Drogas que están contraindicadas con Darunavir / Ritonavir

Clase de droga	Drogas dentro de la clase que están contraindicadas con Darunavir/ritonavir	Comentario clínico
Antagonistas de alfa 1 Adrenorreceptores	Alfuzosina clorhidrato	Potenciales reacciones serias y/o mortales tal como hipotensión
Antiarrítmicos	Amiodarona, flecainida, propafenona, quinidina	Potencial de arritmias cardíacas
Antifúngicos	Voriconazol	La coadministración de voriconazol con ritonavir 400 mg cada 12 horas disminuye significativamente las concentraciones de voriconazol plasmático y puede llevar a pérdida de la respuesta antifúngica. Voriconazol está contraindicado con dosis de ritonavir de 400 mg de 12 horas o mayor.
Derivados del Ergot	Dihidroergotamina, ergonovina, metilergonovina, ergotamina	Potenciales eventos graves y/o mortales tales como toxicidad aguda del cornezuelo de centeno caracterizada por vasoespismo periférico e isquemia de las extremidades y otros tejidos, que incluyen el

		sistema nervioso central.
Agente de movilidad gastrointestinal	Cisaprida	Posibilidad de reacciones serias y/o mortales tales como arritmias cardíacas
Neurolépticos	Pimozida	Posibilidad de reacciones serias y/o mortales tales como arritmias cardíacas
Sedantes/hipnóticos	Midazolam, administración oral Triazolam	Midazolam administrado oralmente y triazolam son ampliamente metabolizados por CYP3A. La coadministración de triazolam o midazolam administrado oralmente con Virontar N puede causar grandes aumentos en la concentraciones de benzodiazepinas. Potenciales eventos serios y/o mortales tal como sedación prolongada o depresión respiratoria.
Productos a base de hierbas	Hierba de San Juan	Pacientes que toman Virontar N no deben usar productos que contengan hierba de San Juan porque la coadministración puede resultar en la reducción de las concentraciones plasmáticas de darunavir y ritonavir. Esto puede llevar a una pérdida del efecto terapéutico y el desarrollo de resistencia a ritonavir y darunavir
Inhibidores de la HMG-CoA reductasa	Lovastatina, Simvastatina	Potenciales reacciones serias tales como miopatía incluyendo rabdomiolisis
Antimicobacterianos	Rifampina	Rifampicina es un inductor potente del metabolismo de CYP450. Virontar N no debe ser usado en combinación con rifampina, debido a que puede causar disminuciones significativas de las concentraciones plasmáticas de darunavir. Esto puede causar una pérdida del efecto terapéutico para Virontar N.
Inhibidor de la PDE-5	Sildenafil cuando es usado para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (HAP)	No se ha establecido una dosis segura y efectiva para el tratamiento de la hipertensión pulmonar. Hay un riesgo incrementado para eventos

		adversos sildenafil trastornos hipotensión, prolongada y síncope)	asociados (que incluyen visuales, erección prolongada y síncope)	con incluyen visuales, erección prolongada y síncope)
--	--	---	---	---

Precauciones y advertencias:

Precauciones:

- Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción
- Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad
- Embarazo
- Lactantes
- Uso geriátrico
- Insuficiencia hepática
- Co-infección virus Hepatitis B o Hepatitis C
- Insuficiencia renal
- Género
- Raza

Advertencias:

- General
- Hepatotoxicidad
- Pancreatitis
- Reacciones alérgicas/hipersensibilidad
- Prolongación del intervalo PR
- Transtornos lipídicos
- Reacciones cutáneas severas
- Alergia a las sulfas
- Diabetes Mellitus/hiperglucemia
- Redistribución de la grasa corporal
- Síndrome de reconstitución inmune
- Hemofilia
- Resistencia/Resistencia cruzada
- Ensayos de laboratorio

Reacciones adversas:

La mayoría de las reacciones adversas reportadas durante el tratamiento con darunavir/ritonavir 800/100 mg una vez al día fueron leves en severidad. Las

reacciones adversas más comunes de darunavir/ritonavir 800/100 mg una vez al día de al menos moderada intensidad (mayor o igual a Grado 2) fueron diarrea, dolor de cabeza, dolor abdominal y rash. Se han reportado discontinuaciones debido a las reacciones adversas.

Reacciones adversas menos frecuentes:

Las reacciones adversas de al menos intensidad moderada ($\geq$ Grado 2) reportadas en menos del 2% de pacientes que no habían recibido tratamiento antirretroviral previo (naive) se enumeran debajo por sistema corporal:

Trastornos gastrointestinales: Pancreatitis aguda, dispepsia, flatulencia.

Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Astenia.

Trastornos hepatobiliares: Hepatitis aguda (ej.: hepatitis aguda, hepatitis citolítica, hepatotoxicidad).

Trastornos del sistema inmune: Hipersensibilidad a la droga, síndrome de reconstitución inmune.

Trastornos en el metabolismo y la nutrición: Diabetes mellitus.

Trastornos del tejido conectivo y musculoesquelético: Mialgia, osteonecrosis.

Trastornos psiquiátricos: Sueños anormales.

Trastornos de tejido subcutáneo y piel: Angioedema, prurito, síndrome de Stevens-Johnson, urticaria.

Reacciones adversas serias:

Dolor abdominal, hepatitis aguda, pancreatitis aguda, anorexia, astenia, diabetes mellitus, diarrea, fatiga, dolor de cabeza, aumento de enzima hepática, hipercolesterolemia, hiperglucemia, hipertrigliceridemia, síndrome de reconstitución inmune, LDL aumentada, náuseas, enzima pancreática aumentada, rash, síndrome de Stevens-Johnson, y vómitos.

Anormalidades de laboratorio:

Alteraciones de laboratorio grado 2 a 4 que representan un empeoramiento respecto a valores basales en pacientes adultos sin tratamiento antirretroviral previo tratados con darunavir/ritonavir 800/100 mg una vez al día se representan en la Tabla 7.

Tabla 7- Anormalidades de laboratorio grado 2 a 4 observadas en pacientes adultos sin tratamiento antirretroviral previo

Parámetro de laboratorio (%)	Límite	Darunavir/ritonavir 800/100 mg una vez al día +TDF/FTC
Bioquímica		
Alanina aminotransferasa		
Grado 2	$> 2,5 \text{ a } \leq 5,0 \times \text{LSN}$	9%
Grado 3	$> 5,0 \text{ a } \leq 10,0 \times \text{LSN}$	3%
Grado 4	$> 10,0 \times \text{LSN}$	$< 1\%$
Aspartato aminotransferasa		
Grado 2	$> 2,5 \text{ a } \leq 5,0 \times \text{LSN}$	7%
Grado 3	$> 5,0 \text{ a } \leq 10,0 \times \text{LSN}$	4%
Grado 4	$> 10,0 \times \text{LSN}$	1%
Fosfatasa alcalina		
Grado 2	$> 2,5 \text{ a } \leq 5,0 \times \text{LSN}$	1%
Grado 3	$> 5,0 \text{ a } \leq 10,0 \times \text{LSN}$	0%
Grado 4	$> 10,0 \times \text{LSN}$	0%
Hiperbilirrubinemia		
Grado 2	$> 1,5 \text{ a } \leq 2,5 \times \text{LSN}$	$< 1\%$
Grado 3	$> 2,5 \text{ a } \leq 5,0 \times \text{LSN}$	$< 1\%$
Grado 4	$> 5,0 \times \text{LSN}$	0%
Triglicéridos		
Grado 2	5,65-8,48 mmol/L 500-750 mg/dL	3%

Grado 3	8,49-13,56 mmol/L 751-1200 mg/dL	2%
Grado 4	> 13,56 mmol/L > 1200 mg/dL	1%
Colesterol total		
Grado 2	6,20-7,77 mmol/L 240-300 mg/dL	23%
Grado 3	> 7,77 mmol/L > 300 mg/dL	1%
Colesterol LDL		

Grado 2	4,13-4,90 mmol/L 160-190 mg/dL	14%
Grado 3	$\geq 4,91$ mmol/L ≥ 191 mg/dL	9%
Niveles de glucosa elevados		
Grado 2	6,95-13,88 mmol/L 126-250 mg/dL	11%
Grado 3	13,89-27,75 mmol/L 251-500 mg/dL	1%
Grado 4	$> 27,75$ mmol/L > 500 mg/dL	0%
Lipasa pancreática		
Grado 2	$>1,5$ a $\leq 3,0$ x LSN	3%
Grado 3	$> 3,0$ a $\leq 5,0$ x LSN	$<1\%$
Grado 4	$> 5,0$ x LSN	0%
Amilasa pancreática		
Grado 2	$> 1,5$ a $\leq 2,0$ x LSN	5%
Grado 3	$> 2,0$ a $\leq 5,0$ x LSN	5%
Grado 4	$> 5,0$ x LSN	0%

TDF: tenofovir disoproxil fumarato, FTC: emtricitabina

Pacientes coinfectados con el virus de hepatitis B y/o hepatitis C:

En pacientes coinfectados con el virus de hepatitis B o C y que recibieron darunavir/ritonavir, la incidencia de reacciones adversas y anormalidades químicas clínicas no fue mayor a la de los pacientes que recibieron darunavir/ritonavir y no estaban coinfectados, excepto para el incremento de enzimas hepáticas.

La exposición farmacocinética en pacientes coinfectados es comparable a aquella en sujetos no coinfectados.

Ritonavir:

Trastornos de la vista:

Visión borrosa.

Trastornos del sistema digestivo:

Dolor abdominal, diarrea incluyendo severo desbalance hidroelectrolítico, dispepsia, flatulencia, hemorragia gastrointestinal, enfermedad de reflujo gastroesofágico, náuseas, vómitos, heces anormales, diarrea sanguinolenta, quelitis, ictericia colestásica, sequedad de boca, disfagia, eructos, úlcera esofágica, esofagitis, gastritis, gastroenteritis, daño hepático, melena, úlcera bucal, pancreatitis, colitis pseudomembranosa, trastorno rectal, hemorragia rectal, sialadenitis, tenesmo, sed, edema de lengua, y colitis ulcerativa.

Trastornos generales y del sitio de administración:

Fatiga incluyendo astenia.

Trastornos hepatobiliares:

Aumento de bilirrubina en sangre (incluyendo ictericia), hepatitis (incluyendo elevados valores de AST, ALT, GGT).

Trastornos del sistema inmune:

Hipersensibilidad incluyendo urticaria y edema facial.

Trastornos nutricionales y metabólicos:

Edema y edema periférico, gota, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, lipodistrofia adquirida, albuminuria, intolerancia al alcohol, avitaminosis, deshidratación, anormalidades enzimáticas, glucosuria, xantomatosis, aumento de nitrógeno ureico en sangre.

Trastornos del tejido conectivo y músculo esquelético:

Artralgia y dolor de espalda, miopatía, aumento de creatina fosfoquinasa, mialgia, artritis, artrosis, trastornos óseos, dolor óseo, parálisis extraocular, trastornos de articulaciones, calambres en los músculos y piernas, debilidad muscular, miositis y sacudidas.

Trastornos del sistema nervioso:

Mareos, disgeusia, parestesia, neuropatía periférica, síncope, sueños anormales, marcha anormal, despersonalización, diplopía, labilidad emocional, euforia, convulsión tipo gran mal, alucinaciones, hiperestesia, hiperquinesia, incoordinación, libido disminuida, reacción maníaca, nerviosismo, neuralgia, parálisis, dolor neuropático periférico, neuropatía sensorial periférica, trastorno de personalidad, trastornos del sueño, trastornos del discurso, estupor, hematoma subdural, temblor, vértigo y trastorno vestibular.

Trastornos psiquiátricos:

Confusión, alteración de la atención.

Trastornos renales y urinarios:

Aumento de la micción, insuficiencia renal aguda, cistitis, disuria, hematuria, impotencia, cálculos renales, insuficiencia renal, función renal anormal, dolor renal, menorragia, trastornos genitales, poliuria, uretritis, frecuencia urinaria alterada, infección del tracto urinario y vaginitis.

Trastornos respiratorios y torácicos:

Tos, dolor orofaríngeo, asma, bronquitis, disnea, hipoventilación, neumonía intersticial, edema de laringe, trastorno de pulmón, rinitis y sinusitis

Trastornos de piel y tejidos subcutáneos:

Acné, prurito, rash, sequedad de piel, eritema multiforme, folliculitis, dermatitis fúngica, furunculosis, rash maculopapular, moluscum contagiosum, onicomycosis, rash pustular, decoloración de la piel, trastornos de la piel, hipertrofia de la piel, melanoma de la piel, rash vesiculobullosa.

Trastornos cardiovasculares:

Rubor, hipertensión, hipotensión (incluyendo hipotensión ortostática), hipotermia, trastornos cardiovasculares, isquemia cerebral, trombosis venosa cerebral, migraña, infarto de miocardio, palpitación, trastorno vascular periférico, flebitis, taquicardia y vasoespasmio.

Experiencia postmarketing:

Debido a que estos eventos son reportados voluntariamente de una población de tamaño desconocido, no es siempre posible estimar la frecuencia o establecer una relación causal con la exposición a la droga.

Darunavir:

Se ha reportado redistribución de la grasa corporal.

Se han reportado rara vez rabdomiolisis (asociada con la coadministración de inhibidores de la HMG-CoA reductasa y darunavir/ritonavir), necrólisis tóxica epidérmica, pustulosis exantémica aguda y dermatitis medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos.

Ritonavir:

Cuerpo como un todo:

Se ha reportado deshidratación, generalmente asociada con síntomas gastrointestinales y a veces resultando en hipotensión, síncope o insuficiencia renal. También ha sido reportado síncope, hipotensión ortostática e insuficiencia renal sin deshidratación conocida.

La coadministración de ritonavir con ergotamina o dihidroergotamina han sido asociadas con toxicidad ergótica aguda caracterizada por vasoespasmo e isquemia de las extremidades y otros tejidos que incluyen el sistema nervioso central.

Sistema cardiovascular:

Se reportaron bloqueo auriculoventricular de primer grado, de segundo grado y tercer grado, y bloqueo de rama derecha.

Han sido reportados eventos cardíacos y neurológicos cuando ritonavir ha sido coadministrado con disopiramida, mexiletino, nefazodona, fluoxetina y beta bloqueantes. La posibilidad de interacción de droga no puede ser excluida.

Sistema endócrino:

El síndrome de Cushing y la supresión adrenal han sido reportados cuando ritonavir ha sido coadministrado con fluticasona propionato o budesonida.

Sistema nervioso:

Ha habido reportes de convulsiones.

Trastornos de piel y tejidos subcutáneos:

Se ha reportado necrólisis epidérmica tóxica.

Interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:

Al iniciar el tratamiento con Virontar N en pacientes que toman medicamentos que son metabolizados por CYP3A o al iniciar tratamiento con medicamentos metabolizados por CYP3A que toman Virontar N puede resultar en un aumento de las concentraciones plasmáticas de ambas medicaciones. Este aumento concomitante de las concentraciones plasmáticas de los medicamentos puede resultar en un aumento o prolongación de los efectos terapéuticos o adversos, que desencadenan eventos severos, amenazantes para la vida o mortales. Las potenciales interacciones medicamentosas deben ser consideradas previo o durante el tratamiento con Virontar N.

Ver las contraindicaciones para obtener una lista de medicamentos que están contraindicados para el uso con Virontar N debido a eventos adversos potencialmente mortales, interacciones medicamentosas significativas, o pérdida del efecto terapéutico de darunavir.

Darunavir:

Darunavir coadministrado con ritonavir es un inhibidor de CYP3A y CYP2D6. La coadministración de darunavir y ritonavir con otras drogas metabolizadas principalmente por CYP3A y CYP2D6 puede resultar en un aumento de las concentraciones plasmáticas de dichas drogas, lo que puede resultar en un aumento o prolongación del efecto terapéutico y eventos adversos.

Darunavir y ritonavir son metabolizados por CYP3A. Es de esperar que las drogas que inducen la actividad de CYP3A aumenten el clearance de darunavir y ritonavir, resultando en una disminución de las concentraciones plasmáticas de darunavir y ritonavir. La coadministración de darunavir y ritonavir y otras drogas que inhiben CYP3A pueden disminuir el clearance de darunavir y ritonavir resultando en un aumento de las concentraciones plasmáticas de darunavir y ritonavir.

Ritonavir:

Ritonavir es un inhibidor del citocromo P450 3A (CYP3A4) y puede aumentar las concentraciones plasmáticas de drogas que son metabolizadas principalmente por CYP3A4. Aquellos medicamentos que son extensivamente metabolizados por CYP3A4 y que tienen un importante metabolismo de primer paso son los más susceptibles de tener una mayor biodisponibilidad (3 veces más) cuando son administrados con ritonavir. Por lo tanto, la coadministración de ritonavir con drogas altamente dependientes de CYP3A4 y cuyas elevadas concentraciones plasmáticas están asociadas con eventos adversos graves y/o amenazantes para la vida está contraindicada. La coadministración con otros sustratos de CYP3A4

puede requerir un ajuste de dosis o monitoreo adicional como se observa en la Tabla 5.

Ritonavir es también, en menor medida, un inhibidor de CYP2D6. La coadministración de drogas que son sustratos de CYP2D6 con ritonavir puede resultar en un aumento (> 2 veces) de la biodisponibilidad de las otras drogas, requiriendo posiblemente una reducción proporcional de la dosis. Ritonavir también parece inducir CYP3A4, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 y CYP2B6, así como a otras enzimas, incluyendo la glucuronosil transferasa.

La Tabla 5 provee una lista de interacciones medicamentosas establecidas o aquellas interacciones clínicas que son potencialmente significativas. La alteración en la dosis o régimen puede ser recomendada en base a los estudios de interacciones de drogas o interacción predicha.

Tabla 5– Interacciones de drogas establecidas y potencialmente significativa

Droga concomitante Clase: nombre de la droga	Efecto sobre la concentración de ritonavir o droga concomitante	Comentario clínico
Antirretrovirales		
Inhibidor de proteasa de HIV-1: atazanavir	Cuando se coadministra con dosis reducidas de atazanavir y ritonavir. ↑ atazanavir (↑AUC, ↑C _{máx} , ↑C _{min})	Las concentraciones plasmáticas de atazanavir alcanzadas con atazanavir 300 mg una vez al día y ritonavir 100 mg una vez al día son mayores que las alcanzadas con atazanavir 400 mg una vez al día.

Droga concomitante Clase: nombre de la droga	Efecto sobre la concentración de ritonavir o droga concomitante	Comentario clínico
Antirretrovirales		
Inhibidor de proteasa de HIV-1: fosamprenavir	Cuando se coadministra con dosis reducidas de ritonavir. ↑ amprenavir (↑Cmax, ↑Cmin)	
Inhibidor de proteasa de HIV-1: indinavir	Cuando se coadministra con dosis reducidas de indinavir y ritonavir ↑ indinavir (↔ AUC, ↓Cmax, ↑Cmin)	Se observaron alteraciones en las concentraciones cuando se coadministraron dosis reducidas de indinavir con ritonavir. No se ha establecido dosis apropiadas para esta combinación, respecto de la eficacia y seguridad.
Inhibidor de proteasa de HIV-1: saquinavir	Cuando se coadministran con dosis reducidas de ritonavir ↑ saquinavir (↑AUC, ↑Cmax, ↑Cmin)	Saquinavir y ritonavir no deben administrarse juntas con rifampicina, debido al riesgo de hepatotoxicidad grave (que se presenta como aumento de transaminasas hepáticas) si las 3 drogas se administran juntas.
Inhibidor de proteasa de HIV-1: tipranavir	Cuando se coadministran con dosis reducidas de ritonavir ↑ tipranavir (↑AUC, ↑Cmax, ↑Cmin)	Se reportaron hepatitis clínicas y descompensación hepática que incluyeron algunas muertes. Todos los pacientes deben ser seguidos estrechamente con monitoreo clínico y de laboratorio, especialmente aquellas con hepatitis crónica B o coinfección C, debido a que estos pacientes tienen un riesgo aumentado de hepatotoxicidad. Los test de función hepática deben ser realizados previamente al inicio de la terapia con tipranavir/ritonavir, y frecuentemente a través de la duración del tratamiento.

Droga concomitante Clase: nombre de la droga	Efecto sobre la concentración de ritonavir o droga concomitante	Comentario clínico
Antirretrovirales		
Inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa reversa: delarvidina	↑ ritonavir (↑AUC, ↑Cmax, Cmin)	No se han establecido dosis apropiadas de esta combinación respecto a la seguridad y eficacia.
Antagonista de CCR5 de HIV-1: maraviroc	↑ maraviroc	La administración concurrente de maraviroc con ritonavir aumenta el nivel plasmático de maraviroc
Inhibidor de integrasa: raltegravir	↓ raltegravir	Los efectos de ritonavir sobre raltegravir con regímenes de dosis superiores a ritonavir 100 mg dos veces al día no han sido evaluados, sin embargo las concentraciones de raltegravir pueden disminuir con la coadministración.
Otras drogas		
Analgésicos, narcóticos: tramadol, propoxifeno		Cuando se administra con ritonavir puede necesitarse una disminución de dosis.
Anestésico: meperidina	↓ meperidina ↑ normeperidina (metabolito)	No se recomienda el aumento de la dosis y el uso a largo plazo de meperidina con ritonavir debido a las concentraciones aumentadas del metabolito normeperidina que tiene tanto actividad analgésica como actividad estimulante del SNC (por ej. convulsiones)
Antiarrítmicos: disopiramida, lidocaína, mexiletina	↑ antiarrítmicos	Se debe tener cuidado y se debe monitorear la concentración terapéutica de estas drogas cuando se coadministran con ritonavir.

Droga concomitante Clase: nombre de la droga	Efecto sobre la concentración de ritonavir o droga concomitante	Comentario clínico
Otras drogas		
Drogas oncológicas: dasatinib, nilotinib, vincristina, vinblastina	↑ drogas oncológicas	Las concentraciones de estas drogas pueden aumentar cuando se coadministran con ritonavir resultando en un potencial aumento de eventos adversos generalmente asociados con estas drogas. Para vincristina y vinblastina, se debe tener cuidado de retener temporariamente el ritonavir que contiene el régimen antirretroviral en pacientes que desarrollan efectos adversos hematológicos o gastrointestinales significativos en forma concurrentemente con vincristina o vinblastina. Los médicos deben advertir que si el ritonavir es suspendido durante un periodo prolongado, se debe considerar alterar el régimen para no incluir un inhibidor de P-gp o CYP3A para controlar la carga viral de HIV-1. Un descenso en la dosis o ajuste del intervalo de dosis de nilotinib y dasatinib puede ser necesario para pacientes que requieren la coadministración con inhibidores CYP3A4 como ritonavir.
Anticoagulante: warfarina	↓ R-warfarina ↓ ↑ S-warfarina	Se indica un monitoreo inicial frecuente del RIN durante la coadministración de ritonavir con warfarina.

Droga concomitante Clase: nombre de la droga	Efecto sobre la concentración de ritonavir o droga concomitante	Comentario clínico
Otras drogas		
Anticoagulante: rivaroxaban	↑ rivaroxaban	Evitar el uso concomitante de rivaroxaban y ritonavir. La coadministración de ritonavir y rivaroxaban resulta en una concentración aumentada de rivaroxaban que puede llevar a un aumento en el sangrado
Anticonvulsivantes: carbamazepina, clonazepam, etosuximida	↑ anticonvulsivantes	Usar con cuidado. Puede necesitarse una disminución de la dosis de estas drogas cuando se coadministra con ritonavir y se recomienda monitorear la concentración terapéutica para estos anticonvulsivantes.
Anticonvulsivantes: divalproex, lamotrigina, fenitoína	↑ anticonvulsivantes	Usar con cuidado. Puede necesitarse un aumento en la dosis de estas drogas cuando se coadministra con ritonavir y se recomienda monitorear sus concentraciones terapéuticas.
Antidepresivos: nefazodona, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS): fluoxetina, paroxetina tricíclicos: amitriptilina, nortriptilina	↑ antidepresivos	Puede requerirse una disminución de la dosis de estas drogas cuando se coadministran con ritonavir.
Antidepresivos: bupropion	↓ bupropion ↓ metabolito activo, hidroxibupropion	Administración concurrente de bupropion con ritonavir puede disminuir los niveles de plasma tanto de bupropion como de su metabolito activo (hidroxibupropion). Los pacientes que reciben ritonavir y bupropion concurrentemente deben ser monitoreados por una adecuada respuesta clínica a bupropion.

Droga concomitante Clase: nombre de la droga	Efecto sobre la concentración de ritonavir o droga concomitante	Comentario clínico
Otras drogas		
Antidepresivo: desipramina	↑ desipramina	Se recomienda reducción de dosis y monitoreo de la concentración de desipramina.
Antidepresivo: trazodona	↑ trazodona	El uso concomitante con ritonavir, aumenta la concentración plasmática de trazodona. Luego de la administración de trazodona con ritonavir se observaron eventos adversos de náusea, mareo, hipotensión y síncope. Si se usa trazodona con un inhibidor de CYP3A4 como ritonavir, la combinación debe ser usada con cuidado y debe considerarse una menor dosis de trazodona.
Antiemético: dronabinol	↑ dronabinol	Puede requerirse disminuir la dosis de dronabinol cuando se administra con ritonavir.
Antifúngicos: ketoconazol, itraconazol, voriconazol	↑ ketoconazol ↑ itraconazol ↓ voriconazol	No se recomiendan altas dosis de ketoconazol o itraconazol (mayores a 200 mg por día) La coadministración de voriconazol y ritonavir 400 mg cada 12 horas está contraindicada. La coadministración de voriconazol y ritonavir 100 mg debe ser evitada, a menos que la evaluación del riesgo/beneficio al paciente justifique el uso de voriconazol

Antigotoso: colchicina	↑ colchicina	Los pacientes que tienen insuficiencia renal o hepática no deben recibir colchicina con ritonavir. <u>Tratamiento de las exacerbaciones de gota en pacientes con ritonavir:</u> 0,6mg para una dosis, seguida de 0,3mg una hora después. La dosis debe ser repetida no antes de los 3 días. <u>Profilaxis de las exacerbaciones de gota en pacientes con ritonavir:</u> Si el régimen de colchicina original era de 0,6 mg dos veces al día, el régimen debe ser ajustado a 0,3 mg una vez al día. Si el régimen de colchicina original era de 0,6 mg una vez al día, el régimen debe ser ajustado a 0,3 mg una vez día por medio. <u>Tratamiento de la fiebre mediterránea familiar en pacientes con ritonavir:</u> Dosis máxima de 0,6 mg (puede ser administrada 0,3 mg tres veces al día).
Antiinfecciosos: claritromicina	↑ claritromicina	Para pacientes con insuficiencia renal se deben considerar los siguientes ajustes de dosis: • Para pacientes con Clcr 30 a 60 ml/min la dosis de claritromicina debe ser reducida en un 50%. • Para pacientes con Clcr menor que 30 ml/min la dosis de claritromicina debe ser reducida en un 75%. No se requiere ajuste de dosis para pacientes con función renal normal.

Antimicobacterianos: rifabutina	↑ rifabutina y metabolito de rifabutina	Se recomienda reducción de dosis de rifabutina en al menos $\frac{1}{4}$ de la dosis normal de 300 mg por día (por ej. 150 mg cada día y medio o 3 veces a la semana). Reducción de dosis posteriores pueden ser necesarias.
Antimicobacterianos: rifampicina	↓ ritonavir	Puede llevar a pérdida de la respuesta virológica. Se deben considerar administrar otros antimicobacterianos como rifabutina.
Antiparasitario: atovacuona	↓ atovacuona	Se desconoce la importancia clínica, sin embargo se puede requerir aumento en la dosis de atovacuona.
Antiparasitario: quinina	↑ quinina	Puede ser necesario un descenso en la dosis de quinina cuando se coadministra con ritonavir.
Beta bloqueantes: metoprolol, timolol	↑ beta bloqueantes	Se debe tener cuidado y se recomienda realizar monitoreo clínico. Puede ser necesario un descenso de la dosis de los betabloqueantes cuando se coadministran con ritonavir.
Broncodilatadores: teofilina	↓ teofilina	Puede ser necesario aumentar la dosis de teofilina; se debe considerar monitoreo clínico.
Bloqueantes de canales de calcio: diltiazem, nifedipina, verapamilo	↑ bloqueantes de canales	Se debe tener cuidado y se recomienda realizar monitoreo clínico. Puede ser necesario un descenso de la dosis de los bloqueantes de calcio cuando se coadministran con ritonavir.
Digoxina	↑ digoxina	Administración concomitante de ritonavir con digoxina puede requerir aumento de dosis. Se debe monitorear los niveles séricos de digoxina.

Antagonistas del receptor de endotelina: bosentan	↑ bosentan	<u>Coadministración de bosentan en pacientes con ritonavir:</u> En pacientes que han recibido ritonavir por al menos 10 días, empezar con bosentan a una dosis de 62,5 mg una vez al día o cada día y medio basado en la tolerabilidad individual. <u>Coadministración de ritonavir en pacientes con bosentan:</u> Discontinuar el uso de bosentan al menos 36 horas previas al inicio con ritonavir. Luego de al menos 10 días luego del inicio de ritonavir, reiniciar bosentan a una dosis de 62, 5 mg una vez al día o cada día y medio en base a la tolerabilidad individual.
Inhibidor de la HMG-coa reductasa: atorvastatina, rosuvastatina	↑ atorvastatina ↑ rosuvastatina	Titular las dosis de atorvastatina y rosuvastatina cuidadosamente y usar la dosis más baja necesaria.
Inmunosupresores: ciclosporina, tacrolimus, sirolimus (rapamicina)	↑ inmunosupresores	Se recomienda el monitoreo de la concentración terapéutica de los inmunosupresores cuando se coadministran con ritonavir.

Esteroides inhalatorios e intranasales: fluticasona budesonida	↑ glucocorticoides	El uso de ritonavir y fluticasona u otros glucocorticoides que son metabolizados por CYP3A4 no se recomienda a menos que el beneficio potencial del tratamiento supere el riesgo de los efectos corticosteroides sistémicos. El uso concomitante puede resultar en un aumento de las concentraciones de esteroides y una reducción de la concentración sérica de cortisol. Durante la farmacovigilancia postmarketing se han reportado efectos corticosteroides sistémicos que incluyeron Síndrome de Cushing y supresión adrenal cuando ritonavir se coadministró con fluticasona propionato o budesonida.
Agonistas beta adrenoreceptores de acción prolongada: salmeterol	↑ salmeterol	No se recomienda la administración concurrente de salmeterol y ritonavir. La combinación puede resultar en un riesgo aumentado de eventos cardiovasculares asociados con salmeterol como prolongación del intervalo QT, palpitaciones y taquicardia sinusal.
Analgésicos narcóticos: metadona, fentanilo	↓ metadona ↑ fentanilo	Considerar aumentar la dosis de metadona. Se espera que las concentraciones de fentanilo aumenten. Se recomienda monitorear cuidadosamente los efectos terapéuticos y adversos (incluyendo depresión respiratoria potencialmente fatal) cuando fentanilo se coadministra con ritonavir.

Neurolépticos: perfenazina, risperidona, tioridazina	↑ neurolépticos	Se requiere disminuir la dosis cuando estas drogas se coadministran con ritonavir.
Anticonceptivos orales o parches de anticonceptivos: etinilestradiol	↓ etinilestradiol	Considerar métodos alternativos de anticoncepción.
Inhibidores de la PDE5: avanafil, sildenafil, tadalafilo, vardenafil	↑ avanafil ↑ sildenafil ↑ tadalafilo ↑ vardenafil	No usar ritonavir con avanafil porque no se ha establecido un régimen de dosificación seguro y efectivo. Se debe tener cuidado cuando se usa sildenafil, tadalafilo o vardenafil en pacientes que recibieron ritonavir. Se espera que la coadministración de ritonavir con estas drogas aumente sustancialmente sus concentraciones y puede resultar en un aumento de los eventos adversos relacionados con el inhibidor de PDE5, incluyendo hipotensión, síncope, cambios visuales y erección prolongada. Uso de los inhibidores de PDE5 para hipertensión arterial pulmonar: Sildenafil está contraindicado cuando es usado para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar debido a que no se ha establecido una dosis segura y efectiva cuando se usa con ritonavir. Los siguientes ajustes de dosis se recomienda para usar tadalafilo con ritonavir:

Cont.		<u>Coadministración de tadalafilo en pacientes con ritonavir:</u> En pacientes que reciben ritonavir durante al menos una semana, iniciar tadalafilo a una dosis de 20 mg una vez al día. Aumentar a 40 mg una vez al día en base a la tolerabilidad individual. <u>Coadministración de ritonavir en pacientes con tadalafilo:</u> Evitar el uso de tadalafilo durante el inicio de ritonavir. Suspender tadalafilo al menos 24 horas previas al inicio de ritonavir. Luego de al menos una semana posterior al inicio de ritonavir, reiniciar tadalafilo a 20 mg una vez al día. Aumenta a 40 mg una vez al día en base a la tolerabilidad individual. Uso de los inhibidores de PDE5 para el tratamiento de la disfunción eréctil: Se recomienda no exceder las siguientes dosis: Sildenafil: 25 mg cada 48 horas. Tadalafilo: 10 mg cada 72 horas. Vardenafil: 2,5 mg cada 72 horas. Usar con monitoreo aumentado por posibles eventos adversos.
Hipnóticos/sedantes: bupiriona, clorazepato, diazepam, estazolam, flurazepam, zolpidem	↑ hipnóticos /sedantes	Puede requerirse una disminución de dosis para estas drogas cuando se coadministran con ritonavir.

Hipnóticos/ sedantes: midazolam parenteral	↑ midazolam	Está contraindicada la coadministración del midazolam oral con ritonavir. El uso concomitante de midazolam parenteral con ritonavir puede aumentar las concentraciones plasmáticas de midazolam. Se debe monitorear estrechamente y realizar manejo clínico apropiado en caso de depresión respiratoria y/o sedación prolongada. Se debe considerar reducción de dosis de midazolam, especialmente si se administra más de una dosis única de midazolam.
Esteroides (sistémicos): budenosida, dexametasona, prednisona	↑ glucocorticoides	No se recomienda el uso concomitante de glucocorticoides que se metabolizan por CYP3A4 a menos que el potencial beneficio del tratamiento supere el riesgo de los efectos corticosteroides sistémicos. El uso concomitante puede resultar en un aumento de las concentraciones de los esteroides y una reducción en las concentraciones de cortisol. Esto puede aumentar el riesgo de desarrollo de efectos corticosteroides sistémicos que incluyen el Síndrome de Cushing y la supresión adrenal.
Estimulantes: metanfetamina	↑ metanfetamina	Usar con cuidado. Puede requerirse un descenso en la dosis de metanfetamina cuando se coadministra con ritonavir.

Efectos de los alimentos sobre la absorción oral:

- **Darunavir:**

Cuando darunavir se coadministra con ritonavir y comida, la $C_{m\acute{a}x}$ y AUC, son aproximadamente 40% mayores en relación al estado de ayuno. Por lo tanto, darunavir debe tomarse siempre con comida. La exposición a darunavir es similar dentro del rango de las comidas estudiadas. El contenido calórico total de las distintas comidas que se evaluaron oscila desde 240 Kcal (12 mg de grasa) a 928 Kcal (56 mg de grasa).

- **Ritonavir:**

Se observó un efecto de la alimentación para ritonavir. Los alimentos disminuyeron la biodisponibilidad de ritonavir cuando se administró a una dosis

simple de 100 mg de ritonavir. Con alimentos de alto contenido graso (907 Kcal, 52 % grasa, 15 % proteínas, 33 % carbohidratos) se observó una disminución del 23 % del AUC media y una disminución del 23 % de la C_{máx} media, en comparación con la condición de ayuno.

Con alimentos de contenido graso moderado, se observó una disminución del 21 % del AUC media y una disminución del 22 % de la C_{máx} media, en comparación con la condición de ayuno.

Sin embargo, el tipo de alimento no cambió la biodisponibilidad del comprimido cuando se comparó entre alimentos de alto contenido graso con moderado contenido graso.

Dosificación y Grupo Etario:

Pacientes adultos sin tratamiento antirretroviral previo (naïve):

La dosis recomendada es un comprimido recubierto de Virontar N (darunavir 800 mg/ritonavir 100 mg) una vez al día administrado con alimento.

Pacientes adultos con tratamiento antirretroviral previo:

En pacientes previamente tratados con tratamiento antirretroviral sin mutaciones asociadas a resistencia a darunavir* puede usarse un comprimido recubierto de Virontar N una vez al día administrado con alimento.

*V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L, I54M, T74P, L76V y L89V

Para los pacientes con tratamiento antirretroviral previo se recomienda realizar pruebas genotípicas.

Pacientes con insuficiencia hepática:

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No hay información disponible sobre el uso de Virontar N cuando se coadministra a pacientes con insuficiencia hepática severa, por lo tanto, no se recomienda el uso de Virontar N en pacientes con insuficiencia hepática severa.

Vía de administración: Oral

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 4.1.3.0.N30

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto y la información para prescribir versión 10/05/2016.

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

3.1.4.7. AMOXICLIN RESPIRATORIO DUO

Expediente : 20109626
Radicado : 2016066014
Fecha : 18/05/2016
Interesado : Laboratorios Siegfried S.A.S.
Fabricante : Roemmers S.A.I.C.F.

Composición:

Cada dosis para preparar 5 mL de suspensión contiene:

Amoxicilina 400,00 mg (Como Amoxicilina trihidrato), Ácido Clavulánico 57,00 mg (Como Clavulanato de potasio), Ambroxol Clorhidrato 15,00 mg

Forma farmacéutica: Suspensión

Indicaciones:

Amoxiclin Respiratorio Dúo está indicado para el tratamiento a corto plazo de las siguientes infecciones respiratorias bacterianas causadas por microorganismos productores de β -lactamasas resistentes a la Amoxicilina, que cursen con alteración de las secreciones de las vías respiratorias. En otras circunstancias, se deberá considerar la administración de Amoxicilina sola. Infecciones del tracto respiratorio superior (incluyendo nariz, garganta y oído) en particular, tonsilitis recurrente, sinusitis, otitis media. Infecciones del tracto respiratorio inferior, en particular exacerbaciones agudas de bronquitis crónica (especialmente si se considera severa), bronconeumonía. Las infecciones mixtas causadas por organismos sensibles a la Amoxicilina y organismos productores de β -lactamasas sensibles a la combinación Amoxicilina - Ácido Clavulánico pueden ser tratadas con Amoxiclin Respiratorio Dúo. Estas infecciones no requerirán de la adición de otro antibiótico.

Contraindicaciones:

Amoxiclin Respiratorio Dúo está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a las penicilinas y al Ambroxol. Debe prestarse atención a una posible sensibilidad cruzada con otros antibióticos betalactámicos, como las cefalosporinas. Antecedentes de ictericia / disfunción hepática asociadas a la penicilina o a la administración de Amoxicilina y Ácido clavulánico.

Precauciones y advertencias:

Antes de iniciar el tratamiento con Amoxiclin Respiratorio Dúo, se debe hacer un interrogatorio minucioso acerca de antecedentes de reacciones de hipersensibilidad a las penicilinas, cefalosporinas u otros alérgenos.

Se han observado cambios en pruebas de la función hepática en algunos pacientes tratados con la asociación de Amoxicilina y Ácido clavulánico. La importancia clínica de estos cambios es incierta, pero aun así Amoxiclin Respiratorio Dúo debe administrarse con precaución en pacientes con evidencia de disfunción hepática.

En raras oportunidades se observó ictericia colestásica, la cual puede ser severa pero generalmente es reversible. Los signos y síntomas pueden no ser aparentes hasta seis semanas después de finalizado el tratamiento.

En pacientes con insuficiencia renal moderada o severa, no se recomienda el uso de Amoxiclin Respiratorio Dúo.

Se han registrado reacciones de hipersensibilidad (anafilactoides) severas y ocasionalmente fatales en pacientes tratados con penicilinas. Estas reacciones son más probables en individuos con antecedentes de hipersensibilidad a la penicilina. Se han observado erupciones eritematosas asociadas a mononucleosis infecciosa en pacientes tratados con Amoxicilina.

El uso prolongado también puede llevar ocasionalmente a una proliferación excesiva de organismos no sensibles. Se recomienda administrar con precaución a pacientes con antecedentes de úlcera péptica.

Se ha reportado colitis pseudomembranosa, que puede variar entre leve a severa, por lo que es importante considerar este diagnóstico en pacientes que presentan diarrea subsecuente a la administración del medicamento.

Embarazo: Los estudios de reproducción en animales (ratones y ratas) con la asociación de Amoxicilina y Ácido clavulánico administrada por vía oral y parenteral no evidenciaron efectos teratogénicos. No existe experiencia suficiente con Amoxiclin Respiratorio Dúo en mujeres embarazadas, por tal motivo su uso no está recomendado en el embarazo.

Lactancia: No existe experiencia suficiente con Amoxiclin Respiratorio Dúo durante la lactancia, por tal motivo su uso no está recomendado.

Reacciones adversas:

Las experiencias adversas son infrecuentes y principalmente de naturaleza leve y pasajera.

Reacciones gastrointestinales: Se ha observado diarrea, indigestión, náuseas, vómitos y candidiasis mucocutánea. Raramente se ha observado colitis asociada al antibiótico (incluyendo colitis pseudomembranosa y colitis hemorrágica). Las náuseas, si bien son infrecuentes, se ven más a menudo asociadas a las dosis orales más elevadas. En caso de producirse reacciones gastrointestinales con el tratamiento oral, se aconseja administrar Amoxiclin Respiratorio Dúo al inicio de las comidas para reducir dichos efectos.

Efectos genitourinarios: Prurito, irritación y flujo vaginal.

Efectos hepáticos: Se ha observado ocasionalmente una elevación moderada y asintomática de la AST y/o ALT y la fosfatasa alcalina. Raras veces se ha registrado hepatitis e ictericia colestásica con la asociación de Amoxicilina y Ácido clavulánico, aunque estas reacciones fueron más frecuentes que con otras penicilinas. Las reacciones hepáticas, después de la administración de la asociación de Amoxicilina y Ácido clavulánico, se han observado más frecuentemente en pacientes varones y ancianos, particularmente en aquellos mayores a 65 años. El riesgo se incrementa con la duración del tratamiento por más de 14 días. Estas reacciones se han observado muy excepcionalmente en niños. Los signos y síntomas usualmente ocurren durante o inmediatamente después de finalizado el tratamiento, pero en algunos casos, pueden ocurrir hasta después de seis semanas de finalizado el mismo. Los efectos hepáticos son generalmente reversibles, pero pueden ser graves y, muy excepcionalmente, ocasionar la muerte.

Reacciones de hipersensibilidad: A veces se ha observado rash cutáneo (eritematoso y tipo urticaria). Raras veces se ha registrado eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y dermatitis exfoliativa, pustulosis exantematosa generalizada aguda (PEGA) síndrome de la enfermedad del suero y vasculitis. El tratamiento debe discontinuarse si se produce alguno de estos. Al igual que con otros antibióticos betalactámicos, se ha registrado angioedema y anafilaxia. En raras oportunidades puede producirse nefritis intersticial.

Efectos hematológicos: Al igual que con otros betalactámicos, raramente se ha registrado leucopenia, trombocitopenia y anemia hemolítica pasajeras. Raramente se ha observado prolongación del tiempo de sangrado y protrombina.

Efectos sobre el Sistema Nervioso Central: Se han observado raramente. Estos incluyen convulsiones, cefalea, vértigo e hiperactividad reversibles. Las convulsiones

pueden observarse en pacientes con trastornos de la función renal o en aquellos que están recibiendo dosis altas.

Misceláneas: Muy raramente se ha reportado, decoloración dental superficial en niños. Una buena higiene bucal puede ayudar a prevenir la decoloración de los dientes y puede ser removida con el cepillado.

Interacciones:

No se recomienda el uso concomitante de probenecid. El probenecid disminuye la secreción tubular de Amoxicilina. El uso concomitante con Amoxiclin Respiratorio Dúo puede producir niveles sanguíneos elevados y prolongados de Amoxicilina pero no de Ácido Clavulánico. Se ha observado prolongación del tiempo de sangría y del tiempo de protrombina en algunos pacientes tratados con la asociación de Amoxicilina y Ácido Clavulánico. Amoxiclin Respiratorio Dúo debe utilizarse con precaución en pacientes que estén bajo tratamiento anticoagulante. Al igual que otros antibióticos de amplio espectro Amoxiclin Respiratorio Dúo puede disminuir la eficacia de los anticonceptivos orales, lo cual debe ser advertido a las pacientes. El uso concomitante de allopurinol durante el tratamiento con Amoxicilina puede incrementar la probabilidad de reacciones alérgicas de la piel.

Dosificación y Grupo Etario:

La dosis usual diaria recomendada de Amoxiclin Respiratorio Dúo expresada en Amoxicilina / Ácido clavulánico es:

- 25 / 3,6 mg / kg / día en infecciones leves a moderadas (infecciones del aparato respiratorio superior como tonsilitis recurrente y del aparato respiratorio inferior).
- 45 / 6,4 mg / kg / día para el tratamiento de infecciones más severas (infecciones del aparato respiratorio superior como otitis media y sinusitis, infecciones del aparato respiratorio inferior como bronconeumonía).

Los cuadros siguientes sirven de guía para la administración en niños. Niños mayores de 2 años:

Amoxicilina / Ác. Clavulánico	Edad (peso)	Dosificación
25 / 3,6 mg / kg / día	2-6 años (13-21 kg)	2,5 mL de Suspensión oral dos veces por día.
	7-12 años (22-40 kg)	5,0 mL de Suspensión oral dos veces por día.
45 / 6,4 mg / kg / día	2-6 años (13-21 kg)	5,0 mL de Suspensión oral dos veces por día.
	7-12 años (22-40 kg)	10,0 mL de Suspensión oral dos veces por día.

En niños con función renal inmadura no se recomienda el uso de Amoxiclin Respiratorio Dúo.

Insuficiencia renal: En niños con una tasa de filtración glomerular (TFG) > 30 ml/minuto no se requiere ajuste de la dosificación. En niños con TFG < 30 ml/minuto no se recomienda el uso de Amoxiclin Respiratorio Dúo.

Insuficiencia hepática: Dosificar con precaución; monitorear la función hepática a intervalos regulares. No existe hasta el momento suficiente evidencia como para establecer una recomendación de dosificación.

Para minimizar la potencial intolerancia gastrointestinal, administrar al inicio de una comida. La absorción de Amoxiclin Respiratorio Dúo se optimiza cuando se administra al inicio de una comida. El tratamiento no debe extenderse por más de 14 días sin realizar un control.

Vía de administración: Oral

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

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

3.1.4.8. AMOXICLIN RESPIRATORIO DUO

Expediente : 20109634
 Radicado : 2016066049
 Fecha : 18/05/2016
 Interesado : Laboratorios Siegfried S.A.S.
 Fabricante : Roemmers S.A.I.C.F.

Composición:

Cada Tableta recubierta contiene amoxicilina 875,00 mg (como amoxicilina trihidrato), ácido clavulánico 125,00 mg (como clavulanato de potasio), ambroxol clorhidrato 60,00 mg

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas

Indicaciones: (Del Documento) Amoxiclin Respiratorio Dúo está indicado para el tratamiento a corto plazo de las siguientes infecciones respiratorias bacterianas causadas por microorganismos productores de β -lactamasas resistentes a la Amoxicilina, que cursen con alteración de las secreciones de las vías respiratorias. En otras circunstancias, se deberá considerar la administración de Amoxicilina sola. Infecciones del tracto respiratorio superior (incluyendo nariz, garganta y oído) en particular, tonsilitis recurrente, sinusitis, otitis media. Infecciones del tracto respiratorio inferior, en particular exacerbaciones agudas de bronquitis crónica (especialmente si se considera severa), bronconeumonía.

Las infecciones mixtas causadas por organismos sensibles a la Amoxicilina y organismos productores de β -lactamasas sensibles a la combinación Amoxicilina - Ácido Clavulánico pueden ser tratadas con Amoxiclin Respiratorio Dúo. Estas infecciones no requerirán de la adición de otro antibiótico.

Contraindicaciones: (Del Documento)

Amoxiclin Respiratorio Dúo está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a las penicilinas y al Ambroxol. Debe prestarse atención a una posible sensibilidad cruzada con otros antibióticos betalactámicos, como las cefalosporinas. Antecedentes de ictericia / disfunción hepática asociadas a la penicilina o a la administración de Amoxicilina y Ácido clavulánico.

Precauciones y advertencias:

Antes de iniciar el tratamiento con Amoxiclin Respiratorio Dúo, se debe hacer un interrogatorio minucioso acerca de antecedentes de reacciones de hipersensibilidad a las penicilinas, cefalosporinas u otros alérgenos.

Se han observado cambios en pruebas de la función hepática en algunos pacientes tratados con la asociación de Amoxicilina y Ácido clavulánico. La importancia clínica de estos cambios es incierta, pero aun así Amoxiclin Respiratorio Dúo debe administrarse con precaución en pacientes con evidencia de disfunción hepática.

En raras oportunidades se observó ictericia colestásica, la cual puede ser severa pero generalmente es reversible. Los signos y síntomas pueden no ser aparentes hasta seis semanas después de finalizado el tratamiento.

En pacientes con insuficiencia renal moderada o severa, no se recomienda el uso de Amoxiclin Respiratorio Dúo.

Se han registrado reacciones de hipersensibilidad (anafilactoides) severas y ocasionalmente fatales en pacientes tratados con penicilinas. Estas reacciones son más probables en individuos con antecedentes de hipersensibilidad a la penicilina. Se han observado erupciones eritematosas asociadas a mononucleosis infecciosa en pacientes tratados con Amoxicilina.

El uso prolongado también puede llevar ocasionalmente a una proliferación excesiva de organismos no sensibles. Se recomienda administrar con precaución a pacientes con antecedentes de úlcera péptica.

Se ha reportado colitis pseudomembranosa, que puede variar entre leve a severa, por lo que es importante considerar este diagnóstico en pacientes que presentan diarrea subsecuente a la administración del medicamento.

Embarazo: Los estudios de reproducción en animales (ratones y ratas) con la asociación de Amoxicilina y Ácido clavulánico administrada por vía oral y parenteral no evidenciaron efectos teratogénicos. No existe experiencia suficiente con Amoxiclin Respiratorio Dúo en mujeres embarazadas, por tal motivo su uso no está recomendado en el embarazo.

Lactancia: No existe experiencia suficiente con Amoxiclin Respiratorio Dúo durante la lactancia, por tal motivo su uso no está recomendado.

Reacciones adversas:

Las experiencias adversas son infrecuentes y principalmente de naturaleza leve y pasajera.

Reacciones gastrointestinales: Se ha observado diarrea, indigestión, náuseas, vómitos y candidiasis mucocutánea. Raramente se ha observado colitis asociada al antibiótico (incluyendo colitis pseudomembranosa y colitis hemorrágica). Las náuseas, si bien son infrecuentes, se ven más a menudo asociadas a las dosis orales más elevadas. En caso de producirse reacciones gastrointestinales con el tratamiento oral, se aconseja administrar Amoxiclin Respiratorio Dúo al inicio de las comidas para reducir dichos efectos.

Efectos genitourinarios: Prurito, irritación y flujo vaginal.

Efectos hepáticos: Se ha observado ocasionalmente una elevación moderada y asintomática de la AST y/o ALT y la fosfatasa alcalina. Raras veces se ha registrado hepatitis e ictericia colestásica con la asociación de Amoxicilina y Ácido clavulánico, aunque estas reacciones fueron más frecuentes que con otras penicilinas. Las reacciones hepáticas, después de la administración de la asociación de Amoxicilina y Ácido clavulánico, se han observado más frecuentemente en pacientes varones y ancianos, particularmente en aquellos mayores a 65 años. El riesgo se incrementa con la duración del tratamiento por más de 14 días. Estas reacciones se han observado muy excepcionalmente en niños. Los signos y síntomas usualmente ocurren durante o inmediatamente después de finalizado el tratamiento, pero en algunos casos, pueden ocurrir hasta después de seis semanas de finalizado el mismo. Los efectos hepáticos son generalmente reversibles, pero pueden ser graves y, muy excepcionalmente, ocasionar la muerte.

Reacciones de hipersensibilidad: A veces se ha observado rash cutáneo (eritematoso y tipo urticaria). Raras veces se ha registrado eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y dermatitis exfoliativa, pustulosis exantemata generalizada aguda (PEGA) síndrome de la enfermedad del suero y vasculitis. El tratamiento debe discontinuarse si se produce alguno de estos. Al igual que con otros antibióticos betalactámicos, se ha registrado angioedema y anafilaxia. En raras oportunidades puede producirse nefritis intersticial.

Efectos hematológicos: Al igual que con otros betalactámicos, raramente se ha registrado leucopenia, trombocitopenia y anemia hemolítica pasajeras. Raramente se ha observado prolongación del tiempo de sangrado y protrombina.

Efectos sobre el Sistema Nervioso Central: Se han observado raramente. Estos incluyen convulsiones, cefalea, vértigo e hiperactividad reversibles. Las convulsiones pueden observarse en pacientes con trastornos de la función renal o en aquellos que están recibiendo dosis altas.

Misceláneas: Muy raramente se ha reportado, decoloración dental superficial en niños. Una buena higiene bucal puede ayudar a prevenir la decoloración de los dientes y puede ser removida con el cepillado.

Interacciones:

No se recomienda el uso concomitante de probenecid. El probenecid disminuye la secreción tubular de Amoxicilina. El uso concomitante con Amoxiclin Respiratorio Dúo puede producir niveles sanguíneos elevados y prolongados de Amoxicilina pero no de Ácido Clavulánico. Se ha observado prolongación del tiempo de sangría y del tiempo de protrombina en algunos pacientes tratados con la asociación de Amoxicilina y Ácido Clavulánico. Amoxiclin Respiratorio Dúo debe utilizarse con precaución en pacientes que estén bajo tratamiento anticoagulante. Al igual que otros antibióticos de amplio espectro Amoxiclin Respiratorio Dúo puede disminuir la eficacia de los anticonceptivos orales, lo cual debe ser advertido a las pacientes. El uso concomitante de allopurinol durante el tratamiento con Amoxicilina puede incrementar la probabilidad de reacciones alérgicas de la piel.

Dosificación y Grupo Etario:

La dosis usual diaria recomendada de Amoxiclin Respiratorio Dúo Comprimidos Recubiertos es:

Adultos y niños mayores de 12 años: Un comprimido dos veces por día. No se recomienda administrar Amoxiclin Respiratorio Dúo Comprimidos en niños menores de 12 años.

Dosificación en casos de insuficiencia renal: En pacientes con insuficiencia renal leve (tasa de filtración glomerular (TFG) > 30 ml/minuto) no se requiere ajuste de la dosificación. En pacientes con TFG < 30 ml/minuto no se recomienda el uso de Amoxiclin Respiratorio Dúo Comprimidos.

Insuficiencia hepática: Dosificar con precaución; monitorear la función hepática a intervalos regulares. No existe hasta el momento suficiente evidencia como para establecer una recomendación de dosificación.

Forma de administración: Los comprimidos deben ser ingeridos sin masticar.

Para minimizar la posible intolerancia gastrointestinal, se recomienda su administración al inicio de las comidas. La absorción de Amoxiclin Respiratorio Dúo se optimiza cuando se toma al inicio de las comidas. El tratamiento no debe superar un período de 14 días sin realizar un control.

Vía de administración: Oral

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

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

3.1.4.9. CARDIK - IN®

Expediente : 20100603
 Radicado : 2015138491
 Fecha : 06/05/2016
 Interesado : Laboratorios Legrand S.A.
 Fabricante : Laboratorios Legrand S.A.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 160 mg de valsartán y 1,25 mg de indapamida

Cada tableta recubierta contiene 160 mg de valsartán y 2.5 mg de indapamida

Cada tableta recubierta contiene 320 mg de valsartán y 1,25 mg de indapamida

Forma farmacéutica: Tabletas Recubiertas

Presentaciones:

Cardik – In[®] 160+1,25 (Valsartán 160 mg + Indapamida 1,25 mg), tiene las siguientes presentaciones comerciales: Caja por 10, 14, 30, 45 y 60 Tabletas Recubiertas. Muestra médica por 2 y 4 Tabletas Recubiertas.

Cardik – In[®] 160+2,25 (Valsartán 160 mg + Indapamida 2,5 mg), tiene las siguientes presentaciones comerciales: Caja por 10, 14, 30, 45 y 60 Tabletas Recubiertas. Muestra médica por 2 y 4 Tabletas Recubiertas.

Cardik – In[®] 320+1,25 (Valsartán 320 mg + Indapamida 1,25 mg), tiene las siguientes presentaciones comerciales: Caja por 10, 14, 30, 45 y 60 Tabletas Recubiertas. Muestra médica por 2 y 4 Tabletas Recubiertas.

Indicaciones: Cardik – In[®] (Valsartán + Indapamida) se encuentra indicado en el tratamiento de la hipertensión esencial, en pacientes adultos. La asociación a dosis fijas de Valsartán más Indapamida está indicada en adultos cuya presión arterial no puede controlarse adecuadamente con monoterapia.

Contraindicaciones:

Contraindicaciones relacionadas con Indapamida:

- Hipersensibilidad a la indapamida o a otras sulfamidas o a cualquiera de los componentes del medicamento.
- Insuficiencia renal grave
- Encefalopatía hepática o insuficiencia grave de la función hepática
- Hipopotasemia
- Embarazo y lactancia: Estudios experimentales realizados con indapamida en animales no han demostrado eventos adversos en el feto, aunque se debe tener presente que los estudios en animales no siempre predicen los efectos o lo que puede suceder en humanos. Debido a que no se dispone de estudios adecuados en humanos, no se recomienda la administración durante el embarazo y/o la lactancia.

Contraindicaciones relacionadas con Valsartán:

- Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los componentes del medicamento.
- Insuficiencia hepática severa o cirrosis.
- Insuficiencia renal severa.
- Estenosis de la arteria renal.
- Obstrucción biliar.
- Embarazo y Lactancia.

Precauciones y advertencias:

Precauciones relacionadas con Indapamida:

- Alteración de la función hepática: Se recomienda administrar con precaución en pacientes con alteración de la función hepática. La hipovolemia inducida por diuréticos tipo tiazidas aumenta el riesgo de encefalopatía y puede precipitar un coma hepático.
- Alteración de la función renal: Se recomienda administrar con precaución en pacientes con alteración de la función renal. Las tiazidas y los diuréticos relacionados sólo son completamente eficaces cuando la función renal es normal o mínimamente insuficiente. Se puede presentar hipovolemia secundaria a la pérdida de agua y sodio inducida por el diurético al inicio del tratamiento, lo cual podría provocar una reducción de la filtración glomerular, lo que puede llevar a un aumento de la urea en sangre y de la creatinina en plasma y alteraciones del potasio sérico. Esta insuficiencia renal funcional transitoria no tiene consecuencias para los pacientes con una función renal normal, pero puede empeorar una insuficiencia renal preexistente.
- Alteración de electrolitos: Las alteraciones en los electrolitos deben ser corregidas antes de la administración de indapamida. En los pacientes que reciben indapamida se recomienda monitorización de los electrolitos (incluyendo signos clínicos) ya que puede producirse hiponatremia, hipomagnesemia, hipokalemia e hipocloremia.
- Sodio en plasma: Cualquier tratamiento diurético puede causar hiponatremia, en ocasiones con consecuencias muy graves, por lo cual, se recomienda medir el sodio plasmático antes de iniciar el tratamiento y posteriormente a intervalos regulares. Una caída del sodio en plasma podría ser asintomática, por lo que un control regular es importante; se recomienda una monitorización más estrecha en los pacientes con factores de riesgo, incluyendo pacientes de edad avanzada y en aquellos pacientes con cirrosis.
- Potasio en plasma: Los diuréticos tipo tiazídicos pueden ocasionar hipopotasemia. Se recomienda realizar monitorización del potasio plasmático. Se debe tener especial precaución en pacientes con factores de riesgo, incluyendo pacientes de edad avanzada, polimedicados, desnutrición, cirrosis y pacientes con arteriopatía coronaria e insuficiencia cardíaca. La hipopotasemia aumenta la toxicidad cardíaca de los glucósidos cardíacos (digitálicos) y por consiguiente el riesgo de arritmias. Se puede producir prolongación del intervalo QT, así como la aparición de arritmias graves, especialmente taquicardias ventriculares potencialmente mortales. En caso de hipopotasemia se recomienda suspender el medicamento y tomar las medidas correctivas a que haya lugar.

- Calcio en plasma: Los diuréticos tipo tiazídicos pueden reducir la excreción de calcio urinario y causar aumento del calcio plasmático. Se debe tener precaución, especialmente en pacientes con factores predisponentes, por ejemplo aquellos con hiperparatiroidismo (incluyendo casos no detectados previamente) y riesgo de hipercalcemia asociada a algunos tipos de cáncer.
- Glucosa en sangre: Se recomienda realizar control de la glicemia, especialmente en pacientes con factores de riesgo (diabéticos, síndrome metabólico), máxime cuando se sospeche o exista hipopotasemia. Se puede provocar hiperglucemia y aumentar las necesidades de insulina o antidiabéticos orales, e incluso manifestar una diabetes latente.
- Ácido úrico: Los diuréticos tipo tiazídicos pueden incrementar el ácido úrico, por lo cual podrían incrementarse los episodios de gota en los pacientes hiperuricémicos.
- Enfermedad tiroidea: La indapamida debe administrarse con precaución en pacientes con enfermedad tiroidea ya que se puede alterar (reducir) la unión del yodo a las proteínas plasmáticas.
- Hipotensión (Síncope): La administración concomitante de alcohol, narcóticos, fármacos opioides, otros antihipertensivos o en general fármacos con acción hipotensora puede incrementar el riesgo de hipotensión ortostática, incluyendo síncope.
- Precauciones relacionadas con Valsartán:
 - Conductores de vehículos u operadores de maquinaria.
 - Pacientes con estenosis de arteria renal.
 - Debe tenerse precaución al empezar el tratamiento en pacientes con insuficiencia cardíaca o en pacientes que han sufrido un infarto de miocardio.
- Advertencias relacionadas con Indapamida:
 - Encefalopatía Hepática: En pacientes con insuficiencia hepática, los diuréticos tipo tiazídicos pueden causar encefalopatía hepática, especialmente en el caso de desequilibrio electrolítico. Se debe tener precaución y si esto ocurre, la administración del diurético debe interrumpirse inmediatamente.
 - Fotosensibilidad: Se han reportado casos de reacciones de fotosensibilidad con tiazidas y diuréticos de tipo tiazídico. En caso de sospecha u ocurrencia, se recomienda interrumpir el tratamiento. En caso que se considera necesario

volver a administrar el diurético, se recomienda precaución, supervisión estrecha y proteger las zonas expuestas al sol o a los rayos UVA artificiales.

- Lupus eritematoso: Las tiazidas y los diuréticos tipo tiazídicos pueden exacerbar la enfermedad.
- Advertencias relacionadas con Valsartán:
 - Pacientes con hiponatremia o hipovolemia pueden presentar hipotensión.
 - En pacientes con alteración de la función renal se puede incrementar la creatinina, el BUN y la vida media de eliminación del valsartán.

En pacientes con alteración de la función hepática podría disminuirse la eliminación biliar del valsartán, pudiéndose incrementar sus concentraciones.

Dosificación y Grupo Etario: La dosis recomendada de Cardik – IN[®] (Valsartán + Indapamida) Tabletas Recubiertas es:

- Cardik – In[®] 160+1,25 (Valsartán 160 mg + Indapamida 1,25 mg): 1 -2 tabletas al día, vía oral, en pacientes adultos.
- Cardik – In[®] 160+2,25 (Valsartán 160 mg + Indapamida 2,5 mg): 1 -2 tabletas al día, vía oral, en pacientes adultos.
- Cardik – In[®] 320+1,25 (Valsartán 320 mg + Indapamida 1,25 mg): 1 tableta al día, vía oral, en pacientes adultos.

Vía de administración: Oral

Interacciones: Se pueden presentar las siguientes interacciones farmacológicas:

- Amiodarona: El uso concomitante de amiodarona con indapamida puede incrementar el riesgo de arritmias asociadas a hipokalemia.
- Anticoagulantes: La indapamida podría reducir los efectos de fármacos anticoagulantes por un posible efecto favorable sobre factores procoagulantes; se recomienda precaución y ajustar las dosis en caso necesario.
- Glucósidos cardíacos (Digitálicos): El uso concomitante de indapamida con fármacos glucósidos cardíacos podría incrementar los eventos adversos por el riesgo de hipokalemia.
- Litio: No se recomienda la administración concomitante de indapamida con litio ya que se puede reducir la depuración renal del litio y el riesgo de incrementar los eventos adversos. Los fármacos antagonistas de la angiotensina II, pueden

ocasionar toxicidad y aumento de la concentración plasmática de litio, por lo cual se aconseja seguimiento y monitorización de los niveles plasmáticos de litio.

- Fármacos con acción bloqueadora neuromuscular: Debido a que la indapamida puede ocasionar hipokalemia, se podría incrementar el efecto de fármacos con acción bloqueadora neuromuscular.
- Simpaticomiméticos: El efecto antihipertensivo de la combinación de Valsartán + Indapamida podría ser reducido al administrarse concomitantemente con fármacos simpaticomiméticos.
- La combinación con otros antihipertensivos puede incrementar su efecto.
- Medicamentos con acción/efecto hipotensor: El uso concomitante de fármacos con efecto u acción hipotensora, podría incrementar la acción de la combinación de Valsartán + Indapamida, por lo cual se recomienda precaución. Algunos ejemplos de medicamentos son: baclofeno, neurolépticos, sedantes, antidepresivos. El alcohol podría generar un efecto hipotensor, particularmente hipotensión ortostática.
- Los antiinflamatorios no esteroideos, AINEs pueden producir insuficiencia renal aguda en pacientes con deshidratación y este riesgo puede incrementarse con antagonistas del receptor de antagonista II.
- Se puede producir reducción del efecto antihipertensivo durante el uso combinado con AINEs, por inhibición del efecto vasodilatador de las prostaglandinas.
- Los corticosteroides pueden disminuir el efecto antihipertensivo.
- Los antagonistas de los receptores de angiotensina II pueden ocasionar hiperpotasemia, por lo cual se recomienda precaución al utilizar con diuréticos ahorradores de potasio o al consumir simultáneamente suplementos de potasio.
- La utilización concomitante con otros fármacos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona puede incrementar los eventos adversos del Valsartán tales como: hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal, incluyendo la posibilidad de insuficiencia renal aguda.
- El uso concomitante de Valsartán con Warfarina puede causar incremento del tiempo de protrombina (PT) en aproximadamente un 12%. Se recomienda precaución, monitorización y ajustar la dosis.

Efectos Adversos: Los eventos adversos más frecuentes son:astenia, fatiga, mareos, vértigo, cefalea, calambres, dolor, malestar general, alteraciones gastrointestinales (incluyendo dolor, malestar estomacal, dispepsia, náuseas, vómito, diarrea.)]

Otros eventos adversos que pueden presentarse son:

- **Indapamida:** Reacciones alérgicas (incluyendo rash, prurito, exantema, urticaria, edema angioneurótico, anafilaxis, síndrome Stevens-Johnson, vasculitis), fotosensibilidad, púrpura, impotencia, alteración de la libido, alteraciones electrolíticas (hipokalemia, hiponatremia, alcalosis hipoclorémica), hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, elevación ácido úrico (ataques de gota), hiperglicemia, hipercalcemia, hipomagnesemia, sequedad de boca, sensación de sed, alteraciones del ritmo cardíaco, cambios en el estado de ánimo y/o mental, agitación, ansiedad, irritabilidad, pérdida de apetito (o anorexia), hipotensión, hipovolemia, alteraciones del sueño, estreñimiento, pancreatitis, alteración de la función hepática, hepatitis, colestasis intrahepática con ictericia, parestesias, incremento de la frecuencia urinaria, alteraciones hematológicas (trombocitopenia, leucopenia, agranulocitosis, anemia), alteración de la función renal y falla renal, nefritis intersticial, alteraciones visuales (incluyendo visión borrosa), dolor lumbar, calor o rubicundez, síntomas respiratorios.
- **Valsartán:** hipotensión postural, síncope, hiperkalemia y otros trastornos hidroelectrolíticos, hiperuricemia, tos, dispepsia, flatulencia, dolores musculoesqueléticos y articulares, edema, palpitaciones, reacciones alérgicas (rash, prurito, angioedema, anafilaxis), alopecia, dermatitis bullosa, vasculitis, sequedad de boca, constipación, ansiedad, insomnio, somnolencia, parestesias, anorexia, alteración de la función hepática, hepatitis, ictericia, alteración de la función renal incluyendo falla renal, incremento de los nitrogenados (BUN), disnea, tos, alteraciones hematológicas (neutropenia, trombocitopenia), disminución de la libido, alteración de los lípidos séricos, arritmias cardíacas, palpitaciones, alteraciones de la visión.

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.2016002905 generado por concepto emitido mediante Acta No. 03 de 2016, numeral 3.1.4.1., para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica de la nueva asociación
- Información para prescribir e Inserto Cardik – In® Versión 01-2015

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.

3.1.4.10. MOVELIS®

Expediente : 20107647
Radicado : 2016043001
Fecha : 05/04/2016
Interesado : Grünenthal Colombiana S.A.
Fabricante : Valeant Pharmaceuticals Internacional Inc.

Composición: Cada comprimido recubierto contiene ibuprofeno 800 mg + famotidina 26.6 mg

Forma farmacéutica: Comprimidos Recubiertos

Indicaciones: Movelis® está indicado para el alivio de los signos y síntomas de la artritis reumatoide y la osteoartritis y para disminuir el riesgo de desarrollar úlceras gastrointestinales superiores en pacientes que están tomando Ibuprofeno para éstas indicaciones. Movelis® se estudió principalmente en personas menores de 65 años de edad y quienes no tenían una historia previa de úlceras del estómago y el intestino superior.

Contraindicaciones:

Movelis® está contraindicado en:

- Hipersensibilidad conocida a famotidina u otros antagonistas de los receptores H2
- Asma preexistente, urticaria o reacciones alérgicas después de tomar aspirina u otros AINEs
- En El tratamiento del dolor perioperatorio en cirugía de injerto de derivación de la arteria coronaria (IDAC)
- En pacientes en las últimas etapas de embarazo

Precauciones y advertencias:

Eventos trombóticos cardiovasculares:

Estudios clínicos de diferentes AINEs selectivos y no selectivos de la COX-2, incluyendo ibuprofeno, que es un componente de las tabletas de Movelis®, con una duración de hasta 3 años mostraron un mayor riesgo de eventos trombóticos

cardiovasculares (CV) serios, infarto al miocardio y accidente cerebrovascular los cuales pueden ser fatales. Todos los AINEs, tanto los selectivos como los no selectivos de la COX-2, pueden implicar un riesgo similar. Los pacientes con enfermedad CV conocida o factores de riesgo para enfermedad CV pueden presentar un riesgo mayor. Para minimizar el riesgo potencial de un evento cardiovascular adverso en pacientes tratados con un AINE, la dosis eficaz más baja debe utilizarse por el periodo más breve posible. Los médicos y pacientes deben permanecer alertas al desarrollo de tales eventos, incluso en ausencia de síntomas CV anteriores. Los pacientes deben ser informados sobre los signos y/o síntomas de eventos CV serios y las medidas a tomar en caso de que ocurran.

No hay evidencia consistente de que el uso concomitante con aspirina disminuya el riesgo de eventos tromboticos CV serios asociado con el uso de AINEs. El uso concomitante de la aspirina y un AINE aumenta el riesgo de eventos GI serios.

Dos estudios clínicos controlados a gran escala de AINEs selectivos de la COX-2 para el tratamiento del dolor en los primeros 10-14 días después de la cirugía de IDAC (injerto de derivación de la arteria coronaria) encontró una mayor incidencia de infarto del miocardio y accidente cerebrovascular [consulte 6. Contraindicaciones].

Hipertensión

Los AINEs, incluyendo ibuprofeno, que es un componente de las tabletas de Movelis®, puede desencadenar hipertensión de nuevo inicio o el empeoramiento de una hipertensión preexistente, de los cuales ambos pueden contribuir a una mayor incidencia de eventos CV. Los pacientes que toman tiazidas o diuréticos de asa pueden tener una respuesta disminuida a estas terapias cuando están tomando AINEs. Los AINEs, incluyendo Movelis®, deben utilizarse con cuidado en pacientes con hipertensión. La presión arterial (PA) debe monitorearse estrechamente durante el inicio del tratamiento con AINEs y durante todo el curso de la terapia [consulte 10. Interacciones medicamentosas].

Insuficiencia cardiaca congestiva y edema:

La retención de líquidos y edema se observaron en algunos pacientes tomando AINEs. Movelis® debe utilizarse con cuidado en pacientes con retención de líquidos o insuficienciacardiaca.

Riesgo de ulceración, hemorragia y perforación gastrointestinal:

Los AINEs, incluyendo ibuprofeno, que es un componente de las Movelis®, pueden causar serias reacciones adversas gastrointestinales (GI) incluyendo inflamación, hemorragia, ulceración y perforación del estómago, el intestino delgado o grueso, lo cual puede ser fatal. Estas reacciones adversas serias pueden ocurrir en cualquier momento, con o sin síntomas de advertencia, en pacientes tratados con AINEs. Solamente 1 de cada 5 pacientes bajo un tratamiento con AINEs que desarrollan un efecto adverso serio del tracto gastrointestinal superior, es sintomático. Las úlceras gastrointestinales superiores, hemorragia, o perforación causada por AINEs ocurren en

aproximadamente 1% de los pacientes tratados por 3-6 meses y en alrededor de 2-4% de los pacientes tratados por 1 año. Estas tendencias continúan con el uso prolongado, incrementando la probabilidad de desarrollar un evento GI serio en algún momento durante el curso de la terapia. Sin embargo, incluso la terapia a corto plazo no está enteramente libre de riesgo. Los AINEs, incluyendo Movelis[®], deben prescribirse con suma precaución en personas con una historia previa de enfermedad ulcerosa o hemorragia GI. Los pacientes con una historia previa de úlcera péptica y/o hemorragia gastrointestinal que utilizan AINEs tienen un riesgo aumentado más de 10 veces de desarrollar sangrado gastrointestinal en comparación con pacientes que no presentan ninguno de dichos factores de riesgo. Otros factores que aumentan el riesgo de hemorragia gastrointestinal en pacientes tratados con AINEs, incluyendo Movelis[®], comprenden el uso concomitante de corticosteroides orales, anticoagulantes, medicamentos antiagregantes plaquetarios (incluyendo aspirina a dosis bajas), duración prolongada de terapia con AINEs, tabaquismo, uso de alcohol, edad avanzada y estado de salud general deficiente. La mayoría de los reportes espontáneos de reacciones gastrointestinales fatales provienen de pacientes ancianos o debilitados y, por consiguiente, se requiere especial cuidado cuando esta población se está tratando con Movelis[®].

Para minimizar el riesgo potencial de una reacción adversa gastrointestinal en pacientes tratados con un AINE, debe emplearse la duración más corta posible. Los pacientes y médicos deben permanecer atentos a signos y síntomas de úlceras y hemorragias gastrointestinales durante la terapia con AINEs e iniciar rápidamente una evaluación adicional y el tratamiento en caso de que se sospeche una seria reacción adversa gastrointestinal. Esto debería incluir la discontinuación del AINE hasta que se pueda descartar una reacción adversa gastrointestinal seria. Para los pacientes de alto riesgo deben considerarse terapias alternativas que no implican los AINEs.

Estudios epidemiológicos de casos y controles y diseños de cohorte demostraron una asociación entre el uso de medicamentos psicotrópicos que interfieren con la recaptura de serotonina y mayor prevalencia de hemorragia gastrointestinal. En dos estudios, el uso concomitante de un AINE, inhibidor de la COX-2 o aspirina potenció el riesgo de hemorragia [consulte 10. Interacciones medicamentosas]. A pesar de que estos estudios se centraron en la hemorragia gastrointestinal superior, no se puede descartar la hemorragia en otros sitios.

Los AINEs deben administrarse con cuidado a pacientes con una historia de enfermedad inflamatoria intestinal (colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn) ya que es posible que se agrave su condición.

Debido a que las úlceras y hemorragia serias del tracto GI pueden ocurrir sin síntomas de advertencia, los médicos deberían monitorear signos o síntomas de una hemorragia gastrointestinal. En los pacientes bajo tratamiento prolongado con AINEs se deberá realizar periódicamente una biometría hemática y una química sanguínea para valorar su estado.

La respuesta sintomática a la terapia con Movelis[®] no excluye la presencia de un tumor gástrico.

Hemorragia activa:

Quando una hemorragia activa y clínicamente significativa desde cualquier fuente ocurre en pacientes que reciben Movelis®, debe suspenderse el tratamiento. Los pacientes con valores iniciales de hemoglobina de 10 g o menos, y en quienes se debe administrar una terapia a largo plazo deberán determinar sus valores de hemoglobina periódicamente.

Lesión renal:

La administración prolongada de AINEs, incluyendo ibuprofeno, que es un componente de las tabletas de Movelis®, ha producido necrosis papilar renal y otra lesión renal. La toxicidad renal también se observó en pacientes en los que las prostaglandinas renales desempeñan un papel compensatorio en el mantenimiento de la perfusión renal. En estos pacientes, la administración de un AINE puede causar una reducción dependiente de la dosis en la formación de prostaglandina y, secundariamente, en el flujo sanguíneo renal que puede desencadenar descompensación renal. Los pacientes en mayor riesgo de esta reacción son aquellos con insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca, insuficiencia hepática, los que toman diuréticos e inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) y las personas de edad avanzada. Si se desarrollan signos clínicos (por ejemplo, azoemia, hipertensión y/o proteinuria) y síntomas consistente con la enfermedad renal, Movelis® deberá suspenderse. La discontinuación de la terapia con AINEs es generalmente seguida por la recuperación al estado previo al tratamiento.

Convulsiones:

Los efectos adversos del sistema nervioso central (SNC) incluyendo convulsiones, delirio y coma se reportaron con famotidina en pacientes con insuficiencia renal moderada (depuración de creatinina <50 mL/min) y severa (depuración de creatinina <10 mL/min) y la dosis del componente famotidina en Movelis® es fija. Por lo tanto, Movelis® no se recomienda en pacientes con depuración de creatinina < 50 mL/min.

Anafilaxia:

La anafilaxia puede ocurrir en pacientes sin exposición previa conocida a ibuprofeno, que es un componente de Movelis® tabletas. Movelis® no deberá administrarse a pacientes con triada de la aspirina o Triada de Samter. Este complejo de síntomas ocurre típicamente en pacientes asmáticos que experimentan rinitis con o sin pólipos nasales, o quienes exhiben broncoespasmo potencialmente fatal severo después de tomar aspirina u otros AINEs [consulte 6. Contraindicaciones y 7. Precauciones Generales]. Debe buscarse ayuda de emergencia en los casos en los que ocurre la anafilaxia, la cual puede tener un desenlace fatal.

Reacciones cutáneas:

Los AINEs, incluyendo ibuprofeno, que es un componente de la tabletas de MOVELIS®, pueden causar reacciones cutáneas adversas serias tales como dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET) que pueden ser fatales. Estos eventos serios pueden presentarse sin advertencia. Los pacientes deben ser informados acerca de los signos y síntomas de manifestaciones cutáneas serias y el uso del medicamento deberá discontinuarse con la primera aparición de erupción cutánea u otra señal de hipersensibilidad.

Embarazo:

Comenzando las 30 semanas de gestación, las mujeres embarazadas deben evitar Duexis ya que este puede provocar el cierre prematuro del conducto arterioso.

Lesión hepática:

La elevación de los límites de una o varias pruebas hepáticas pueden ocurrir en hasta 15% de los pacientes tomando AINEs, incluyendo ibuprofeno, que es un componente de Movelis® tabletas. Estas anomalías de laboratorio pueden progresar, permanecer inalteradas o ser transitorias con la continuación de la terapia. Las elevaciones notorias de la alanina aminotransferasa (ALT) o aspartato aminotransferasa (AST) (aproximadamente tres o más veces el límite superior de lo normal) se reportaron en aproximadamente 1% de los pacientes en estudios clínicos con AINEs. Además, en raras ocasiones se reportaron casos de reacciones hepáticas severas, incluyendo ictericia, hepatitis fulminante, necrosis hepática e insuficiencia hepática, algunos de ellos con desenlaces fatales.

Un paciente con síntomas y/o signos indicando una disfunción hepática, o con valores anormales de la pruebas hepáticas, deberá ser evaluado por la evidencia del desarrollo de una reacción hepática más severa mientras recibe tratamiento con Movelis®. Si se desarrollan signos y síntomas clínicos consistentes con la enfermedad hepática, o si ocurren manifestaciones sistémicas (por ejemplo, eosinofilia, erupción cutánea, etc.), Movelis® debe ser discontinuado.

Anemia:

La anemia se observa en ocasiones en pacientes que reciben AINEs, incluyendo ibuprofeno que es un componente de Movelis® tabletas. Esto puede deberse a la retención de fluidos, pérdida de sangre gastrointestinal oculta o visible, o un efecto sobre la eritropoyesis que se describe de forma incompleta. Los pacientes bajo un tratamiento a largo plazo con AINEs, incluyendo Movelis®, deben revisar sus niveles de hemoglobina o hematocrito si presentan signos o síntomas de anemia.

Inhibición de la agregación de plaquetas:

Los AINEs inhiben la agregación plaquetaria y han demostrado prolongar el tiempo de hemorragia en algunos pacientes. A diferencia de la aspirina, su efecto en la función plaquetaria es cuantitativamente menor, de menor duración y reversible. Los pacientes recibiendo Movelis® que pueden verse afectados por alteraciones en la función plaquetaria, los que tienen problemas de coagulación o pacientes recibiendo anticoagulantes, deberían ser monitoreados estrechamente.

Asma preexistente:

Los pacientes con asma pueden tener asma sensible a la aspirina. El uso de aspirina en pacientes con asma sensible a la aspirina se asoció con broncoespasmo severo que puede ser fatal. Debido a que en estos pacientes se ha reportado reactividad cruzada, que incluye broncoespasmo, entre aspirina y AINEs, Movelis® no debería administrarse a pacientes con esta forma de sensibilidad a la aspirina y debería utilizarse con cuidado en pacientes con asma preexistente.

Uso concomitante de AINEs

Movelis® contiene ibuprofeno como uno de sus ingredientes activos. No debería utilizarse con otros productos que contienen ibuprofeno.

El uso concomitante de los AINEs, incluyendo la aspirina, con Movelis® puede incrementar el riesgo de eventos adversos.

Meningitis aséptica:

La meningitis aséptica con fiebre y coma se observó en raras ocasiones en pacientes tomando ibuprofeno, que es un componente de Movelis®. A pesar de que es más probable de que pueda ocurrir en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) y enfermedades relacionadas del tejido conectivo, se reportó en pacientes que no tienen ninguna enfermedad crónica subyacente. Si los signos o síntomas de la meningitis se desarrollan en un paciente tomando Movelis®, debe considerarse una posible relación con ibuprofeno.

Tratamiento con corticosteroides:

No se puede esperar que Movelis® sea un sustituto de corticosteroides o que trate la insuficiencia de corticosteroides. La discontinuación abrupta de corticosteroides puede conducir a una agravación de la enfermedad. Los pacientes bajo tratamiento prolongado con corticosteroides deberían disminuir las dosis gradualmente cuando se haya tomado una decisión para discontinuar los corticosteroides y el paciente debería ser observado estrechamente por cualquier evidencia de efectos adversos, incluyendo la insuficiencia adrenal y la agravación de los síntomas de artritis.

Enmascaramiento de inflamación y fiebre:

La actividad farmacológica de Movelis® en la reducción de la fiebre y la inflamación puede disminuir la utilidad de estos signos diagnósticos en la detección de complicaciones de presuntas condiciones dolorosas no infecciosas y no inflamatorias.

Trastornos visuales:

Se reportaron visión borrosa y/o disminuida, escotomas y/o cambios en el color de la visión. Si un paciente desarrolla dichos trastornos al recibir Movelis®, se deberá discontinuar el medicamento y el paciente debe ir a una revisión oftalmológica la cual debe incluir las pruebas de campo de visión central y color de visión.

Uso en poblaciones específicas:

Uso pediátrico:

No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos.

Uso geriátrico:

Los estudios clínicos incluyeron principalmente pacientes menores de 65 años de edad. 18% (249 sujetos) de los 1022 sujetos en estudios clínicos de Movelis® tenían 65 años de edad o más.

La famotidina es conocida por excretarse sustancialmente por los riñones y el riesgo de reacciones tóxicas a este medicamento puede ser mayor en pacientes con una función renal deteriorada. Debido a que es más probable que pacientes de edad avanzada sufran de insuficiencia renal, se requiere cuidado en la selección de la dosis y el ajuste del intervalo de dosis, y podrá ser útil monitorear la función renal [consulte 7. Precauciones Generales].

Al igual que con todos los AINEs, debe tenerse cuidado al tratar las personas de edad avanzada (65 años de edad o mayores). La experiencia indica que los pacientes geriátricos pueden ser particularmente sensibles a ciertos efectos adversos de los AINEs. Los pacientes de edad avanzada o debilitados parecen tolerar la hemorragia o ulceración péptica menos cuando ocurren estos eventos. La mayoría de los reportes espontáneos de eventos gastrointestinales fatales se encuentran en la población geriátrica [consulte 7. Precauciones Generales].

Ibuprofeno es conocido por excretarse sustancialmente por los riñones y el riesgo de reacciones tóxicas a este medicamento puede ser mayor en pacientes con insuficiencia renal. Debido a que es más probable que pacientes de edad avanzada sufran de insuficiencia renal, se requiere cuidado en la selección de la dosis y el ajuste del intervalo de dosis, y podrá ser útil monitorear la función renal. Los pacientes geriátricos pueden estar en mayor riesgo de desarrollar una forma de toxicidad renal desencadenada por la formación reducida de la prostaglandina durante la administración de AINEs.

Insuficiencia renal:

En pacientes adultos con insuficiencia renal (depuración de creatinina < 50 mL/min), la vida media de eliminación de famotidina se encuentra aumentada. Debido a que se reportaron efectos adversos del SNC en pacientes con depuración de creatinina < 50 mL/min y la dosis del componente de famotidina en Movelis® es fija, Movelis® no se recomienda en estos pacientes

Efectos sobre la habilidad de conducir y utilizar maquinaria.

No hay impacto conocido de ibuprofeno o famotidina sobre la capacidad para conducir o manejar maquinaria. Se reportó somnolencia en un 0,4% de la Población en seguimiento para Seguridad (6 de 1533 sujetos en estudio clínico), ocurriendo en una incidencia de 4% en ambos grupos de tratamiento. De estos seis casos, tres se consideraron leves, dos moderado y uno severo de dos (de cuatro en total) casos en el grupo Movelis® se consideraron relacionados con el tratamiento.

Restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia:

Embarazo:

A partir de las 30 semanas de gestación, Movelis® no debe administrarse a mujeres embarazadas debido a que puede ocurrir el cierre prematuro del conducto arterioso en el feto.

Lactancia:

Se desconoce si el ibuprofeno se excreta en la leche materna. La famotidina sí se excreta en la leche materna.

La famotidina se secreta a la leche materna de ratas lactantes. La depresión transitoria del crecimiento se observó en ratas jóvenes amamantadas de madres tratadas con dosis materna tóxica de al menos 300 veces la dosis humana habitual de famotidina. La famotidina es detectable en la leche humana. Debido al potencial para reacciones adversas serias en niños lactantes de madres bajo tratamiento con Movelis®, debe tomarse una decisión acerca de discontinuar la lactancia o discontinuar el medicamento, tomando en cuenta la importancia del medicamento para la madre.

Reacciones adversas:

La seguridad de Movelis® fue evaluada en 1022 pacientes en estudios clínicos controlados, incluyendo 508 pacientes tratados por al menos 6 meses y 107 pacientes tratados por aproximadamente 1 año. Los pacientes tratados con Movelis® tenían entre 39 y 80 años (edad mediana 55 años), con 67% mujeres, 79% de raza caucásica, 18% de raza afroamericana y 3% de otras razas. Dos estudios clínicos aleatorizados con control activo se realizaron para reducir el riesgo de desarrollo de úlceras gastrointestinales superiores relacionadas con ibuprofeno en pacientes que requirieron

el uso de ibuprofeno, los cuales incluyeron 1022 pacientes tomando Movelis® y 511 pacientes tomando ibuprofeno solo. Aproximadamente 15% de los pacientes estaban tomando aspirina dosis bajas. Los pacientes fueron asignados de manera aleatoria, a una relación de 2:1, al tratamiento ya sea con Movelis® o ibuprofeno de 800 mg tres veces al día durante 24 semanas consecutivas.

Se observaron tres casos serios de insuficiencia renal aguda en pacientes tratados con Movelis® en los dos estudios clínicos controlados. Los tres pacientes se recuperaron a los niveles basales después de la discontinuación de Movelis®. Además se observaron aumentos de la creatinina sérica en ambos grupos de tratamiento en los dos estudios clínicos. Muchos de estos pacientes estaban tomando de forma concomitante diuréticos y/o inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, o bloqueadores de receptores de la angiotensina. Hubo pacientes con un nivel de creatinina sérica basal normal quienes desarrollaron valores anormales en los estudios controlados según se presentan en la Tabla 1.

Tabla 1: Gráfico de evolución de creatinina sérica, normal** a anormal*** en estudios controlados

Basal	Post-Basal*	Estudio 301		Estudio 303	
		MOVELIS N=414 % (n)	Ibuprofeno N=207 % (n)	MOVELIS® N=598 % (n)	Ibuprofeno N=296 % (n)
Normal**	Anormal***	4%(17)	2%(4)	2%(15)	4%(12)

* En cualquier punto después del nivel basal

** El rango normal de creatinina sérica es 0.5 — 1.4 mg/dL ó 44-124 micromol/L

*** Creatinina sérica >1.4 mg/dL

Reacciones adversas más comúnmente reportadas:

Las reacciones adversas más comunes (>2%), de datos combinados de los dos estudios controlados se presentan en la Tabla 2.

Tabla 2: Incidencia de reacciones adversas en estudios controlados		
	MOVELIS+ N=1022	Ibuprofeno++ N=511
	%	%
Trastornos de la sangre y el sistema linfático		
Anemia	2	1
Trastornos gastrointestinales		
Náusea	6	5
Dispepsia	5	8
Diarrea	5	4
Estreñimiento	4	4
Dolor abdominal superior	3	3

Enfermedad por reflujo gastroesofágico	2	3
Vómito	2	2
Malestar estomacal	2	2
Dolor abdominal	2	2
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración		
Edema periférico	2	2
Infecciones e infestaciones		
Infección del tracto respiratorio superior	4	4
Nasofaringitis	2	3
Sinusitis	2	3
Bronquitis	2	1
Infección del tracto urinario	2	2
Influenza	2	2
Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido		
Artralgia	1	2
Dolor de espalda	2	1
Trastornos del sistema nervioso		
Cefalea	3	3
Trastornos respiratorios, torácicos y		
Tos	2	2
Dolor faringolaríngeo	2	1
Trastornos vasculares		
Hipertensión	3	2

+Movelis[®] tabletas (ibuprofeno y famotidina) de 800 mg/26.6 mg administradas por la vía oral tres veces al día.

++Ibuprofeno de 800 mg administrado por la vía oral tres veces al día.

En estudios controlados clínicos, la tasa de discontinuación debido a eventos adversos para pacientes recibiendo Movelis[®] e ibuprofeno sólo, eran similares. Las reacciones adversas más comunes que conducen a la discontinuación de la terapia con Movelis[®] fueron náusea (0.9%) y dolor abdominal superior (0.9%).

No hubo diferencias en los tipos de reacciones adversas relacionadas observadas durante el tratamiento de mantenimiento hasta 12 meses en comparación con el tratamiento a corto plazo.

Interacciones:

La administración concomitante de ibuprofeno (800 mg) y famotidina (40 mg) aumentó la $C_{m\acute{a}x}$ de ibuprofeno en 15.6% pero no afectó su AUC, y aumentó el AUC y la $C_{m\acute{a}x}$ de famotidina en 16% y 22% respectivamente.

Estudios con famotidina en el hombre, en modelos animales y en vitro no demostraron ninguna interferencia significativa con la disposición de compuestos metabolizados por enzimas microsomaes hepáticas, por ejemplo, el sistema del citocromo P450. Los compuestos analizados en el hombre incluyen la warfarina, teofilina, fenitoína, diazepam, aminopirina y antipirina. Se analizó el verde de indocianina es un índice de la extracción de medicamentos hepáticos y no se encontraron efectos significativos.

Anticoagulantes de tipo warfarina:

Varios estudios controlados a corto plazo no lograron demostrar que ibuprofeno afectó de forma significativa los tiempos de protrombina o una variedad de otros factores de coagulación cuando se administra a personas tomando anticoagulantes de tipo cumarina. Sin embargo, debido a que se reportó hemorragia cuando se administraron ibuprofeno y otros AINEs a pacientes tomando anticoagulantes de tipo cumarina, se debe tener cuidado al administrar ibuprofeno a pacientes tomando anticoagulantes. Los efectos de warfarina y AINEs en la hemorragia gastrointestinal hacen sinergia, de modo que los usuarios de ambos medicamentos en conjunto están en riesgo de una hemorragia gastrointestinal seria, más que los usuarios de cualquiera de los medicamentos solo.

Aspirina:

Cuando ibuprofeno, que es un componente de la tabletas Movelis[®], se administra con la aspirina, se reduce su unión a proteínas aunque no se altera la depuración del ibuprofeno libre. La importancia clínica de esta interacción es desconocida. Al igual que con otros AINEs, el uso concomitante de aspirina y Movelis[®] puede incrementar el riesgo de eventos adversos.

Inhibidores de la ECA:

Reportes indican que ibuprofeno, un componente de Movelis[®], puede disminuir el efecto antihipertensivo de los inhibidores de la ECA. Esta interacción debe tomarse en consideración en pacientes que toman Movelis[®] concomitantemente con inhibidores de la ECA. Durante la terapia concomitante con Movelis[®], el paciente debe observarse estrechamente en busca de signos de insuficiencia renal

Diuréticos:

Estudios clínicos, así como observaciones post-comercialización, demostraron que ibuprofeno, que es un componente de Movelis[®], puede reducir el efecto natriurético de furosemida y tiazidas en algunos pacientes. Esta respuesta se atribuyó a la inhibición de la síntesis de prostaglandina renal. Durante la terapia concomitante con Movelis[®], el paciente debe ser observado estrechamente por signos de insuficiencia renal, así como para asegurar la eficacia diurética.

Litio:

El ibuprofeno, que es un componente de las tabletas Movelis[®], produjo una elevación de los niveles de litio plasmático y una reducción de la depuración de litio renal en un estudio de 11 sujetos normales. Esta concentración mínima media de litio aumentó 15% y la depuración renal de litio disminuyó en 20% durante este periodo de administración concomitante de ibuprofeno. Este efecto se atribuyó a la inhibición de la síntesis de prostaglandina renal por ibuprofeno. Por lo tanto, cuando ibuprofeno y litio se administran de forma concurrente, los sujetos deben ser observados cuidadosamente por signos de toxicidad de litio.

Metotrexato:

Se reportó que los AINEs inhiben competitivamente la acumulación de metotrexato en muestras de riñón de conejo. Se reportó que los AINEs reducen la secreción tubular de metotrexato en un modelo animal. Esto puede indicar que podrían intensificar la toxicidad de metotrexato. Debe ejercerse cuidado cuando los AINEs se administran concomitantemente con metotrexato.

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS):

Existe un riesgo aumentado de hemorragia gastrointestinal cuando los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) se combinan con los AINEs incluyendo los inhibidores selectivos de COX-2. Debe ejercerse cuidado cuando los AINEs se administran concomitantemente con los ISRS.

Colestiramina:

Al igual que con otros AINEs, la administración concomitante de colestiramina puede retardar la absorción de ibuprofeno, un componente de Movelis®.

Dosificación y Grupo Etario:

Mayores de 18 años de edad:

Una tableta de Movelis® administrada vía oral tres veces al día. Movelis® tabletas deberían ingerirse completas y no debe ser dividida para administrar una dosis más baja. No mastique, divida o triture las tabletas.

Se les debe indicar a los pacientes que si pierden una dosis, deben tomarla lo más pronto posible. Sin embargo, si la siguiente dosis ya debe tomarse, el paciente no debe tomar la dosis perdida y se le debe instruir para que tome la siguiente a tiempo. Los pacientes deben ser instruidos para que no tomen 2 dosis a la vez para compensar la dosis olvidada.

Uso pediátrico:

No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos.

Uso geriátrico:

Los estudios clínicos incluyeron principalmente pacientes de menores de 65 años de edad. 18% (249 sujetos) de los 1022 sujetos en estudios clínicos de Movelis® tenían 65 años de edad o más.

Insuficiencia renal:

En pacientes adultos con insuficiencia renal (depuración de creatinina < 50 mL/min), la vida media de eliminación de famotidina se encuentra aumentada. Debido a que se reportaron efectos adversos del SNC en pacientes con depuración de creatinina < 50 mL/min y la dosis del componente de famotidina en Movelis® es fija, Movelis® no se recomienda en estos pacientes.

Vía de administración: Vía Oral

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva asociación
- Inserto versión 1.0 de 30/03/2016
- Información para prescribir versión 1.0 de 30/03/2016

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.

3.1.5 NUEVA FORMA FARMACÉUTICA

3.1.5.1. REVOLADE® POLVO PARA SUSPENSIÓN ORAL 25 mg

Expediente : 20109065
 Radicado : 2016060264
 Fecha : 05/05/2016
 Interesado : Novartis De Colombia S.A
 Fabricante : Glaxo Operations UK Limited

Composición: 32 mg de eltrombopag olamina es equivalente a 25 mg de eltrombopag

Forma farmacéutica: Polvo para suspensión oral

Indicaciones:

El eltrombopag está indicado para aumentar el recuento de plaquetas y reducir o prevenir hemorragias en los pacientes con púrpura trombocitopénica inmunitaria (idiopática) (PTI) crónica previamente tratada.

El eltrombopag está indicado para el tratamiento de la trombocitopenia en pacientes con infección crónica por el virus de la hepatitis C (HCV) para:

- Permitir el inicio del tratamiento con interferón.
- Optimizar el tratamiento con interferón.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus excipientes.

Precauciones y Advertencias:

No se ha demostrado la eficacia ni la seguridad del eltrombopag en otros trastornos trombocitopénicos, como la trombocitopenia secundaria a quimioterapia y los síndromes mielodisplásicos (SMD).

Hepatotoxicidad: la administración de eltrombopag puede causar anomalías de laboratorio hepatobiliares, hepatotoxicidad grave y lesión hepática potencialmente mortal.

En los estudios clínicos que se llevaron a cabo en pacientes adultos y pediátricos (de 1 a 17 años) con PTI crónica tratados con eltrombopag se observaron aumentos en los valores séricos de alanina-aminotransferasa (ALT), aspartato-aminotransferasa (AST) y bilirrubina indirecta .

Estas anomalías fueron en su mayoría leves (grado 1-2) y reversibles, y no se acompañaron de síntomas de importancia clínica que indicaran un deterioro de la función hepática. En dos estudios comparativos con placebo en adultos con PTI crónica se notificaron eventos adversos de elevación de la ALT en el 5,7% de los pacientes del grupo del eltrombopag y en el 4,0% de los pacientes del grupo del placebo. En dos estudios comparativos con placebo en pacientes pediátricos (de 1 a 17 años) con PTI crónica se notificaron elevaciones de la ALT ≥ 3 veces el límite superior del intervalo normal ($3 \times \text{LSN}$) en el 4,7% de los pacientes del grupo del eltrombopag y en el 0% de los pacientes del grupo del placebo.

En dos estudios clínicos comparativos en pacientes trombocitopénicos con infección por el HCV se notificaron valores de ALT o AST $\geq 3 \times \text{LSN}$ en el 34% de los pacientes del grupo del eltrombopag y en el 38% del grupo del placebo. La administración de

eltrombopag en combinación con peginterferón/ribavirina se asocia a hiperbilirrubinemia indirecta. En total, se notificaron valores de bilirrubina total $\geq 1,5 \times \text{LSN}$ en el 76% de los pacientes del grupo del eltrombopag y en el 50% del grupo del placebo.

Deben medirse las concentraciones séricas de ALT, AST y bilirrubina antes de iniciar el tratamiento con eltrombopag, cada dos semanas durante la fase de ajuste de dosis y mensualmente una vez alcanzada una dosis estable. En presencia de hiperbilirrubinemia, se debe analizar la bilirrubina fraccionada. En caso de anomalías en las pruebas de función hepática, es necesario repetir los análisis en el plazo de tres a cinco días. Si las alteraciones se confirman, se harán pruebas de función hepática de control hasta que los resultados se normalicen, se establezcan o vuelvan a los valores iniciales. Se debe interrumpir el tratamiento con eltrombopag si aumentan los valores de ALT $\geq 3 \times \text{LSN}$ en pacientes con función hepática normal o $\geq 3 \times$ valor inicial (o $>5 \times \text{LSN}$, el valor que sea menor) en pacientes con elevación de las transaminasas antes del tratamiento y si el aumento es:

- Progresivo, o
- Persiste durante al menos cuatro semanas, o
- Se acompaña de hiperbilirrubinemia directa, o
- Se acompaña de síntomas clínicos de lesión hepática o de signos de descompensación hepática.

La administración de eltrombopag a pacientes con hepatopatía debe hacerse con precaución. En los pacientes con PTI y disfunción hepática, el tratamiento con el eltrombopag debe comenzar con una dosis más baja.

Descompensación hepática (administración junto con interferón):

Durante el tratamiento con interferón alfa, los pacientes con infección crónica por el HCV y cirrosis corren el riesgo de sufrir descompensación hepática, que en algunos casos puede llegar a ser mortal. En dos estudios clínicos comparativos en pacientes trombocitopénicos con infección por el HCV que recibieron eltrombopag para conseguir el recuento de plaquetas necesario para el tratamiento antiviral, las observaciones toxicológicas indicativas de descompensación hepática fueron más frecuentes en el grupo del eltrombopag (13%) que en el grupo del placebo (7%). El riesgo de descompensación hepática fue mayor en los pacientes con hipoalbuminemia ($< 3,5 \text{ g/l}$) o una puntuación inicial ≥ 10 en el índice MELD (*Model for End-Stage Liver Disease*). Los pacientes con estas características deben ser objeto de una vigilancia estrecha para detectar signos y síntomas de descompensación hepática. Consúltense los criterios de suspensión del tratamiento en la información general para la prescripción del interferón. En caso de que se suspenda el tratamiento antiviral por descompensación hepática, deberá suspenderse también el tratamiento con eltrombopag.

Complicaciones trombóticas o tromboembólicas:

Una cifra de plaquetas por encima del intervalo normal supone un riesgo teórico de complicaciones trombóticas o tromboembólicas. En los ensayos clínicos en pacientes con PTI se han observado eventos tromboembólicos con cifras bajas y normales de plaquetas.

En los pacientes con factores de riesgo conocidos de tromboembolia (como el factor V Leiden, la deficiencia de ATIII o el síndrome antifosfolípido), la administración de eltrombopag debe hacerse con precaución. Se hará un seguimiento estrecho del recuento de plaquetas y, si supera los valores deseados, se valorará la posibilidad de reducir la dosis o suspender el tratamiento con eltrombopag.

En estudios en adultos con PTI se observaron 21 eventos trombóticos o tromboembólicos (ETE) en 17 de 446 pacientes (3,8%). Estos ETE consistieron en: embolia (incluida la embolia pulmonar), trombosis venosa profunda, accidente isquémico transitorio, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular (ACV) isquémico y sospecha de déficit neurológico prolongado y reversible de origen isquémico.

El eltrombopag no debe usarse en pacientes con disfunción hepática (puntuación ≥ 5 en la escala de Child-Pugh) a menos que el beneficio esperado justifique el riesgo identificado de trombosis venosa portal. Cuando el tratamiento se considere oportuno, la administración de eltrombopag a pacientes con disfunción hepática debe hacerse con precaución.

En dos estudios comparativos en pacientes trombocitopénicos con infección por el HCV que recibieron tratamiento con interferón, presentaron ETE 31 de los 955 pacientes (3%) tratados con eltrombopag y 5 de los 484 pacientes (1%) del grupo del placebo. El ETE más frecuente en los dos grupos de tratamiento fue la trombosis venosa portal (1% de los pacientes del grupo del eltrombopag y menos del 1% de los pacientes del grupo del placebo). No se observó una relación temporal específica entre el comienzo del tratamiento y la aparición de los ETE. La mayoría de los ETE se resolvieron y no motivaron la suspensión del tratamiento antiviral.

En un estudio comparativo en pacientes con trombocitopenia y hepatopatía crónica ($n = 288$, población de seguridad) sometidos a procedimientos invasivos programados, el riesgo de trombosis venosa portal aumentó en los pacientes tratados con 75 mg de eltrombopag una vez al día durante 14 días. Presentaron ETE seis de los 143 adultos (4%) con hepatopatía crónica que recibieron eltrombopag (todos en el sistema venoso portal) y dos de los 145 pacientes (1%) del grupo del placebo (uno en el sistema venoso portal y el otro un infarto de miocardio). Cinco pacientes tratados con eltrombopag presentaron un ETE en los 14 días siguientes a la última dosis de eltrombopag y con un recuento de plaquetas $> 200.000/\mu\text{l}$.

El eltrombopag no está indicado para el tratamiento de la trombocitopenia en pacientes con hepatopatía crónica que se estén preparando para un procedimiento invasivo.

Hemorragia después de suspender el tratamiento con eltrombopag:

En la mayoría de los pacientes, el recuento de plaquetas vuelve a los valores iniciales en el plazo de dos semanas desde la suspensión del tratamiento con eltrombopag, lo cual aumenta el riesgo de hemorragia y en algunos casos provoca efectivamente hemorragias. Tras la interrupción del tratamiento con eltrombopag se debe hacer un seguimiento semanal del recuento de plaquetas durante cuatro semanas.

Neoplasias malignas y progresión de neoplasias malignas:

Existe la preocupación teórica de que los agonistas del TPO-R puedan estimular la progresión de neoplasias malignas hematopoyéticas preexistentes, como los SMD. En los ensayos clínicos en adultos con PTI (n = 493) o infección por el HCV (n = 1439) no se detectaron diferencias en cuanto a la incidencia de neoplasias malignas en general, y hematológicas en particular, entre los pacientes tratados con placebo y los tratados con eltrombopag. Esto coincide con la información de las investigaciones preclínicas en las que la incubación de líneas celulares de SMD, de diversas leucemias y de tumores sólidos (colon, próstata, ovario y pulmón) con eltrombopag no dio lugar a una proliferación de células malignas.

Cataratas:

En los estudios toxicológicos del eltrombopag en roedores se observaron cataratas . Se recomienda vigilar la posible aparición de cataratas.

En estudios comparativos en pacientes trombocitopénicos con infección por el HCV que recibieron tratamiento con interferón (n = 1439), el 8% de los pacientes del grupo del eltrombopag y el 5% de los del grupo del placebo presentaron cataratas de nueva aparición o empeoramiento de cataratas ya existentes al inicio.

Reacciones adversas:

Datos procedentes de ensayos clínicos:

La eficacia y la seguridad del eltrombopag se han demostrado en dos estudios comparativos con placebo, aleatorizados y con doble enmascaramiento (TRA102537 RAISE y TRA100773B) en adultos con PTI crónica previamente tratada. En el estudio RAISE se distribuyó aleatoriamente a 197 pacientes, en una proporción de 2:1, entre los grupos de tratamiento con eltrombopag (n = 135) y con placebo (n = 62). Los pacientes recibieron el medicamento del estudio durante un máximo de seis meses. En el TRA100773B se aleatorizó a 114 pacientes que recibieron un placebo (n = 38) o eltrombopag (n = 76) durante un máximo de 42 días.

La eficacia y la seguridad del eltrombopag se han demostrado en dos estudios en pacientes pediátricos (de 1 a 17 años) con PTI crónica previamente tratada. El PETIT2 (TRA115450) fue un estudio aleatorizado y comparativo con placebo de dos partes, una con enmascaramiento doble y otra sin enmascaramiento,. Los pacientes se distribuyeron aleatoriamente en una proporción de 2:1 y recibieron eltrombopag (n = 63) o un placebo (n = 29) durante 13 semanas en el periodo aleatorizado del estudio. El

PETIT (TRA108062) fue un estudio aleatorizado y comparativo con placebo de tres partes, de cohortes escalonadas, sin enmascaramiento y con doble enmascaramiento. Los pacientes se aleatorizaron en una proporción de 2:1 y recibieron eltrombopag (n = 44) o un placebo (n = 21) durante un máximo de siete semanas.

El ENABLE 1 (TPL103922, n = 716) y el ENABLE 2 (TPL108390, n = 805) fueron dos estudios multicéntricos aleatorizados, con doble enmascaramiento y comparativos con placebo en los que se evaluaron la eficacia y la seguridad del eltrombopag en pacientes trombocitopénicos con infección por el HCV que eran por lo demás aptos para empezar el tratamiento antiviral. La población de seguridad de los estudios en pacientes con infección por el HCV estuvo formada por todos los pacientes aleatorizados que recibieron el fármaco del estudio con doble enmascaramiento durante la segunda parte del ENABLE 1 (n = 449 con eltrombopag y n = 232 con placebo) y el ENABLE 2 (n = 506 con eltrombopag y n = 252 con placebo). Se analizó a los pacientes conforme al tratamiento recibido (población total de seguridad con doble enmascaramiento, n = 955 con eltrombopag y n = 484 con placebo).

La gran mayoría de las reacciones adversas asociadas al eltrombopag fueron de intensidad leve o moderada y aparición rápida, y en raras ocasiones limitaron el tratamiento.

A continuación se citan las reacciones adversas por clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA y por frecuencia. Se emplearon las siguientes categorías de frecuencia:

Muy frecuente	≥ 1 de cada 10 pacientes
Frecuente	≥ 1 de cada 100 pacientes y < 1 de cada 10 pacientes
Infrecuente	≥ 1 de cada 1.000 pacientes y < 1 de cada 100 pacientes
Rara	≥ 1 de cada 10.000 pacientes y < 1 de cada 1000 pacientes

A continuación se presentan las reacciones adversas que se han identificado en pacientes tratados con eltrombopag.

Reacciones adversas identificadas – población de los estudios sobre PTI (adultos)

Infecciones e infestaciones	
Frecuentes	Faringitis, infección urinaria
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	Náuseas, diarrea
Frecuentes	Sequedad de boca, vómitos
Trastornos hepato biliares	
Frecuentes	Aumento de la aspartato-aminotransferasa, aumento de la alanina-

	aminotransferasa
Infrecuentes	Lesión hepática inducida por el medicamento (farmacógena)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes	Alopecia, exantema
Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo	
Frecuentes	Dolor de espalda, dolor torácico osteomuscular, dolor osteomuscular, mialgia

Reacciones adversas identificadas – población de los estudios sobre ITP - sujetos pediátricos (de 1 a 17 años de edad)

En los estudios pediátricos se observaron además las siguientes reacciones adversas.

Infecciones e infestaciones	
Muy frecuentes	Rinofaringitis, infección de las vías respiratorias altas
Frecuentes	Rinitis
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes	Dolor abdominal, dolor de dientes
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino:	
Frecuentes	Tos, dolor bucofaríngeo, rinoresaca
Trastornos generales y reacciones en el lugar de administración	
Frecuentes	Fiebre

Reacciones adversas identificadas – Población de los estudios sobre hepatitis C (eltrombopag en combinación con tratamiento antiviral con interferón)

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Muy frecuentes	Anemia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuentes	Falta de apetito
Trastornos psiquiátricos	
Muy frecuentes	Insomnio
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes	Cefalea

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	
Muy frecuentes	Tos
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	Náuseas, diarrea
Trastornos hepatobiliares	
Frecuentes	Hiperbilirrubinemia
Frecuentes	Lesión hepática farmacológica
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuentes	Prurito, alopecia
Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo	
Muy frecuentes	Mialgia
Trastornos generales y reacciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes	Cansancio, fiebre, escalofríos, astenia, edema periférico, síndrome pseudogripal

Datos posteriores a la aprobación del producto:

Desde la aprobación del eltrombopag se han notificado las reacciones adversas que se recogen a continuación. Abarcan notificaciones espontáneas de casos y eventos adversos graves procedentes de registros, estudios patrocinados por investigadores, estudios de farmacología clínica y estudios exploratorios en indicaciones no autorizadas.

Reacciones adversas procedentes de los datos posteriores a la aprobación del producto:

Trastornos vasculares

Raras	Microangiopatía trombótica con insuficiencia renal aguda.
-------	---

Interacciones:

Rosuvastatina: En estudios *in vitro* se ha demostrado que el eltrombopag no es sustrato del polipéptido transportador de aniones orgánicos OATP1B1, pero actúa como inhibidor del mismo. También se ha demostrado en estudios *in vitro* que el eltrombopag es sustrato e inhibidor de la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP). La coadministración de eltrombopag y rosuvastatina en un estudio de interacciones farmacológicas produjo un aumento de la exposición plasmática a la rosuvastatina. Cuando se administra junto con eltrombopag, hay que plantearse la reducción de la dosis de rosuvastatina y vigilar estrechamente al paciente. En ensayos clínicos con eltrombopag se ha recomendado reducir un 50% la dosis de rosuvastatina en caso de tratamiento simultáneo con ambos medicamentos. La coadministración de eltrombopag y otros sustratos del OATP1B1 y la BCRP debe efectuarse con precaución.

Ciclosporina: también se ha demostrado en estudios *in vitro* que el eltrombopag es sustrato e inhibidor de la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP). Con la coadministración de 200 mg y 600 mg de ciclosporina (que también actúa como inhibidor de la BCRP) se observó una disminución de la exposición al eltrombopag, que no revistió importancia clínica. Durante el tratamiento puede ajustarse la dosis del eltrombopag en función del recuento plaquetario del paciente. Al coadministrar el eltrombopag con la ciclosporina, es necesario supervisar el recuento plaquetario al menos cada semana durante unas 2 a 3 semanas y aumentar posiblemente la dosis de eltrombopag en función de estos recuentos.

Cationes polivalentes (quelación): el eltrombopag forma quelatos con cationes polivalentes como el aluminio, el calcio, el hierro, el magnesio, el selenio y el zinc. Para evitar una reducción significativa de la absorción del eltrombopag, este debe administrarse al menos dos horas antes o cuatro horas después de productos como los antiácidos, los derivados lácteos y los suplementos minerales que contengan cationes polivalentes.

Interacciones con alimentos: la administración de una dosis única de 50 mg de eltrombopag en comprimidos con un desayuno hipercalórico e hiperlipídico estándar que incluía productos lácteos redujo el AUC_(0-inf) un 59% (IC del 90%: 54%, 64%) y la C_{máx} un 65% (IC del 90%: 59%, 70%). Los alimentos con bajo contenido de calcio (< 50 mg), como fruta, jamón magro, carne de ternera, jugos de frutas no enriquecidos (sin calcio, magnesio o hierro añadidos), leche de soja no enriquecida y cereales no enriquecidos, no afectaron de forma significativa la exposición plasmática del eltrombopag independientemente del contenido de calorías y grasas.

Lopinavir/ritonavir: la coadministración de eltrombopag con lopinavir/ritonavir (LPV/RTV) puede causar un descenso en la concentración de eltrombopag. En un estudio en 40 voluntarios sanos, la coadministración de una dosis única de 100 mg de eltrombopag con dosis repetidas de LPV/RTV de 400/100 mg dos veces al día dio lugar a una reducción del AUC_(0-inf) del 17% (IC del 90%: 6,6%, 26,6%). Por consiguiente, la administración de eltrombopag junto con LPV/RTV debe hacerse con precaución. Al empezar o suspender el tratamiento con lopinavir/ritonavir, es necesario vigilar el

recuento de plaquetas al menos una vez por semana durante 2 a 3 semanas para garantizar un control médico adecuado de la dosis de eltrombopag.

Dosificación y Grupo Etario:

El esquema posológico del eltrombopag debe individualizarse en función del recuento de plaquetas del paciente.

El eltrombopag debe administrarse al menos dos horas antes o cuatro horas después de productos como los antiácidos, los derivados lácteos o los suplementos minerales que contengan cationes polivalentes (p. ej. aluminio, calcio, hierro, magnesio, selenio y zinc).

El eltrombopag puede tomarse con alimentos con un bajo contenido de calcio (< 50 mg) o preferiblemente sin calcio.

Trombocitopenia inmunitaria (idiopática) crónica:

Se debe utilizar la dosis más baja de eltrombopag necesaria para alcanzar y mantener un recuento de plaquetas $\geq 50.000/\mu\text{l}$. La dosis se ajustará en función de la respuesta del recuento de plaquetas. No se debe utilizar el eltrombopag para normalizar el recuento de plaquetas. En los estudios clínicos, la cifra de plaquetas aumentó habitualmente entre una y dos semanas después del comienzo del tratamiento y disminuyó entre una y dos semanas después de su suspensión.

Esquema posológico inicial:

Adultos y pacientes pediátricos de 6 a 17 años:

La dosis inicial recomendada de eltrombopag es de 50 mg una vez al día.

En los pacientes adultos y pediátricos de 6 a 17 años con PTI y de ascendencia asiática oriental (como chinos, japoneses, taiwaneses, coreanos o tailandeses), la dosis inicial de eltrombopag será de 25 mg una vez al día,

Pacientes pediátricos de 1 a 5 años:

La dosis inicial recomendada de eltrombopag es de 25 mg una vez al día.

En los pacientes pediátricos de 1 a 5 años con PTI y de ascendencia asiática oriental (como chinos, japoneses, taiwaneses, coreanos o tailandeses), la dosis inicial de eltrombopag será de 25 mg en días alternos.

Supervisión y ajuste de la dosis:

Adultos y pacientes pediátricos de 1 a 17 años:

Después de empezar el tratamiento con eltrombopag, se debe ajustar la dosis según sea necesario para alcanzar y mantener un recuento de plaquetas $\geq 50.000/\mu\text{l}$, a fin de reducir el riesgo de hemorragia. No se debe sobrepasar la dosis diaria de 75 mg.

Durante el tratamiento con eltrombopag, se deben realizar regularmente pruebas hematológicas y de función hepática y modificar el esquema posológico en función de la cifra de plaquetas según se indica en la Tabla 1. También se debe obtener semanalmente un recuento sanguíneo completo, con cifra de plaquetas y frotis de sangre periférica, hasta que la cifra de plaquetas se estabilice ($\geq 50.000/\mu\text{l}$ durante al menos cuatro semanas). Posteriormente se obtendrá un recuento sanguíneo completo mensual con cifra de plaquetas y frotis de sangre periférica.

Tabla 1 Ajuste de la dosis de eltrombopag en pacientes con PTI

Recuento de plaquetas	Ajuste de la dosis o respuesta
$< 50.000/\mu\text{l}$ después de al menos dos semanas de tratamiento	Aumentar 25 mg la dosis diaria hasta un máximo de 75 mg/día. [#]
$\geq 200.000/\mu\text{l}$ a $\leq 400.000/\mu\text{l}$	Disminuir 25 mg la dosis diaria. Esperar dos semanas para evaluar el efecto de este ajuste de la dosis y de cada ajuste posterior.*
$> 400.000/\mu\text{l}$	Interrumpir el tratamiento con eltrombopag y aumentar la frecuencia de los controles del recuento de plaquetas a dos veces por semana. Una vez que el recuento de plaquetas sea $< 150.000/\mu\text{l}$, reanudar el tratamiento con una dosis diaria más baja.*

- En los pacientes que estén recibiendo 25 mg de eltrombopag en días alternos, aumentar la dosis a 25 mg una vez al día.

* - En los pacientes que estén recibiendo 25 mg de eltrombopag una vez al día, considerar una reducción de la dosis a 12,5 mg una vez al día o bien a 25 mg en días alternos.

Por lo general, la dosis de eltrombopag debe ajustarse mediante incrementos o disminuciones de 25 mg una vez al día. Sin embargo, en algunos pacientes puede ser necesario combinar comprimidos de distintas dosis en días diferentes o reducir la frecuencia de administración.

Después de cada ajuste de la dosis de eltrombopag, se debe controlar el recuento de plaquetas como mínimo una vez por semana durante dos o tres semanas. Hay que esperar al menos dos semanas para observar el efecto del ajuste de la dosis en el recuento de plaquetas del paciente antes de considerar un nuevo aumento de la dosis. En pacientes con cirrosis hepática (disfunción hepática) de cualquier grado, se esperará tres semanas antes de aumentar la dosis.

Suspensión del tratamiento:

Adultos y pacientes pediátricos de 1 a 17 años:

Si después de cuatro semanas de tratamiento con 75 mg de eltrombopag una vez al día el recuento de plaquetas no alcanza un nivel suficiente como para evitar hemorragias de importancia clínica, se debe suspender el tratamiento.

Trombocitopenia asociada a hepatitis C crónica (HCV):

Cuando se administre eltrombopag en combinación con antivirales, se debe consultar los detalles relativos a la administración de estos medicamentos en la correspondiente información general para la prescripción.

Se utilizará la dosis más baja de eltrombopag necesaria para alcanzar y mantener un recuento de plaquetas que permita iniciar y optimizar el tratamiento antiviral. La dosis se ajustará en función de la respuesta del recuento de plaquetas. No se debe utilizar eltrombopag para normalizar el recuento de plaquetas. En los estudios clínicos, la cifra de plaquetas aumenta habitualmente en la primera semana de tratamiento.

Adultos:

Esquema posológico inicial:

La dosis inicial de eltrombopag es de 25 mg una vez al día.

En los pacientes con hepatitis C crónica de ascendencia asiática oriental (como chinos, japoneses, taiwaneses, coreanos o tailandeses), la dosis inicial de eltrombopag será de 25 mg una vez al día.

Supervisión y ajuste de la dosis:

La dosis de eltrombopag debe ajustarse mediante incrementos de 25 mg cada dos semanas según sea necesario para alcanzar el recuento de plaquetas que permita iniciar el tratamiento antiviral (véase la Tabla 2). Antes de empezar el tratamiento antiviral, se supervisará el recuento de plaquetas cada semana.

Durante el tratamiento antiviral, se debe ajustar la dosis de eltrombopag según sea necesario para evitar reducir la dosis de peginterferón. También debe vigilarse el recuento de plaquetas semanalmente hasta que se estabilice. Posteriormente se obtendrá un recuento sanguíneo completo mensual con cifra de plaquetas y frotis de sangre periférica.

No se debe sobrepasar la dosis de 100 mg de eltrombopag una vez al día.

Consúltense las instrucciones específicas para la administración de peginterferón alfa o ribavirina en la información general para la prescripción correspondiente.

Tabla 2 Ajuste de la dosis de eltrombopag durante el tratamiento antiviral en pacientes con infección por el HCV

Recuento de plaquetas	Ajuste de la dosis o respuesta
< 50.000/ μ l después de al menos dos semanas de tratamiento	Aumentar 25 mg la dosis diaria hasta un máximo de 100 mg/día.
$\geq 200.000/\mu$ l a $\leq 400.000/\mu$ l	Disminuir 25 mg la dosis diaria. Esperar dos semanas para evaluar el efecto de este ajuste de la dosis y de cada ajuste posterior.*
> 400.000/ μ l	Interrumpir el tratamiento con eltrombopag y aumentar la frecuencia de los controles del recuento de plaquetas a dos veces por semana. Una vez que el recuento de plaquetas sea < 150.000/ μ l, reanudar el tratamiento con una dosis diaria más baja.*

* - En los pacientes que estén recibiendo 25 mg de eltrombopag una vez al día, considerar una reducción de la dosis a 12,5 mg una vez al día o bien a 25 mg en días alternos.

Suspensión del tratamiento:

En los pacientes con infección por el HCV de genotipo 1, 4 o 6 que no alcancen una respuesta virológica en la semana 12, se debe valorar la posibilidad de suspender el tratamiento con eltrombopag independientemente de la decisión de continuar o no el

tratamiento con interferón. Si después de 24 semanas de tratamiento sigue siendo detectable el ARN del HCV, se suspenderá el tratamiento con eltrombopag.

La administración de eltrombopag deberá finalizar cuando se suspenda el tratamiento antiviral. También se debe interrumpir el tratamiento con eltrombopag si la respuesta del recuento de plaquetas es excesiva (como se indica en la Tabla 2) o si aparecen anomalías importantes en las pruebas de función hepática.

Niños:

No se ha demostrado la eficacia ni la seguridad del eltrombopag en niños con infección crónica por el HCV.

Otras poblaciones (todas las indicaciones terapéuticas):

Pacientes de edad avanzada:

Los datos sobre la administración de eltrombopag a pacientes de 65 años de edad o más son escasos. En los estudios clínicos del eltrombopag no se observaron diferencias de importancia clínica en cuanto a la seguridad del fármaco entre los pacientes ≥ 65 años y los pacientes más jóvenes. En otros informes clínicos tampoco se han señalado diferencias de respuesta entre los pacientes de edad avanzada y los más jóvenes, aunque no se puede descartar la posibilidad de que algunos pacientes de más edad sean más sensibles al fármaco.

Disfunción renal:

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal. Sin embargo, debido a la escasa experiencia clínica, el tratamiento con eltrombopag debe administrarse con precaución y con una estrecha supervisión en los pacientes con disfunción renal.

Disfunción hepática:

En los pacientes con PTI y cirrosis hepática (disfunción hepática, puntuación ≥ 5 en la escala de Child-Pugh), el tratamiento con eltrombopag debe administrarse con precaución y con una estrecha supervisión.

Si se considera imprescindible utilizar eltrombopag en pacientes con PTI y disfunción hepática, la dosis inicial será de 25 mg una vez al día. Una vez empezado el tratamiento en los pacientes con disfunción hepática, hay que esperar tres semanas antes de aumentar la dosis de eltrombopag.

La dosis inicial de eltrombopag en los pacientes con hepatitis C crónica y disfunción hepática es de 25 mg una vez al día.

Vía de Administración:Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica
- Prospecto Internacional, Referencia No. 2016-PSB/GLC-0800-e s con fecha de distribución el 30 de Marzo de 2016 (v. OS).
- Declaración Sucinta Referencia No. 2016-PSB/GLC-0800-e s con fecha de distribución el 30 de Marzo de 2016 (v. OS)

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar estudios clínicos adicionales con mayor número de pacientes en el nuevo grupo etario propuesto (1 a 17 años) que permitan determinar mejor la respuesta en cuanto a eficacia y seguridad.

3.1.5.2. URBADAN 2,5 mg/ mL SUSPENSIÓN ORAL

Expediente : 20108538
 Radicado : 2016054000
 Fecha : 25/04/2016
 Interesado : Sanofi-Aventis de Colombia S.A.
 Fabricante : Sanofi-Aventis de Colombia S.A

Composición: Cada mL contiene 2,5 mg de clobazam

Forma farmacéutica: Suspensión oral

Indicaciones:

Ansiolítico. Útil en el tratamiento de epilepsia con manifestaciones mioclónicas. Estados de ansiedad aguda y crónica que pueden cursar con los siguientes síntomas en particular: ansiedad, tensión, inquietud, agitación, irritabilidad, trastornos del sueño por causas emocionales, trastornos psicovegetativos y psicosomáticos (por ejemplo, en el área cardiovascular o gastrointestinal) e inestabilidad emocional.

En pacientes con depresión o ansiedad asociada con depresión, el clobazam debe ser usado solamente en conjunto con el tratamiento concomitante adecuado. El uso de

benzodiazepinas (como el clobazam) solas, puede precipitar la autolesión o el suicidio en estos pacientes.

Antes del tratamiento de los estados de ansiedad asociados con inestabilidad emocional, primero hay que determinar si el paciente sufre de un trastorno depresivo que requiere de un tratamiento adjunto o diferente.

En pacientes con esquizofrenia u otras enfermedades psicóticas, el uso de las benzodiazepinas se recomienda sólo para el tratamiento adjunto, es decir, no para el tratamiento primario.

En casos de trastornos psicosomáticos y psicovegetativos, debe investigarse la posibilidad de una causa orgánica.

- Como terapia adjunta en pacientes con epilepsia quienes no se han estabilizado de forma adecuada con su monoterapia anticonvulsivante. Aprobado como tratamiento complementario (usado con otros medicamentos anticonvulsivos) en pacientes de 2 años o más con síndrome de Lennox-Gastaut (LGS por sus siglas en inglés), un tipo grave de epilepsia.

Contraindicaciones: El clobazam no debe usarse:

- En pacientes con hipersensibilidad al clobazam o a cualquiera de sus excipientes.
- En pacientes con cualquier antecedente de dependencia a alcohol o drogas (riesgo elevado de desarrollo de dependencia).
- En pacientes con miastenia gravis (riesgo de empeoramiento de la debilidad muscular).
- En pacientes con insuficiencia respiratoria severa (riesgo de deterioro).
- En pacientes con síndrome de apnea del sueño (riesgo de deterioro).
- En pacientes con compromiso severo de la función hepática (riesgo de precipitar una encefalopatía).
- Durante el primer trimestre del embarazo.
- En las mujeres que amamantan.

Las benzodiazepinas no deben administrarse a los niños sin una valoración cuidadosa de la necesidad de su uso. El clobazam no debe usarse en niños entre los seis meses y los tres años de edad, salvo casos excepcionales de tratamiento anticonvulsivante en los que haya una indicación perentoria.

Se recomienda que los pacientes se abstengan de consumir alcohol durante el tratamiento con clobazam (riesgo de sedación y otros efectos adversos).

Precauciones y Advertencias:

Advertencias: Adminístrese con precaución en pacientes con glaucoma.

Alcohol: Se recomienda que los pacientes se abstengan de consumir alcohol durante el tratamiento con clobazam (riesgo de sedación y otros efectos adversos).

Amnesia: Puede producirse amnesia anterógrada incluso cuando se usan las benzodiazepinas en el rango normal de dosificación, pero en especial en los niveles de dosis más altas.

Dependencia:

Al suspender las benzodiazepinas, sobre todo si se hace de forma abrupta, puede producirse un fenómeno de rebote o un síndrome de abstinencia:

El fenómeno de rebote se caracteriza por una recurrencia exacerbada de los síntomas originales que condujeron al tratamiento con clobazam (por ejemplo, ansiedad, convulsiones). Esto puede ir acompañado de otras reacciones que incluyen cambios anímicos, ansiedad o trastornos del sueño e inquietud.

Una vez que se ha desarrollado la dependencia física, la interrupción brusca del tratamiento con clobazam puede conducir a síntomas de abstinencia. Estos pueden incluir cefaleas, trastornos del sueño, aumento de la actividad onírica, ansiedad extrema, tensión, inquietud, confusión y excitabilidad, pérdida del contacto con la realidad, despersonalización, alucinaciones y psicosis sintomáticas (por ejemplo, delirio de abstinencia), adormecimientos y hormigueos en las extremidades inferiores, dolores musculares, temblores, sudoración, náuseas, vómito, hiperacusia, hipersensibilidad a la luz, al ruido y al contacto físico, así como crisis convulsivas epileptiformes.

También puede producirse un síndrome de abstinencia cuando se cambia de forma abrupta una benzodiazepina de larga duración (por ejemplo, el clobazam) por otra de corta duración.

En pacientes con historia de dependencia a drogas o alcohol puede incrementarse el riesgo de desarrollar dependencia con clobazam como con otras benzodiazepinas.

Embarazo:

La información del uso de clobazam, en mujeres embarazadas es limitada. Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de clobazam durante el embarazo. Debe ser usado durante el embarazo, únicamente si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial del feto.

Autolesión y suicidio:

En pacientes con depresión o ansiedad asociada con depresión, el clobazam debe ser usado solamente en conjunto con el tratamiento concomitante adecuado. El uso de benzodiazepinas (como el clobazam) solas, puede precipitar la autolesión o el suicidio en estos pacientes.

Precauciones:

Reacciones serias en la piel:

Reacciones serias en la piel, incluyendo el Síndrome de Stevens Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET), han sido reportados con clobazam en niños y adultos durante la experiencia de posmercado. La mayoría de los casos reportados involucran el uso concomitante de otros medicamentos, incluyendo medicamentos antiepilépticos, los cuales están asociados con reacciones serias de la piel.

(SSJ) y (NET), pueden ser asociados con desenlaces fatales. Los pacientes deberían ser monitoreados muy de cerca por signos o síntomas de (SSJ) y (NET), especialmente durante las primeras ocho semanas de tratamiento. La administración de clobazam debe ser suspendida inmediatamente cuando se sospecha (SSJ) y (NET). Si los signos y síntomas sugieren (SSJ) y (NET), el uso de este medicamento debe suspenderse y se debe considerar una terapia alternativa.

Depresión respiratoria:

El clobazam puede producir depresión respiratoria, en especial cuando se administra a dosis altas. En consecuencia, en los pacientes con insuficiencia respiratoria crónica o aguda, debe monitorizarse la función respiratoria y puede hacerse necesario reducir la dosis. Clobazam está contraindicado en pacientes con insuficiencia respiratoria severa.

Debilidad muscular:

El clobazam puede causar debilidad muscular. Por tanto, en pacientes con debilidad muscular preexistente o ataxia cerebelosa o espinal, se requiere de observación cuidadosa y puede necesitarse una reducción de la dosis. Clobazam está contraindicado en pacientes con miastenia gravis.

Deterioro renal y hepático:

En pacientes con compromiso de las funciones hepática o renal, la respuesta al clobazam y la susceptibilidad a los efectos adversos está incrementada y pueden necesitarse una reducción de la dosis. En el tratamiento a largo plazo deberán vigilarse con regularidad las funciones renal y hepática.

Tolerancia en epilepsia:

En el tratamiento de la epilepsia con benzodiazepinas, incluido el clobazam, debe tenerse en mente la posibilidad de una disminución de la eficacia del anticonvulsivante (desarrollo de tolerancia) en el curso del tratamiento.

Metabolizadores pobres por la CYP2C19:

En pacientes que son pobres metabolizadores por la CYP2C19, los niveles séricos del metabolito activo N-desmetilclobazam pueden elevarse comparados con los metabolizadores extensos. El reajuste de la dosis puede ser necesario para los individuos

Reacciones adversas:

Desórdenes del sistema nervioso:

El clobazam puede causar sedación, que conduce a cansancio y somnolencia, en especial al comienzo del tratamiento y cuando se usan dosis elevadas. Pueden producirse retardo en el tiempo de reacción, somnolencia, adormecimiento emocional, confusión, cefalea, mareo, debilidad muscular, ataxia o un temblor fino de los dedos de las manos.

Pueden aparecer habla lenta o sin matices (trastornos de la articulación), inestabilidad de la marcha y otras funciones motrices o pérdida de la libido. Tales reacciones se producen particularmente con las dosis altas o en los tratamientos de largo plazo y son reversibles.

Después del uso prolongado de benzodiazepinas, puede producirse en casos muy infrecuentes un deterioro del nivel de consciencia, en ocasiones combinado con trastornos respiratorios, sobre todo en ancianos; estos efectos en ocasiones persisten durante tiempos bastante prolongados.

Puede aparecer amnesia anterógrada aun si se usan las benzodiazepinas en el rango normal de dosificación, pero sobre todo en los niveles más altos de dosis. Los efectos de la amnesia pueden asociarse con comportamiento inadecuado.

Desórdenes psiquiátricos:

Especialmente en ancianos y en niños pueden producirse reacciones paradójicas como inquietud, dificultad para conciliar el sueño o para permanecer dormidos, irritabilidad, estados de agitación aguda, ansiedad, agresividad, delirios, ataques de ira, pesadillas, alucinaciones, reacciones psicóticas, tendencias suicidas o espasmos musculares frecuentes. En caso de dichas reacciones, deberá suspenderse el tratamiento con clobazam.

Durante el uso de benzodiazepinas puede desenmascarse una depresión preexistente.

Pueden desarrollarse tolerancia y dependencia, en especial con el uso prolongado.

Desórdenes visuales:

Pueden aparecer alteraciones visuales particularmente con dosis altas o luego de tratamiento a largo plazo, y éstas son reversibles.

Desórdenes respiratorios, torácicos y mediastinales:

El clobazam puede producir depresión respiratoria, en especial si se administra en dosis elevadas. Por tanto, sobre todo en pacientes con un deterioro preexistente de la función respiratoria (como, por ejemplo, los asmáticos) o daño cerebral, puede aparecer o empeorar una insuficiencia respiratoria.

Desórdenes gastrointestinales:

Puede presentarse sequedad de la boca, constipación, disminución del apetito y náuseas.

Desórdenes de piel y tejido subcutáneo:

Pueden presentarse reacciones cutáneas tales como un rash o urticaria. En raras ocasiones puede presentarse Síndrome de Steven-Johnson y Necrólisis epidérmica tóxica, incluyendo algunos casos con desenlace fatal.

Desórdenes de nutrición y metabolismo:

Puede presentarse ganancia de peso. Tal reacción ocurre particularmente cuando se utilizan dosis altas o luego de tratamiento prolongado y es reversible.

Desórdenes generales:

Pueden presentarse caídas.

Interacciones:

Alcohol:

El consumo concomitante de alcohol puede aumentar la biodisponibilidad del clobazam en un 50% y, por tanto, conducir a un incremento de los efectos del clobazam.

Medicamentos depresores del sistema nervioso central:

En especial cuando se administra el clobazam en dosis altas, es de esperar un efecto de potenciación mutua cuando se consumen otros fármacos depresores del sistema nervioso central (como antipsicóticos, ansiolíticos, ciertos agentes antidepresivos, anconvulsivantes, antihistamínicos sedativos, anestésicos, hipnóticos o analgésicos narcóticos y otros sedantes) al mismo tiempo. Es preciso tener precaución especial cuando se administra clobazam en casos de intoxicación con estas sustancias o con litio.

Anticonvulsivantes:

Si se administra el clobazam de forma simultánea con los anticonvulsivantes para el tratamiento de la epilepsia, la dosis debe ajustarse bajo estrecha supervisión médica (monitorización del EEG), porque puede haber interacciones con la medicación anticonvulsivante básica del paciente.

En pacientes que reciben tratamiento concomitante con ácido valproico puede haber una elevación de leve a moderada de la concentración plasmática de este agente. Los niveles plasmáticos de fenitoína pueden elevarse si los pacientes reciben tratamiento concomitante con clobazam. Siempre que sea posible, se recomienda monitorizar los niveles sanguíneos de ácido valproico o fenitoína cuando se administran concomitantemente.

La carbamazepina y la fenitoína pueden causar un incremento en la conversión metabólica del clobazam al metabolito activo N-desmetilclobazam.

Estiripentol aumenta los niveles séricos de clobazam y su metabolito activo N-desmetilclobazam a través de la inhibición de las isoenzimas CYP3A y CYP2C19. Se recomienda controlar los niveles séricos, antes de la iniciación de estiripentol y una vez se haya alcanzado su estado estable (2 semanas aproximadamente).

Analgésicos narcóticos:

Si se usa el clobazam de forma concomitante con analgésicos narcóticos, puede aumentar el efecto euforizante; esto puede conducir a un aumento de la dependencia psicológica.

Relajantes musculares:

Los efectos de los relajantes musculares y del óxido nítrico pueden aumentarse

Inhibidores del CYP2C19:

Los inhibidores potentes y moderados del CYP2C19 pueden resultar en un incremento de la exposición a N-desmetilclobazam (N-CLB), el metabolito activo de clobazam.

Puede ser necesario ajustar la dosis de clobazam cuando se coadministre con inhibidores potentes (p.ej.; fluconazol, fluvoxamina, ticlopidina) o moderados (p.ej.: omeprazol) del CYP2C19.

Sustratos del CYP2D6:

Clobazam es inhibidor débil del CYP2D6. Puede requerirse un ajuste de la dosis para los medicamentos metabolizados por el CYP2D6.

Dosificación y Grupo Etario:

General

La dosis por lo general se basa en las siguientes directrices:

La dosificación y la duración del tratamiento deben ajustarse a la indicación, la gravedad de la afección y la respuesta clínica individual. Hay que prestar atención especial a la posibilidad de interferencia con el estado de alerta y el tiempo de reacción. El principio fundamental es mantener la dosis tan baja como sea posible.

➤ Tratamiento de los estados de ansiedad

Adultos y adolescentes mayores de quince años: La dosis inicial por lo general es de 20 mg de clobazam al día. Si es necesario, esta dosis puede aumentarse. Generalmente se recomienda no exceder de una dosis diaria de 30 mg.

➤ Poblaciones especiales

Pediatría

Niños de tres a quince años: el aumento de la respuesta y de la susceptibilidad a los eventos adversos pueden estar presentes en los niños y requerir dosis iniciales bajas con incrementos graduales bajo observación estrecha. Con frecuencia una dosis de 5 a 10 mg diarios de clobazam es suficiente. Las benzodiacepinas no deben ser administradas a niños sin antes realizar un análisis cuidadoso de la necesidad de uso.

Una dosis diaria de Clobazam mayor a 5mg, deber ser administrada en dosis divididas dos veces por día; una dosis diaria de 5mg puede ser administrada como dosis única. Administrar la dosis según el peso corporal del paciente, individualizar la dosificación según el peso, basado en la eficacia clínica y la tolerabilidad.

Cada dosis en la tabla No 1 (P. ej. 5 a 20mg en el grupo de peso ≤ 30 kg) ha demostrado ser eficaz, aunque la eficacia aumenta con el aumento de la dosis.

No proceder con el aumento de la dosis más rápidamente que las dosis semanales, porque las concentraciones séricas de Clobazam y su metabolito activo requieren 5 y 9 días respectivamente para alcanzar el estado estacionario.

Dosificación diaria total recomendada por grupo de peso		
	≤ 30 Kg Peso corporal	> 30 Kg peso corporal
Dosis Inicial	5 mg	10 mg
Dosis - día 7	10 mg	20 mg
Dosis - día 14	20 mg	40 mg

Tabla No. 1

Ajustes secundarios de la dosis: después de la mejoría de los síntomas puede reducirse la dosis.

Horario de dosificación: Si la dosis va a repartirse durante el día, se recomienda que la porción más grande se tome por la noche.

Duración del tratamiento: La duración del tratamiento debe ser lo más corta posible. El paciente debe ser valorado después de un periodo no mayor de cuatro semanas y con regularidad en lo sucesivo con el objeto de evaluar la necesidad de continuar el tratamiento, en especial cuando está asintomático. En general, la duración global del tratamiento (es decir, incluyendo el periodo de reducción gradual) no debe exceder de ocho a doce semanas. En ciertos casos, puede necesitarse la extensión más allá del periodo máximo de tratamiento; el tratamiento no deberá extenderse sin una nueva valoración del estado del paciente usando experiencia especializada. Hay una fuerte recomendación de evitar los periodos prolongados de tratamiento ininterrumpido, porque pueden conducir a dependencia.

Suspensión del tratamiento: Se recomienda altamente no suspender de forma abrupta el clobazam después de un tratamiento prolongado sino más bien hacer una disminución gradual de la dosis bajo supervisión médica; de otra forma, pueden producirse síntomas de abstinencia.

➤ Tratamiento de la epilepsia en combinación con uno o más anticonvulsivantes

Adultos y adolescentes mayores de quince años: Se recomienda comenzar la administración a dosis bajas (5 a 15 mg diarios), si es necesario, aumentando la dosis gradualmente hasta una máxima diaria de 80 mg.

Niños de tres a quince años: se recomienda comenzar el tratamiento a dosis de 5 mg diarios. Por lo general es suficiente una dosis diaria de mantenimiento de 0,3 a 1,0 mg/kg peso corporal. En niños puede presentarse un aumento de la susceptibilidad a los efectos adversos del medicamento y por lo tanto requieren incrementos graduales de la dosis bajo observación y seguimiento estricto. Las benzodiazepinas no deben ser administradas a niños sin antes realizar un análisis cuidadoso de la necesidad de su uso.

Duración del tratamiento: el paciente debe valorarse después de un periodo no mayor de cuatro semanas y regularmente en lo sucesivo con el objeto de evaluar la necesidad de continuar con el tratamiento.

Suspensión del tratamiento: al final del tratamiento – incluir los casos en los cuales la respuesta a la terapia ha sido deficiente – se recomienda altamente no suspender de forma súbita el clobazam sino reducir la dosis gradualmente; de otra forma, pueden producirse un aumento de la susceptibilidad a las convulsiones así como otros síntomas de abstinencia.

Pacientes con alteraciones renales o hepáticas: pueden presentarse aumento de la respuesta y aumento de la susceptibilidad a los efectos adversos en estos pacientes y se requieren dosis iniciales más bajas e incrementos graduales de la dosis bajo observación estrecha.

➤ **Administración:**

Suspensión oral: la suspensión oral de Clobazam, puede ser administrado con o sin alimentos.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica y nueva concentración
-Información para prescribir CCDS V3-LRC -5 Mayo de 2014. Revisada Abril de 2016

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.

3.1.5.3. SENIDOL®

Expediente : 19962531
Radicado : 2016055084
Fecha : 27/04/2016
Interesado : Laboratorios Legrand S.A.
Fabricante : Mallinckrodt INC

Composición: Cada tableta contiene acetaminofén 325mg, oxicodona 5mg

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: (Del Documento) Las tabletas de oxicodona y acetaminofén están indicadas para el alivio de dolor moderado a moderadamente grave.

Contraindicaciones: (Del Documento) No se deben administrar tabletas de oxicodona y acetaminofén a pacientes con hipersensibilidad conocida a oxicodona, acetaminofén o cualquier otro componente de este producto, a los salicilatos u otros AINES.

Oxicodona está contraindicada en cualquier situación donde los opioides se encuentren contraindicados, incluidos aquellos pacientes con depresión respiratoria importante (en entornos no vigilados o sin equipo de reanimación) y pacientes con asma bronquial aguda o grave o hipercapnia. Oxicodona está contraindicada en el contexto de íleo paralítico sospechado o conocido. Embarazo. Lactancia

Precauciones y Advertencias:

Precauciones:

Los analgésicos opioides deben utilizarse con precaución cuando se combinan con fármacos depresores del SNC y debe reservarse para casos donde los beneficios de la analgesia con opioides sobrepasen los riesgos conocidos de depresión respiratoria, estado mental alterado e hipotensión postural.

Afecciones abdominales agudas – La administración de tabletas de oxicodona y acetaminofén o de otros opioides puede ocultar el diagnóstico o el curso clínico en pacientes con afecciones abdominales agudas.

Las tabletas de oxicodona y acetaminofén deben darse con precaución a pacientes con depresión del SNC, pacientes de edad avanzada o debilitados, pacientes con insuficiencia grave de la función hepática, pulmonar o renal, hipotiroidismo, enfermedad de Addison, hipertrofia prostática, estrechez uretral, alcoholismo agudo, delirium trémens, cifoescoliosis con depresión respiratoria, mixedema y psicosis tóxica.

Las tabletas de oxicodona y acetaminofén pueden ocultar el diagnóstico o el curso clínico en pacientes con afecciones abdominales agudas. Oxicodona puede agravar las convulsiones en pacientes con trastornos convulsivos y todos los opioides pueden inducir o agravar convulsiones en algunos escenarios clínicos.

Se han informado reacciones anafilácticas tras la administración de tabletas de oxicodona y acetaminofén, en pacientes con hipersensibilidad conocida a codeína, un compuesto con una estructura similar a la morfina y oxicodona. Se desconoce la frecuencia de esta posible sensibilidad cruzada.

Interacciones con otros depresores del SNC:

Los pacientes que reciben otros analgésicos opioides, anestésicos generales, fenotiazinas, otros tranquilizantes, antieméticos de acción central, hipnóticos-sedantes u otros depresores del SNC (incluido el alcohol) en forma concomitante con Las tabletas de oxicodona y acetaminofén pueden manifestar depresión adicional del SNC. Cuando se contemple dicho tratamiento combinado, la dosis de uno o ambos agentes debe reducirse.

Interacciones con analgésicos opioides agonistas mixtos/antagonistas

Los analgésicos agonistas/antagonistas (es decir, pentazocina, nalbufina y butorfanol) se deben administrar con precaución a pacientes que recibieron o reciben un curso de tratamiento con analgésicos agonistas opioides puros como la oxicodona. En este caso, los analgésicos agonistas mixtos/antagonistas pueden reducir el efecto analgésico de oxicodona y/o pueden precipitar síntomas de abstinencia en estos pacientes.

Uso en cirugía ambulatoria y en posoperatorio

Oxicodona y otros opioides similares a la morfina han demostrado disminuir la motilidad intestinal. El íleo es una complicación posoperatoria frecuente, especialmente después de cirugía intraabdominal con el uso de analgesia con opioides. Se debe tener precaución en vigilar la motilidad intestinal disminuida en pacientes en posoperatorio que reciben opioides. Se debe implementar un tratamiento convencional de apoyo.

Uso en enfermedad del tracto biliar/ pancreático

Oxicodona puede provocar espasmo del esfínter de Oddi y debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedad del tracto biliar, incluida la pancreatitis aguda. Los opioides como la oxicodona pueden provocar incrementos en el nivel de la amilasa sérica.

Tolerancia y dependencia física

La tolerancia es la necesidad de dosis cada vez mayores de opioides para mantener un efecto definido como la analgesia (en la ausencia de progresión de la enfermedad o de otros factores externos). La dependencia física se manifiesta a través de síntomas de abstinencia después de la suspensión abrupta de un medicamento o ante la

administración de un antagonista. La dependencia física y la tolerancia no son inusuales durante el tratamiento crónico con opioides.

La abstinencia por opioides o síndrome de abstinencia se caracteriza por algunos o todos de los siguientes: agitación, lagrimeo, rinorrea, bostezos, transpiración, escalofríos, mialgia y midriasis. Se pueden desarrollar otros síntomas, incluidos: irritabilidad, ansiedad, dolor de espalda, dolor articular, debilidad, cólicos abdominales, insomnio, náuseas, anorexia, vómito, diarrea o incremento de la presión arterial, frecuencia respiratoria o frecuencia cardíaca.

En general, los opioides no deben ser suspendidos en forma abrupta

Advertencias:

Hepatotoxicidad:

Acetaminofén se ha vinculado a casos de insuficiencia hepática aguda, que ocasionalmente pueden llevar a trasplante hepático y muerte. La mayoría de los casos de lesión hepática se presentan con el uso de acetaminofén a dosis superiores a 4000 miligramos por día y con frecuencia involucra más de un producto que contenga acetaminofén. El consumo excesivo de acetaminofén puede ser intencional para provocar autolesión, o involuntario en pacientes que intentan obtener mayor alivio del dolor e inconscientemente toman otros productos que contienen acetaminofén.

El riesgo de insuficiencia hepática aguda es mayor en pacientes con enfermedad hepática subyacente y en individuos que ingieren alcohol mientras toman acetaminofén. Indicar al paciente que verifique las palabras acetaminofén o APAP en las etiquetas del empaque y que no utilice más de un producto que contenga acetaminofén. Indicar a los pacientes que busquen atención médica inmediatamente si ingirieron más de 4000 miligramos de acetaminofén por día, aún si se sienten bien.

Reacciones dérmicas graves:

Excepcionalmente, el acetaminofén puede provocar reacciones dérmicas graves como pustulosis exantematosa aguda generalizada (PEAG), Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrosis epidérmica tóxica (NET), que pueden ser mortales. Los pacientes deben recibir información acerca de los signos de reacciones dérmicas severas y suspender el medicamento ante la primera aparición de una erupción cutánea o cualquier otro signo de hipersensibilidad.

Hipersensibilidad/anafilaxis:

Existen informes posteriores a la comercialización de hipersensibilidad y anafilaxis con el uso de acetaminofén. Los signos clínicos incluyen edema de la cara, boca y garganta, dificultad respiratoria, urticaria, erupción, prurito y vómito. Se presentaron informes infrecuentes de anafilaxis potencialmente mortal que requirió atención médica de emergencia. Indicar a los pacientes sobre suspender Las tabletas de oxicodona y

acetaminofén USP inmediatamente y buscar atención médica si experimentan estos síntomas. No prescribir tabletas de oxicodona y acetaminofén USP en pacientes con alergia al acetaminofén.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas graves con el uso de Las tabletas de oxicodona y acetaminofén incluyen depresión respiratoria, apnea, paro respiratorio, depresión circulatoria, hipotensión y choque.

Las reacciones adversas no graves observadas con mayor frecuencia incluyen aturdimiento, mareo, somnolencia o sedación, náuseas y vómito. Estos efectos parecen ser más notorios en pacientes ambulatorios que no ambulatorios y algunas de estas reacciones adversas se pueden atenuar si los pacientes se recuestan. Otras reacciones adversas incluyen euforia, disforia, estreñimiento y prurito.

Las reacciones de hipersensibilidad pueden incluir: erupciones cutáneas, reacciones dérmicas eritematosas, urticariales. Las reacciones hematológicas pueden incluir: trombocitopenia, neutropenia, pancitopenia, anemia hemolítica. Se han asociado igualmente escasos aislados de agranulocitosis con el uso de acetaminofén. A dosis altas, el efecto adverso más grave es una necrosis hepática potencialmente fatal, dependiente de la dosis. También se puede presentar necrosis tubular aguda y coma hipoglucémico.

Otras reacciones adversas obtenidas de experiencias después de la comercialización con tabletas de oxicodona y acetaminofén se listan de acuerdo al sistema orgánico y en orden decreciente de gravedad y/o frecuencia, de la siguiente manera:

Cuerpo en conjunto

Reacción anafilactoide, reacción alérgica, malestar, astenia, fatiga, dolor torácico, fiebre, hipotermia, sed, cefalea, aumento de la sudoración, sobredosis accidental, sobredosis intencional.

Cardiovascular

Hipotensión, hipertensión, taquicardia, hipotensión ortostática, bradicardia, palpitaciones, arritmias.

Sistema nervioso central y periférico

Estupor, temblor, parestesia, hipoestesia, letargia, convulsiones, ansiedad, discapacidad mental, agitación, edema cerebral, confusión, mareo.

Fluidos y electrolitos

Deshidratación, hipercalcemia, acidosis metabólica, alcalosis respiratoria.

Gastrointestinal

Dispepsia, alteraciones del gusto, dolor abdominal, distensión abdominal, aumento de la sudoración, diarrea, boca seca, flatulencia, trastorno gastrointestinal, náuseas, vómito, pancreatitis, obstrucción intestinal, íleo.

Hepático

Elevaciones transitorias de las enzimas hepáticas, incremento en la bilirrubina, hepatitis, falla hepática, ictericia, hepatotoxicidad, trastorno hepático.

Audición y vestibular
Pérdida auditiva, tinnitus.

Hematológico
Trombocitopenia.

Hipersensibilidad

Anafilaxis aguda, angioedema, asma, broncospasmo, edema laríngeo, urticaria, reacción anafilactoide.

Metabólico y nutricional

Hipoglicemia, hiperglicemia, acidosis, alcalosis.

Musculo esquelético

Mialgia, rabdomiolisis.

Ocular

Miosis, trastornos visuales, ojo rojo.

Psiquiátrico

Farmacodependencia, abuso de drogas, insomnio, confusión, ansiedad, agitación, disminución del nivel de conciencia, nerviosismo, alucinación, somnolencia, depresión, suicidio.

Sistema respiratorio

Broncoespasmo, disnea, hiperpnea, edema pulmonar, taquipnea, aspiración, hipoventilación, edema laríngeo.

Piel y anexos

Eritema, urticaria, erupción, enrojecimiento.

Urogenital

Nefritis intersticial, necrosis papilar, proteinuria, insuficiencia y falla renal, retención urinaria

Interacciones:

Interacciones con otros depresores del SNC:

Los pacientes que reciben otros analgésicos opioides, anestésicos generales, fenotiazinas, otros tranquilizantes, antieméticos de acción central, hipnóticos-sedantes u otros depresores del SNC (incluido el alcohol) en forma concomitante con Las tabletas de oxicodona y acetaminofén pueden manifestar depresión adicional del SNC. Cuando se contemple dicho tratamiento combinado, la dosis de uno o ambos agentes debe reducirse.

Interacciones con analgésicos opioides agonistas mixtos/antagonistas

Los analgésicos agonistas/antagonistas (es decir, pentazocina, nalbufina y butorfanol) se deben administrar con precaución a pacientes que recibieron o reciben un curso de tratamiento con analgésicos agonistas opioides puros como la oxicodona. En este caso, los analgésicos agonistas mixtos/antagonistas pueden reducir el efecto analgésico de oxicodona y/o pueden precipitar síntomas de abstinencia en estos pacientes.

Uso en cirugía ambulatoria y en posoperatorio

Oxicodona y otros opioides similares a la morfina han demostrado disminuir la motilidad intestinal. El íleo es una complicación posoperatoria frecuente, especialmente después de cirugía intraabdominal con el uso de analgesia con opioides. Se debe tener precaución en vigilar la motilidad intestinal disminuida en pacientes en posoperatorio que reciben opioides. Se debe implementar un tratamiento convencional de apoyo.

Uso en enfermedad del tracto biliar/ pancreático

Oxicodona puede provocar espasmo del esfínter de Oddi y debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedad del tracto biliar, incluida la pancreatitis aguda. Los opioides como la oxicodona pueden provocar incrementos en el nivel de la amilasa sérica.

Tolerancia y dependencia física:

La tolerancia es la necesidad de dosis cada vez mayores de opioides para mantener un efecto definido como la analgesia (en la ausencia de progresión de la enfermedad o de otros factores externos). La dependencia física se manifiesta a través de síntomas de abstinencia después de la suspensión abrupta de un medicamento o ante la administración de un antagonista. La dependencia física y la tolerancia no son inusuales durante el tratamiento crónico con opioides.

La abstinencia por opioides o síndrome de abstinencia se caracteriza por algunos o todos de los siguientes: agitación, lagrimeo, rinorrea, bostezos, transpiración, escalofríos, mialgia y midriasis. Se pueden desarrollar otros síntomas, incluidos: irritabilidad, ansiedad, dolor de espalda, dolor articular, debilidad, cólicos abdominales, insomnio, náuseas, anorexia, vómito, diarrea o incremento de la presión arterial, frecuencia respiratoria o frecuencia cardíaca.

En general, los opioides no debe ser suspendidos en forma abrupta

Dosificación y Grupo Etario:

La dosis se debe ajustar de acuerdo a la gravedad del dolor y la respuesta del paciente. Puede ser necesario ocasionalmente exceder la dosis usual recomendada, en los casos de dolor más severo en aquellos pacientes que se vuelvan tolerantes al efecto analgésico de los opioides.

Si el dolor es constante, los analgésicos opioides deben darse a intervalos regulares en un esquema continuo.

Las tabletas de oxicodona y acetaminofen se toman por vía oral.

La dosis diaria total de acetaminofén no debe exceder los 4 gramos.

Concentración	Dosis habitual en el adulto	Dosis Máxima diaria
---------------	-----------------------------	---------------------

Tabletas de oxycodona y acetaminofén 5 mg/325 mg	1 tableta cada 6 horas de acuerdo al dolor	12 tabletas
--	--	-------------

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica-Control especial

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

- Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica
- Inserto versión Rev 11/2015

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.

3.1.5.4. INMUKEM

Expediente : 20109204
 Radicado : 2016061573
 Fecha : 10/05/2016
 Interesado : RB Pharmaceuticals S.A.S.
 Fabricante : Alkem Laboratories LTD

Composición: Cada mL de suspensión oral contiene micofenolato de mofetilo 200 mg

Forma farmacéutica: Polvo oral para reconstituir a suspensión

Indicaciones: El micofenolato de mofetilo está indicado para la profilaxis del rechazo de órganos en pacientes que recibieron trasplante alogénico renal, cardíaco o hepático. El micofenolato de mofetilo deberá utilizarse concomitantemente con ciclosporina y corticosteroides.

Contraindicaciones: Se han observado reacciones alérgicas a micofenolato de mofetilo; por lo tanto, el micofenolato de mofetilo está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al micofenolato de mofetilo, al ácido micofenólico o a cualquiera de los componentes del medicamento.

Precauciones y Advertencias:

Toxicidad Embrionofetal:

El micofenolato de mofetil (MMF) puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. El uso de MMF durante el embarazo se asocia con un mayor riesgo de pérdida del embarazo en el primer trimestre y un aumento del riesgo de malformaciones congénitas, especialmente en el oído externo y otras anomalías faciales incluyendo labio y paladar leporino y anomalías de las extremidades distales, corazón, esófago y riñón.

Prevención de la exposición en embarazo y planeación:

Las mujeres con potencial reproductivo deberán estar conscientes del aumento del riesgo de pérdida del embarazo en el primer trimestre y de malformaciones congénitas y deberán ser orientadas sobre la prevención y planificación del embarazo y la recomendación de pruebas de embarazo y métodos de anticoncepción.

Linfoma y Malignidad:

Los pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor con combinación de medicamentos, incluyendo micofenolato de mofetilo, como parte de un régimen inmunosupresor están en mayor riesgo de desarrollar linfomas y otros tumores malignos, principalmente en la piel. El riesgo parece estar relacionado con la intensidad y la duración de la inmunosupresión más que con el uso de cualquier agente específico.

Como es habitual en los pacientes con mayor riesgo de cáncer de piel, la exposición a la luz solar y a la luz UV deberá limitarse mediante el uso de ropa protectora y utilizar un protector solar con un factor de protección alto.

Se desarrollaron enfermedades linfo-proliferativas o linfomas en el 0,4% al 1% de los pacientes tratados con micofenolato de mofetilo (2 g o 3 g) con otros agentes inmunosupresores en los ensayos clínicos controlados de pacientes con trasplante renal, cardíaco y hepático.

En los pacientes pediátricos, no se han observado otros tumores malignos, además del trastorno linfoproliferativo (2/148 pacientes).

Combinación con otros agentes Inmunosupresores:

El micofenolato de mofetilo se ha administrado en combinación con los siguientes agentes en ensayos clínicos: la globulina antitimocítica (ATGAM®), OKT3 (Orthoclone OKT3), ciclosporina (Sandimmune®, Neoral®) y corticosteroides. No se ha determinado la eficacia y seguridad de la utilización de micofenolato de mofetilo en combinación con otros agentes inmunosupresores.

Infecciones Graves:

Los pacientes que reciben inmunosupresores, incluyendo micofenolato de mofetilo, están en mayor riesgo de desarrollar infecciones bacterianas, fúngicas, protozoarias y víricas nuevas o reactivadas, incluyendo infecciones oportunistas. Estas infecciones pueden conllevar a graves resultados, incluyendo resultados fatales. Debido al peligro de supresión excesiva del sistema inmunológico que puede aumentar la susceptibilidad a la infección, la combinación de la terapia inmunosupresora debe utilizarse con precaución.

Infecciones Virales Nuevas o Reactivadas:

La nefropatía asociada a poliomavirus (NAP), la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), asociada al virus JC, infecciones de citomegalovirus (CMV), la reactivación de la hepatitis B (HBV) o la hepatitis C (HVC) han sido reportadas en pacientes tratados con inmunosupresores, incluyendo el micofenolato de mofetilo. La reducción de la inmunosupresión se debe considerar para los pacientes que presenten evidencia de infecciones víricas nuevas o reactivadas. Los médicos también deben considerar el riesgo que la reducción de la inmunosupresión representa para el funcionamiento del aloinjerto.

La nefropatía asociada a poliomavirus (NAP), especialmente debido a la infección del virus BK, se asocia con resultados graves, como el deterioro de la función renal y la pérdida del injerto renal. Monitorear al paciente puede ayudar a detectar pacientes con riesgo de NAP.

LMP, que a veces es mortal, comúnmente se presenta con hemiparesia, apatía, confusión, deficiencias cognitivas, y ataxia. Los factores de riesgo para LMP incluyen el tratamiento con terapias inmunosupresoras y deterioro de la función inmune. En pacientes inmunodeprimidos, los médicos deben considerar la LMP en el diagnóstico diferencial de pacientes que reportaron síntomas neurológicos y la consulta con un neurólogo debe ser considerada como clínicamente indicado.

El riesgo de la viremia por CMV y la enfermedad por CMV es más alta entre los receptores de trasplante seronegativos para CMV en el momento del trasplante que reciben un injerto de un donante CMV seropositivos. Los enfoques terapéuticos para la limitación de la enfermedad por CMV existen y deben ser proporcionados de manera rutinaria. Monitorear al paciente puede ayudar a detectar pacientes con riesgo de enfermedad por CMV.

La reactivación viral ha sido reportada en pacientes infectados con HBV o HCV. Se recomienda monitorear a los pacientes infectados con hepatitis B o C en busca de signos clínicos y de laboratorio de infecciones activas de HBV o HCV.

Neutropenia:

La neutropenia grave [recuento absoluto de neutrófilos (RAN) $<0,5 \times 10^3/\text{mcl}$] se desarrolló en un máximo de 2,0% de los pacientes sometidos a trasplante renal, hasta el 2,8% de trasplantados cardíacos, y hasta el 3,6% de trasplantados hepáticos que recibían 3 g diarios de micofenolato de mofetilo. Los pacientes que reciben micofenolato de mofetilo deben ser monitorizados para la neutropenia. El desarrollo de neutropenia puede estar relacionado con micofenolato de mofetilo en sí mismo, medicaciones concomitantes, infecciones virales, o alguna combinación de estas causas.

Si se desarrolla neutropenia (RAN $<1,3 \times 10^3/\text{mcl}$), la dosificación con micofenolato de mofetilo debe ser interrumpida o reducir la dosis, realizar las pruebas de diagnóstico adecuados, y manejar al paciente adecuadamente. La neutropenia se ha observado con mayor frecuencia en el período comprendido entre 31 y 180 días después del trasplante en pacientes tratados para la prevención del rechazo renal, cardíaco y hepático.

Se les debe indicar a los pacientes que reciben micofenolato de mofetilo que reporten inmediatamente cualquier evidencia de infección, hematomas inesperados, hemorragias o cualquier otra manifestación de depresión de la médula ósea.

Aplasia Pura de Células Rojas (APCR):

Los casos de aplasia pura de células rojas (APCR) han sido reportados en pacientes tratados con micofenolato de mofetilo en combinación con otros agentes inmunosupresores. El mecanismo por los cuales el micofenolato de mofetilo provoca APCR es desconocida; la contribución relativa de otros inmunosupresores y sus combinaciones en un régimen de inmunosupresión también son desconocidos.

En algunos casos, APCR resultó ser reversible con la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento de micofenolato de mofetilo. En los pacientes trasplantados, sin embargo, la reducción de la inmunosupresión puede colocar el injerto en riesgo.

Embarazo:

Las mujeres con potencial reproductivo deben ser conscientes del aumento del riesgo de pérdida del embarazo en el primer trimestre del embarazo y de las malformaciones congénitas, además, deben ser asesoradas sobre la prevención y la planificación del embarazo.

La planificación del embarazo:

Para las pacientes que están considerando el embarazo, se deberán considerar los inmunosupresores alternativos con menor potencial de toxicidad embriofetal. Los riesgos y beneficios de micofenolato de mofetil se deben discutir con la paciente.

Desórdenes Gastrointestinales:

La hemorragia gastrointestinal (que requiere hospitalización) se ha observado en aproximadamente 3% de los pacientes con trasplante renal, en 1,7% de trasplantados cardíacos, y en 5,4% de los pacientes con trasplante hepático tratados con 3 g de micofenolato de mofetilo diarios. En los pacientes pediátricos con trasplante renal, fueron observados 5/148 casos de hemorragia gastrointestinal (que requirieron hospitalización).

Pocas veces se han observado perforaciones gastrointestinales. La mayoría de los pacientes que recibieron micofenolato de mofetilo también recibían otros medicamentos conocidos por estar asociados con estas complicaciones. Los pacientes con úlcera péptica activa fueron excluidos de la inscripción en los estudios con micofenolato de mofetilo. Dado que el micofenolato de mofetilo se ha asociado con una mayor incidencia de eventos adversos del sistema digestivo, incluyendo casos poco frecuentes de ulceraciones del tracto gastrointestinal, hemorragia y perforación, el micofenolato de mofetilo se debe administrar con precaución en pacientes con enfermedad activa grave del aparato digestivo.

Pacientes con Insuficiencia Renal:

Los sujetos con insuficiencia renal crónica grave (TFG <25 ml/min/1,73 m²) que han recibido dosis únicas de micofenolato de mofetilo mostraron mayor plasma de MPA y AUCs del MPA con respecto a sujetos con menor grado de insuficiencia renal o voluntarios sanos normales. No hay datos disponibles en la seguridad de la exposición a largo plazo a estos niveles de MPAG. Las dosis de micofenolato de mofetilo mayores de 1 g dos veces al día administrados a pacientes con trasplante renal debe ser evitado y deben ser cuidadosos.

No hay datos disponibles para los pacientes sometidos a trasplante cardíaco o hepático con insuficiencia renal crónica grave. El micofenolato de mofetilo puede ser utilizado en pacientes con trasplante cardíaco o hepático con insuficiencia renal crónica grave si los beneficios potenciales superan los riesgos potenciales. En pacientes con la función renal retardada del injerto después del trasplante, la media de AUC del MPA 0-12 h fue comparable, pero AUC del MPAG 0-12 h fue de 2 veces a 3 veces mayor, en comparación con la observada en pacientes de post trasplante sin función renal del injerto retardada. En los tres estudios controlados de prevención del rechazo renal, hubo 298 de 1483 pacientes (20%) con función retardada del injerto.

Aunque los pacientes con función retardada del injerto tienen una mayor incidencia de ciertos eventos adversos (anemia, trombocitopenia, hiperpotasemia) que los pacientes sin retraso funcional del injerto, estos eventos no fueron más frecuentes en los pacientes que recibían micofenolato de mofetilo que en los que recibían azatioprina o placebo. No se recomienda el ajuste de la dosis para estos pacientes; sin embargo, deben ser observados cuidadosamente.

Infecciones en Pacientes con Trasplante Cardíaco:

En los pacientes con trasplante cardíaco, la incidencia total de infecciones oportunistas fue aproximadamente 10% mayor en los pacientes tratados con micofenolato de mofetilo que en los que recibieron tratamiento con azatioprina, pero esta diferencia no se asoció con un exceso de mortalidad debido a la infección/sepsis entre los pacientes tratados con micofenolato de mofetilo.

Hubo más infecciones de virus del herpes (H. simplex, H. zoster y citomegalovirus) en pacientes con trasplante cardíaco tratados con micofenolato de mofetilo en comparación con aquellos tratados con azatioprina.

Reacciones adversas:

Las principales reacciones adversas asociadas con la administración de micofenolato de mofetilo incluyen diarrea, leucopenia, sepsia, vomito, y hay evidencia de una frecuencia más alta de cierto tipo de infecciones, por ejemplo infección oportunista. Se ha mostrado que el perfil de eventos adversos asociados con la administración de micofenolato de mofetilo intravenoso es similar al observado luego de la administración de tipos orales de dosis de micofenolato de mofetilo.

Micofenolato de mofetilo oral:

La incidencia de eventos adversos por micofenolato de mofetilo fue determinada en pruebas aleatorias, comparativas, de doble ciego en la prevención del rechazo en pacientes de trasplante renal (2 pruebas activas, 1 placebo de control), cardíaco (1 prueba activa controlada), y hepática (1 prueba activa comprobada).

Geriatría:

Los pacientes mayores (≥ 65 años), particularmente aquellos que reciben micofenolato de mofetilo como parte de un régimen inmunosupresor, pueden estar en riesgo mayor riesgo de contraer ciertas infecciones (incluyendo enfermedad invasiva de tejidos de citomegalovirus [CMV]) y posiblemente hemorragia gastrointestinal y edema pulmonar, en comparación con pacientes más jóvenes.

Los datos de seguridad son resumidos abajo para todas las pruebas controladas en pacientes de trasplante renal (2 pruebas), cardíaco (1 prueba, y hepático (1 prueba). Aproximadamente 53% de los pacientes renales, 65% de los pacientes cardíacos, y 48% de los pacientes hepáticos han sido tratados por más de un año.

Interacciones:

Los estudios de interacción de otros medicamentos con el micofenolato de mofetilo se han adelantado con aciclovir, antiácidos, colestiramina, ciclosporina, ganciclovir,

contraceptivos orales, sevelamer, trimetoprima/sulfametoxazol, norfloxacin, y metronidazol. No se han adelantado estudios de interacción con otros medicamentos que pueden ser comúnmente administrados a los pacientes de trasplante renal, cardíaco o hepático. El micofenolato de mofetilo no ha sido administrado concomitantemente con azatiopirina.

Aciclovir:

La coadministración de micofenolato de mofetilo (1 g) y aciclovir (800 mg) a 12 voluntarios sanos no resultó en un cambio significativo en el AUC del MPA ni en el C_{max}. Sin embargo, las AUC del MPAG y del aciclovir plasmáticos crecieron 10.6% y 21.9% respectivamente. Puesto que las concentraciones del MPAG plasmático se incrementan en presencia de insuficiencia renal, así como las concentraciones de aciclovir, existe la posibilidad de que el micofenolato de mofetilo y el aciclovir o su prodroga (eg, valaciclovir) compitan por la secreción tubular, incrementando aún más la concentración de ambos medicamentos.

Antiácidos con hidróxidos de magnesio y aluminio:

La absorción de una dosis única de micofenolato de mofetilo (2 g) decreció cuando se administró a 10 pacientes de artritis reumatoide que también tomaban Maalox® TC (10 ml cuatro veces al día). El C_{max} y la AUC (0-24h) del MPA fueron 33% y 17% más bajos, respectivamente, que cuando el micofenolato de mofetilo se administró solo bajo condiciones de ayuno. El micofenolato de mofetilo puede ser administrado a pacientes que también estén tomando antiácidos que contengan hidróxidos de aluminio y magnesio, sin embargo, se recomienda que el micofenolato de mofetilo y el antiácido no se administren simultáneamente.

Inhibidores de la bomba de protones (PPIs):

Se ha reportado que la coadministración de PPIs (e.g., lansoprazol, pantoprazol) en dosis única a voluntarios sanos, y de múltiples dosis a pacientes de trasplantes que reciben micofenolato de mofetilo, reduce la exposición al ácido micofenólico (MPA). Una reducción aproximada de 30 a 70% en el C_{max} y de 25% a 35% en el AUC del MPA ha sido observada, posiblemente debido a la baja de la solubilidad del MPA en un pH gástrico mayor. El impacto clínico de la exposición reducida al MPA en el rechazo de órganos no ha sido establecido en pacientes de trasplante que reciben PPIs y micofenolato de mofetilo. Puesto que la relevancia clínica no se ha establecido, los PPIs deben usarse con precaución cuando se coadministren a pacientes que estén siendo tratados con micofenolato de mofetilo.

Colestiramina:

Luego de la administración de una dosis única de 1.5 g de micofenolato de mofetilo a 12 voluntarios sanos pretratados con 4 g tres veces al día de colestiramina por 4 días, el AUC del MPA decreció aproximadamente 40%. Esta baja es consistente con la interrupción de la recirculación enterohepática que puede ser causada por el enlace del

MPAG recirculante con la colestiramina en el intestino. También se anticipa algún grado de recirculación enterohepática luego de la administración intravenosa de micofenolato de mofetilo. Por lo tanto, no se recomienda que se dé micofenolato de mofetilo con colestiramina u otros agentes que puedan interferir con la recirculación enterohepática.

Ciclosporina:

La farmacocinética de la ciclosporina (Sandimmune®), en dosis de 275 a 415 mg/día no fue afectada por dosis única o múltiples de 1.5 g dos veces al día de micofenolato de mofetilo en 10 pacientes estables de trasplante renal. La AUC (0-12h) media ($\pm$ SD) y el Cmax de la ciclosporina luego de 14 días de múltiples dosis de micofenolato de mofetilo fue 3290 ($\pm$ 822) ngh/ml y 753 ($\pm$ 161) ng/ml, respectivamente, comparado con 3245 ($\pm$ 1088) ngh/ml y 700 ($\pm$ 246) ng/ml, respectivamente, una semana antes de la administración de micofenolato de mofetilo. En pacientes de trasplante renal, la exposición media al MPA (AUC 0-12h) fue aproximadamente 30-50% mayor cuando se administró el micofenolato de mofetilo sin la ciclosporina comparado con la administración conjunta de micofenolato de mofetilo y ciclosporina. Esta interacción se debe a la inhibición de la ciclosporina del transportador de la proteína asociada a la resistencia a múltiples medicamentos 2 (MRP-2) en el tracto biliar, previniendo por lo tanto la excreción del MPAG a la bilis, lo que ocasionaría la recirculación enterohepática del MPA. Esta información debe tomarse en consideración cuando el MMF es usado sin la ciclosporina.

Ganciclovir:

Luego de la administración de una dosis única a 12 pacientes estables de trasplante renal, no se observó ninguna interacción farmacocinética entre el micofenolato de mofetilo (1.5 g) y el ganciclovir (5 mg/kg) intravenoso. Las AUC medias ($\pm$ SD) y el Cmax (n=10) del ganciclovir fueron 54.3 ($\pm$ 19.0) μ gh/ml y 11.5 ($\pm$ 1.8) μ g/ml, respectivamente, luego de la coadministración de los dos medicamentos, comparado con 51.0 ($\pm$ 17.0) μ gh/ml y 10.6 ($\pm$ 2.0) μ g/ml, respectivamente, luego de la administración del ganciclovir únicamente. Puesto que las concentraciones del MPAG plasmático incrementan en presencia de insuficiencia renal, como sucede con las concentraciones de ganciclovir, los dos medicamentos competirán por secreción tubular lo que puede incrementar aún más las concentraciones de ambos medicamentos.

Los pacientes con insuficiencia renal a los que se les coadministró el MMF y el ganciclovir o su prodroga (eg, valganciclovir) deben ser monitoreados cuidadosamente.

Contraceptivos orales:

Un estudio de coadministración de micofenolato de mofetilo (1 g dos veces al día) y contraconceptivos orales combinados que contuvieran etinilestradiol (0.02 mg a 0.04 mg) y levonorgestrel (0.05 mg a 0.20 mg), desogestrel (0.15 mg) o gestodeno (0.05 mg a 0.10 mg) fue conducido en 18 mujeres con soriasis a lo largo de 3 ciclos menstruales consecutivos. El AUC (0-24h) promedio fue similar para el etinilestradiol y el 3-keto desogestrel; sin embargo, el AUC(0-24h) promedio de levonorgestrel decreció

significativamente en alrededor de 15%. Existió una gran variabilidad entre pacientes (%CV en el rango de 60% a 70%) en los datos, especialmente para el etinilestradiol. Los niveles séricos promedio de LH, FSH y progesterona no fueron afectados significativamente. El micofenolato de mofetilo puede no tener ninguna influencia en la acción supresora de la ovulación de los contraceptivos orales estudiados. Se recomienda coadministrar micofenolato de mofetilo con contraceptivos hormonales (eg, píldora de control de maternidad, parche transdérmico, anillo vaginal, inyección, e implante) con cuidado y usar métodos contraceptivos de barrera adicionalmente.

Sevelamer:

La administración concomitante de sevelamer y micofenolato de mofetilo en pacientes adultos y pediátricos hizo que el Cmax medio del MPA, y la AUC (0-12h) bajaran un 36% y un 26% respectivamente. Estos datos sugieren que el sevelamer y otros enlazadores de fosfato libres de calcio no deberían administrarse simultáneamente con micofenolato de mofetilo. Alternativamente, se recomienda que el sevelamer y otros enlazadores de fosfato libres de calcio puedan darse 2 horas después del consumo del micofenolato de mofetilo para minimizar el impacto en la absorción de MPA.

Trimetoprima/sulfametoxazol:

Después de la administración de una dosis única de micofenolato de mofetilo (1.5 g) a 12 pacientes hombres voluntarios sanos en el día 8 de una serie de 10 días de 160 mg de Trimetoprima/ 800 mg de sulfametoxazol, administrados dos veces al día, no se encontró efecto en la biodisponibilidad del MPA. El AUC medio ($\pm$ SD) y el Cmax del MPA luego de la administración concomitante fueron 75.2 ($\pm$ 19.8) μ gh/ml y 34.0 ($\pm$ 6.6) μ g/ml, respectivamente, comparado con 79.2 ($\pm$ 27.9) μ gh/ml y 34.2 ($\pm$ 10.7) μ g/ml, respectivamente, luego de la administración de micofenolato de mofetilo únicamente.

Norfloxacin y metronidazol:

Después de la administración de una dosis única de micofenolato de mofetilo (1 g) a 11 pacientes voluntarios sanos en el día 4 de una serie de 5 días de una combinación de norfloxacin y metronidazol, el AUC(0-48h) del MPA promedio se redujo significativamente en 33% comparado con la administración de micofenolato de mofetilo únicamente ($p < 0.05$). Por lo tanto, no se recomienda que el micofenolato de mofetilo sea dado junto a la combinación de norfloxacin y metronidazol. No hubo efecto significativo en el AUC(0-48h) del MPA promedio cuando el micofenolato de mofetilo fue administrado concomitantemente con norfloxacin o metronidazol por separado. El AUC(0-48h) del MPA ($\pm$ SD) luego de la coadministración de micofenolato de mofetilo con norfloxacin o metronidazol por separado fue 48.3 ($\pm$ 24) μ g·h/ml y 42.7 ($\pm$ 23) μ g·h/ml, respectivamente, en comparación con 56.2 ($\pm$ 24) μ g·h/ml luego de la administración de micofenolato de mofetilo únicamente.

Ciprofloxacina y amoxicilina más ácido clavulánico:

Un total de 64 receptores de trasplante renal tratados con micofenolato de mofetilo recibieron 500 mg dos veces al día de ciprofloxacina oral o 375mg tres veces al día de amoxicilina más ácido clavulánico por 14 o como mínimo 7 días. Aproximadamente el 50% de las reducciones en los valles promedio de las concentraciones de MPA (predosis) desde la línea base (micofenolato de mofetilo únicamente) se observó luego de 3 días de comenzar el consumo de la ciprofloxacina oral o de la amoxicilina más ácido clavulánico. Estas reducciones en los valles de las concentraciones de MPA tendieron a disminuir dentro de 14 días de la terapia antibiótica y cesaron dentro de los 3 días siguientes a la discontinuación de los antibióticos. El mecanismo postulado para esta interacción es una reducción inducida por antibiótico de los organismos entéricos poseedores de glucoronidasa que condujo a un decrecimiento de la recirculación enterohepática de MPA. El cambio en el nivel de los valles puede no representar fielmente la exposición en general al MPA; por lo tanto, la relevancia clínica de estas observaciones no es muy clara.

Rifampina:

En un único caso de paciente de trasplante de corazón-pulmón, luego de la corrección por dosis, se observó una caída del 67% en la exposición al MPA (AUC 0-12h) con administración concomitante de micofenolato de mofetilo y rifampina. Por lo tanto, no se recomienda que se dé micofenolato de mofetilo junto con rifampina a menos que los beneficios sean mayores que los riesgos.

Otras interacciones:

El valor medido para el aclaramiento renal del MPAG indica que la remoción ocurre por secreción tubular renal así como por filtración glomerular. En consistencia con esto, la coadministración de probenecid, un conocido inhibidor de la secreción tubular, con micofenolato de mofetilo en monos resultó en un incremento de 3 veces en el AUC del MPAG plasmático y en un incremento de 2 veces en el AUC del MPA plasmático. Por eso, otras drogas de las que se conocen son objeto de secreción tubular renal pueden competir con el MPAG y por lo tanto elevar las concentraciones plasmáticas de MPAG o del otro medicamento que sufra secreción tubular.

Los medicamentos que alteran la flora intestinal pueden interactuar con el micofenolato de mofetilo al perturbar la recirculación enterohepática. La interferencia en la hidrólisis de MPAG puede llevar a menos MPA disponible para absorción.

Vacunas vivas:

Durante el tratamiento con micofenolato de mofetilo, el uso de vacunas vivas atenuadas debe evitarse y los pacientes deben ser avisados que las vacunas pueden ser menos efectivas. La vacuna contra la influenza puede ser de valor. Quienes hacen las prescripciones deben referirse a las directrices nacionales para vacunación contra la influenza.

Dosificación y Grupo Etario:

Transplante Renal:

Adultos:

Una dosis de 1 g administrado por vía oral o por vía intravenosa (durante no menos de dos horas) dos veces al día (dosis diaria de 2 g) es recomendada para pacientes con trasplante renal. Aunque una dosis de 1,5 g fue administrada (dosis diaria de 3 g) dos veces al día en los ensayos clínicos y demostró ser segura y eficaz, no se pudo establecer una ventaja de eficacia para pacientes con trasplante renal. Los pacientes que recibieron 2 g/día de micofenolato de mofetilo demostraron un mejor perfil de seguridad total que los pacientes que recibieron 3 g/día de micofenolato de mofetilo.

Pediátricos (3 meses a 18 años de edad):

La dosis recomendada de micofenolato de mofetilo suspensión oral es de 600 mg/m² administrada dos veces al día (hasta la dosis máxima diaria de 2 g/10 ml de suspensión oral). Los pacientes con una superficie corporal de 1,25 m² a 1,5 m² se pueden dosificar con cápsulas de micofenolato de mofetilo en una dosis de 750 mg dos veces al día (1,5 g dosis diaria). Los pacientes con una superficie corporal > 1,5 m² se pueden dosificar con cápsulas o tabletas de micofenolato de mofetilo a una dosis de 1 g dos veces al día (2 g dosis diaria).

Trasplante Cardiaco:

Adultos

Una dosis de 1,5 g dos veces al día administrado por vía intravenosa (durante NO MENOS DE DOS HORAS) o 1,5 g dos veces al día por vía oral (dosis diaria de 3 g) es recomendado en pacientes adultos con trasplante cardiaco.

Trasplante Hepático:

Adultos:

Una dosis de 1 g dos veces al día administrado por vía intravenosa (durante no menos de dos horas) o 1,5 g dos veces al día (dosis diaria de 3 g) es recomendada para pacientes adultos con trasplante hepático.

La dosis oral inicial de micofenolato de mofetilo deberá administrarse tan pronto como sea posible después del trasplante renal, cardíaco o hepático. Los alimentos no tienen efecto sobre el AUC del MPA, pero se ha demostrado que disminuye la Cmax del MPA en un 40%. Por lo tanto, se recomienda que el micofenolato de mofetilo sea

administrado con el estómago vacío. Sin embargo, en pacientes con trasplante renal estable, si es necesario, micofenolato de mofetilo puede ser administrado con alimentos.

Se les deberá indicar a los pacientes tomar una dosis olvidada tan pronto como lo recuerde, excepto si está cerca de la dosis siguiente, y luego continuar tomando el micofenolato de mofetilo en los horarios habituales. Nota: Si es necesario, micofenolato de mofetilo suspensión oral puede ser administrado a través de una sonda nasogástrica con un tamaño mínimo de 8 French (mínimo 1,7 mm de diámetro interior).

Pacientes con insuficiencia hepática:

No se recomiendan ajustes de la dosis para los pacientes con enfermedad renal grave del parénquima hepático. Sin embargo, no se sabe si son necesarios ajustes de la dosis para la enfermedad hepática con otras etiologías. No hay datos disponibles para los pacientes sometidos a trasplante cardíaco con enfermedad grave del parénquima hepático.

Geriátricos:

La dosis oral recomendada de 1 g dos veces al día para los pacientes con trasplante renal, 1,5 g dos veces al día para pacientes con trasplante cardíaco, y 1 g dos veces al día administrados por vía intravenosa o 1,5 g dos veces al día administrado por vía oral en pacientes sometidos a trasplante hepático es apropiado para pacientes de edad avanzada.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica
- Inserto radicado bajo número 2016061573

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.

3.1.5.5. LEVETIRACETAM JUSTE 250 mg GRANULADO RECUBIERTO EN SOBRE
LEVETIRACETAM JUSTE 500 mg GRANULADO RECUBIERTO EN SOBRE
LEVETIRACETAM JUSTE 750 mg GRANULADO RECUBIERTO EN SOBRE
LEVETIRACETAM JUSTE 1000 mg GRANULADO RECUBIERTO EN SOBRE

Expediente : 20108651
 Radicado : 2016055355
 Fecha : 27/04/2016
 Interesado : Juste S.A.Q.F
 Fabricante : Desitin arzneimittel GMBH

Composición: Cada sobre contiene 250 mg, 500 mg, 750 mg, 1000 mg de levetiracetam

Forma farmacéutica: Granulado recubierto en sobre

Indicaciones: (Del Documento) Levetiracetam Juste está indicado como monoterapia en el tratamiento de las crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en adultos y adolescentes mayores de 16 años con un nuevo diagnóstico de epilepsia.

Levetiracetam Juste está indicado como terapia concomitante:

- en el tratamiento de las crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en adultos, adolescentes, niños y lactantes desde 1 mes de edad con epilepsia.
- en el tratamiento de las crisis mioclónicas en adultos y adolescentes mayores de 12 años con Epilepsia Mioclónica Juvenil.
- en el tratamiento de las crisis tónico-clónicas generalizadas primarias en adultos y adolescentes mayores de 12 años con Epilepsia Generalizada Idiopática.

Contraindicaciones: (Del Documento) Hipersensibilidad al principio activo, a otros derivados de la pirrolidona o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6 de la ficha técnica.

Precauciones y Advertencias:

Insuficiencia renal:

La administración de levetiracetam a pacientes con insuficiencia renal puede requerir el ajuste de la dosis. En pacientes con insuficiencia hepática grave se recomienda valorar la función renal antes de la selección de la dosis (ver la sección 4.2).

Suicidio:

Se han notificado casos de suicidio, intento de suicidio y pensamientos y comportamientos suicidas en pacientes tratados con fármacos antiepilépticos (incluyendo levetiracetam). Un metanálisis de ensayos controlados con placebo, aleatorizados, con medicamentos antiepilépticos ha mostrado un pequeño aumento del riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas. Se desconoce el mecanismo de este riesgo.

Por tanto, los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos de depresión y/o pensamientos y comportamientos suicidas y debe considerarse el tratamiento adecuado. Se debe aconsejar a los pacientes (y a sus cuidadores) que consulten con su médico si aparecen signos de depresión y/o pensamientos suicidas.

Población pediátrica:

La formulación en granulado recubierto no está adaptada para su administración en lactantes y en niños menores de 6 años.

Los datos disponibles en niños no sugieren ningún efecto en el crecimiento ni en la pubertad. No obstante, siguen sin conocerse los efectos a largo plazo sobre el aprendizaje, inteligencia, crecimiento, función endocrina, pubertad y fertilidad en niños.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes fueron nasofaringitis, somnolencia, cefalea, fatiga y mareo. El perfil de reacciones adversas que se muestra más abajo se basa en el análisis del conjunto de los ensayos clínicos controlados con placebo en todas las indicaciones estudiadas, con un total de 3.416 pacientes tratados con levetiracetam. Estos datos se complementan con el uso de levetiracetam en los correspondientes ensayos de extensión abierta, así como con la experiencia post-comercialización. El perfil de seguridad de levetiracetam es, en general, similar en todos los grupos de edad (adultos y pacientes pediátricos) y en todas las indicaciones aprobadas en epilepsia.

Lista tabulada de reacciones adversas

A continuación se incluye una tabla de las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos (en adultos, adolescentes, niños y lactantes > 1 mes) y en la experiencia post-comercialización de acuerdo al sistema de clasificación de órganos y por frecuencia. Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de

gravedad y su frecuencia se define de la siguiente manera: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) y muy raras ($< 1/10.000$).

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Frecuencia			
	Muy frecuente	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
<u>Infecciones e infestaciones</u>	Nasofaringitis	---	---	Infección
<u>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</u>	---	---	Trombocitopenia, leucopenia	Pancitopenia, neutropenia, agranulocitosis
<u>Trastornos del sistema inmunológico</u>	---	---	---	Reacción de hipersensibilidad al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), hipersensibilidad (incluyendo angioedema y anafilaxis)
<u>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</u>	---	Anorexia	Pérdida de peso, aumento de peso	Hiponatremia
<u>Trastornos psiquiátricos</u>	---	Depresión, hostilidad/agresividad, ansiedad ¹ , insomnio, nerviosismo/irritabilidad	Intento de suicidio ¹ , ideación suicida, alteraciones psicóticas ¹ , comportamiento anormal, alucinaciones, cólera, estado confusional, ataque de pánico, inestabilidad emocional/cambios de humor, agitación.	Suicidio completado, trastornos de la personalidad, pensamiento anormal.
<u>Trastornos del sistema nervioso</u>	Somnolencia, cefalea	Convulsión, trastorno del equilibrio, mareo, letargo, temblor	Amnesia, deterioro de la memoria, coordinación anormal/ataxia, parestesia ¹ , alteración de la atención	Coreoatetosis, discinesia, hipercinesia
<u>Trastornos oculares</u>	---	---	Diplopía, visión borrosa	---
<u>Trastornos del oído y del laberinto</u>	---	Vértigo	---	---

<u>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</u>	---	Tos	---	---
<u>Trastornos gastrointestinales</u>	---	Dolor abdominal, diarrea, dispepsia, vómitos, náuseas	---	Pancreatitis
<u>Trastornos hepatobiliares</u>	---	---	Pruebas anormales de la función hepática	Fallo hepático, hepatitis
<u>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</u>	---	Rash	Alopecia ¹ , eczema, prurito	Necrosis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme
<u>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</u>	---	---	Debilidad muscular, mialgia	---
<u>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</u>	---	Astenia/fatiga	---	---
<u>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</u>	---	---	Lesión	---

Descripción de algunas reacciones adversas seleccionadas:

El riesgo de anorexia es mayor cuando levetiracetam se administra junto con topiramato. En varios casos de alopecia, se observó una recuperación al suspender el tratamiento con levetiracetam.

En algunos de los casos de pancitopenia se identificó supresión de la médula ósea.

Población pediátrica:

En pacientes de 1 mes a menos de 4 años de edad, un total de 190 pacientes han sido tratados con levetiracetam en los ensayos de extensión abierta y controlados con placebo. Sesenta de estos pacientes fueron tratados con levetiracetam en los ensayos controlados con placebo. En pacientes de 4-16 años de edad, un total de 645 pacientes han sido tratados con levetiracetam en los ensayos controlados con placebo y de extensión abierta. 233 de estos pacientes fueron tratados con levetiracetam en los ensayos controlados con placebo. En ambos rangos de edad pediátricos, estos datos se complementan con la experiencia post-comercialización del uso de levetiracetam.

Además, 101 lactantes menores de 12 años han sido expuestos en un estudio de seguridad post-autorización. No se identificó ningún problema de seguridad nuevo con levetiracetam para lactantes menores de 12 meses de edad con epilepsia.

El perfil de reacciones adversas de levetiracetam es, en general, similar en todos los grupos de edad y en todas las indicaciones aprobadas en epilepsia. Los resultados de seguridad en los ensayos clínicos controlados con placebo en pacientes pediátricos coincidieron con el perfil de seguridad de levetiracetam en adultos excepto por las reacciones adversas psiquiátricas y de comportamiento, las cuales fueron más frecuentes en niños que en adultos. En niños y adolescentes de 4 a 16 años de edad, vómitos (muy frecuente, 11,2%), agitación (frecuente, 3,4 %), cambios de humor (frecuente, 2,1%), inestabilidad emocional (frecuente, 1,7%), agresividad (frecuente, 8,2%), comportamiento anormal (frecuente, 5,6%) y letargo (frecuente, 3,9%) fueron notificados más frecuentemente que en otros rangos de edad o que en el perfil de seguridad global. En lactantes y niños de 1 mes a menos de 4 años de edad, irritabilidad (muy frecuente, 11,7%) y coordinación anormal (frecuente, 3,3%) fueron notificados más frecuentemente que en otros grupos de edad o que en el perfil de seguridad global.

Un estudio de seguridad pediátrica doble ciego controlado con placebo con diseño de no inferioridad ha evaluado los efectos cognitivos y neuropsicológicos de levetiracetam en niños de 4 a 16 años de edad con crisis de inicio parcial. Se concluyó que levetiracetam no era diferente (no era inferior) a placebo con respecto al cambio en la puntuación de base en la escala “Leiter-R Attention and Memory, Memory Screen Composite” en la población por protocolo. Los resultados relacionados con la función emocional y el comportamiento, medidos de forma estandarizada y sistemática usando un instrumento validado (cuestionario CBCL de Achenbach), indicaron un empeoramiento del comportamiento agresivo en los pacientes tratados con levetiracetam.

Sin embargo los sujetos que tomaron levetiracetam en el ensayo de seguimiento a largo plazo abierto no experimentaron un empeoramiento, en promedio, en su comportamiento y función emocional; en concreto, las medidas del comportamiento agresivo no empeoraron con respecto al inicio.

Interacciones:

Medicamentos antiepilépticos:

Los datos de los estudios clínicos, realizados en adultos antes de la comercialización, indican que levetiracetam no influye en las concentraciones séricas de los medicamentos antiepilépticos conocidos (fenitoína, carbamazepina, ácido valproico, fenobarbital, lamotrigina, gabapentina y primidona) y que estos medicamentos antiepilépticos no influyen en la farmacocinética de levetiracetam.

Como en adultos, no hay una evidencia clara de interacciones farmacológicas clínicamente significativas en pacientes pediátricos que hayan tomado hasta 60 mg/kg/día de levetiracetam. Una evaluación retrospectiva de las interacciones farmacocinéticas en niños y adolescentes con epilepsia (de 4 a 17 años) confirmó que la terapia coadyuvante con levetiracetam administrado por vía oral, no tuvo influencia en las concentraciones séricas en estado de equilibrio de carbamazepina y valproato administrados concomitantemente. Sin embargo los datos sugieren un 20% de incremento del aclaramiento de levetiracetam en niños que toman medicamentos antiepilépticos que sean inductores enzimáticos. No es necesario ajuste de dosis.

Probenecid:

Se ha comprobado que probenecid (500 mg cuatro veces al día), un agente bloqueante de la secreción tubular renal, inhibe el aclaramiento renal del metabolito primario pero no el de levetiracetam. De cualquier modo, los niveles de este metabolito se mantienen bajos.

Metotrexato:

Se ha notificado que la administración concomitante de levetiracetam y metotrexato disminuye el aclaramiento de metotrexato, lo que conduce a un aumento/prolongación de la concentración plasmática de metotrexato a niveles potencialmente tóxicos. Se deben vigilar cuidadosamente los niveles plasmáticos de metotrexato y levetiracetam en pacientes tratados de forma concomitante con estos dos medicamentos.

Anticonceptivos orales y otras interacciones farmacocinéticas:

Dosis diarias de 1.000 mg de levetiracetam no influenciaron la farmacocinética de los anticonceptivos orales (etinilestradiol y levonorgestrel); no se modificaron los parámetros endocrinos (hormona luteinizante y progesterona). Dosis diarias de 2.000 mg de levetiracetam no influenciaron la farmacocinética de digoxina y de warfarina; no se modificó el tiempo de protrombina. La coadministración con digoxina, anticonceptivos orales y warfarina no tuvo influencia sobre la farmacocinética del levetiracetam.

Laxantes:

Al administrar de forma concomitante el laxante osmótico macrogol con levetiracetam por vía oral, se han notificado casos aislados de disminución de la eficacia de levetiracetam. Por ello, no se debe tomar macrogol por vía oral al menos durante una hora antes o una hora después de tomar levetiracetam.

Alimentos y alcohol:

El grado de absorción del levetiracetam no se alteró por los alimentos, aunque la velocidad de absorción se redujo ligeramente.

No se dispone de datos sobre la interacción del levetiracetam con alcohol.

Dosificación y Grupo Etario:

Posología:

Monoterapia en adultos y adolescentes mayores de 16 años

La dosis inicial recomendada es de 250 mg dos veces al día, la cual debe aumentarse hasta la dosis terapéutica inicial de 500 mg dos veces al día tras dos semanas de tratamiento. La dosis puede aumentarse en función de la respuesta clínica con 250 mg dos veces al día cada 2 semanas. La dosis máxima es de 1.500 mg dos veces al día.

Terapia concomitante en adultos (≥ 18 años) y adolescentes (de 12 a 17 años) con un peso de 50 kg o superior

La dosis terapéutica inicial es de 500 mg dos veces al día. Esta dosis se puede instaurar desde el primer día de tratamiento. Dependiendo de la respuesta clínica y de la tolerabilidad, la dosis diaria se puede incrementar hasta 1.500 mg dos veces al día. La modificación de la dosis se puede realizar con aumentos o reducciones de 500 mg dos veces al día cada dos a cuatro semanas.

Poblaciones especiales:

Pacientes de edad avanzada (65 años y mayores)

Se recomienda ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada con función renal comprometida.

Supresión del tratamiento:

Si se ha de suspender la medicación con levetiracetam se recomienda retirarlo de forma gradual (p. ej., en adultos y adolescentes que pesen más de 50 kg: reducciones de 500 mg dos veces al día cada dos a cuatro semanas; en lactantes mayores de 6 meses, niños y adolescentes que pesen menos de 50 kg: las reducciones de dosis no deben exceder de los 10 mg/kg dos veces al día, cada dos semanas; en lactantes menores de 6 meses: las reducciones de dosis no deben exceder de los 7 mg/kg dos veces al día cada dos semanas).

Insuficiencia renal:

La dosis diaria se debe individualizar de acuerdo con la función renal.

Para pacientes adultos, referirse a la siguiente tabla y ajustar la dosis según se indica. Para utilizar esta tabla de dosificación se necesita una estimación del aclaramiento de creatinina (CLcr), en ml/min, del paciente. El CLcr, en ml/min, se puede estimar a partir de la determinación de la creatinina sérica (mg/dl) para adultos y adolescentes que pesen 50 kg o más utilizando la fórmula siguiente:

$$\text{CLcr (ml/min)} = \frac{[140 - \text{edad(años)}] \times \text{peso (kg)}}{72 \times \text{creatinina sérica (mg/dl)}} \quad (\times 0,85 \text{ para mujeres})$$

Entonces se ajusta el CLcr para el área de la superficie corporal (ASC) como sigue:

$$\text{CLcr (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{\text{CLcr (ml/min)}}{\text{ASC del sujeto (m}^2\text{)}} \times 1,73$$

Tabla 1: Ajuste de la dosificación en pacientes adultos y adolescentes con un peso superior a 50kg con insuficiencia renal

Grupo	Aclaramiento de creatinina (ml/min/1,73 m ²)	Dosis y frecuencia
Normal	> 80	500 a 1.500 mg dos veces al día
Leve	50-79	500 a 1.000 mg dos veces al día
Moderada	30-49	250 a 750 mg dos veces al día
Grave	< 30	250 a 500 mg dos veces al día
Pacientes con enfermedad renal terminal bajo diálisis ⁽¹⁾	---	500 a 1.000 mg una vez al día ⁽²⁾

⁽¹⁾ Se recomienda una dosis de carga de 750 mg en el primer día de tratamiento con levetiracetam.

⁽²⁾ Después de la diálisis se recomienda una dosis suplementaria de 250 a 500 mg.

En niños con insuficiencia renal, la dosis de levetiracetam debe ser ajustada en base a la función renal, puesto que el aclaramiento de levetiracetam está relacionado con la

función renal. Esta recomendación se basa en un estudio en pacientes adultos con insuficiencia renal.

El CLcr en ml/min/1,73 m2 se puede estimar a partir de la determinación de la creatinina sérica (mg/dl) para adolescentes jóvenes, niños y lactantes utilizando la siguiente fórmula (fórmula Schwartz):

$$\text{CLcr (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{\text{Altura (cm)} \times \text{ks}}{\text{Creatinina sérica (mg/dl)}}$$

ks= 0,45 en recién nacidos a término hasta 1 año de edad; ks= 0,55 en niños menores de 13 años y en adolescentes femeninas; ks= 0,7 en adolescentes varones

Tabla 2: Ajuste de la dosificación en lactantes, niños y adolescentes con un peso inferior a 50 kg con insuficiencia renal

Grupo	Aclaramiento de creatinina (ml/min/1,73 m ²)	Dosis y frecuencia ⁽¹⁾	
		Lactantes de 1 a menos de 6 meses de edad	Lactantes de 6 a 23 meses de edad, niños y adolescentes que pesen menos de 50 kg
Normal	> 80	7 a 21 mg/Kg (0,07 a 0,21 ml/kg) dos veces al día	10 a 30 mg/kg (0,10 a 0,30 ml/kg) dos veces al día
Leve	50-79	7 a 14 mg/kg (0,07 a 0,14 ml/kg) dos veces al día	10 a 20 mg/kg (0,10 a 0,20 ml/kg) dos veces al día
Moderada	30-49	3,5 a 10,5 mg/kg (0,035 a 0,105 ml/kg) dos veces al día	5 a 15 mg/kg (0,05 a 0,15 ml/kg) dos veces al día
Grave	< 30	3,5 a 7 mg/kg (0,035 a 0,07 ml/kg) dos veces al día	5 a 10 mg/kg (0,05 a 0,10 ml/kg) dos veces al día
Pacientes con enfermedad renal terminal bajo diálisis	---	7 a 14 mg/kg (0,07 a 0,14 ml/kg) una vez al día ^{(2) (4)}	10 a 20 mg/kg (0,10 a 0,20 ml/kg) una vez al día ^{(3) (5)}

- (1) Levetiracetam solución oral se debe utilizar para administrar dosis por debajo de 250mg, para administrar dosis que no sean múltiplo de 250mg cuando la recomendación de la dosis no se alcanza tomando varios sobres
- (2) Se recomienda una dosis de carga de 10,5 mg/kg (0,105 ml/kg) en el primer día de tratamiento con levetiracetam.
- (3) Se recomienda una dosis de carga de 15 mg/kg (0,15 ml/kg) en el primer día de tratamiento con levetiracetam
- (4) Después de la diálisis se recomienda una dosis suplementaria de 3,5 a 7 mg/kg (0,035 a 0,07 ml/kg).
- (5) Después de la diálisis se recomienda una dosis suplementaria de 5 a 10mg/kg (0,05 a 0,10 ml/kg).

Insuficiencia hepática:

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. En pacientes con insuficiencia hepática grave, el aclaramiento de creatinina puede subestimar el grado de insuficiencia renal. Por lo tanto, se recomienda una reducción del 50 % de la dosis de mantenimiento diario cuando el aclaramiento de creatinina es $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$.

Población pediátrica:

El médico debe prescribir la forma farmacéutica, presentación y concentración más apropiada de acuerdo con el peso y la dosis.

La formulación en granulado recubierto no está adaptada para su administración en lactantes y niños menores de 6 años. Levetiracetam solución oral es la formulación más adecuada para su administración en esta población. Además, las concentraciones de granulados recubiertos en sobres no son apropiadas para el tratamiento inicial en niños que pesen menos de 25 kg o para la administración de dosis por debajo de 250 mg. En estos casos se debe utilizar Levetiracetam solución oral.

Monoterapia:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de levetiracetam como monoterapia en niños y adolescentes menores de 16 años.

No hay datos disponibles.

Terapia concomitante en lactantes de 6 a 23 meses, niños (de 2 a 11 años) y adolescentes (de 12 a 17 años) con un peso inferior a 50 kg

Levetiracetam solución oral es la formulación más adecuada para su administración en lactantes y niños menores de 6 años.

En niños a partir de 6 años de edad se debe utilizar levetiracetam en solución oral para administrar dosis por debajo de 250mg, para administrar dosis que no sean múltiplo de 250mg cuando la recomendación de la dosis no se alcanza tomando varios sobres.

Se debe utilizar la dosis menor eficaz.

La dosis en niños con un peso de 50 kg o superior es la misma que en adultos.

Terapia concomitante en lactantes desde 1 mes a menos de 6 meses de edad:

La solución oral es la formulación que debe usarse en lactantes.

Forma de administración:

Los gránulos recubiertos se administran por vía oral, tragados con una cantidad suficiente de líquido y pueden administrarse con o sin alimentos. La dosis diaria se divide en dosis iguales repartidas en dos tomas al día.

Los gránulos recubiertos pueden también suspenderse en al menos 10 ml de agua, agitando un mínimo de 2 minutos y ser administrados por alimentación a través de sonda, que debe aclararse dos veces con 10 ml de agua inmediatamente después de la administración. Si se utiliza este método de administración, la suspensión debe prepararse justo antes de su administración.

Cada sobre es para una sola dosis.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

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

3.1.5.6. IBUPROFENO 5%

Expediente : 20109802
Radicado : 2016067734
Fecha : 20/05/2016
Interesado : Laboratorios Rety de Colombia S.A., Retycol
Fabricante : Laboratorios Rety de Colombia S.A., Retycol

Composición: Cada 100 g de producto contienen 5g de ibuprofeno

Forma farmacéutica: Solución en aerosol

Indicaciones: Tratamiento sintomático para adultos y niños en traumatismo leve: esguinces y hematomas.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a los Aines o a cualquiera de sus componentes.
- Descontinuar en caso de irritación.
- No aplicar en los ojos, mucosas o heridas abiertas.
- No aplicar cuando exista broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales o edema angioneurotico.
- No aplicar cuando exista ulcera péptica, sangrado gastrointestinal o enfermedad ácido péptica.
- No aplicar cuando exista disfunción hepática severa.

Precauciones y Advertencias:

- Tercer trimestre de embarazo y lactancia.
- Insuficiencia renal grave.
- Insuficiencia hepática moderada.
- Se recomienda iniciar el tratamiento con la dosis más baja.
- Evitar el uso concomitante con el ácido acetil salicílico (ASA) debido a que incrementa el riesgo de ulcera y sus complicaciones.

Reacciones adversas:

- Efectos relacionados con el método de administración, reacciones de hipersensibilidad cutánea local, incluidos prurito y eritema localizado.
- Reacciones de hipersensibilidad, dermatológica, respiratoria (ataque de asma puede estar relacionado con la reacción alérgica a los Aines).
- Generales, reacciones anafilácticas.
- Efectos sistémicos de los AINES

Interacciones:

Debido a la baja exposición sistémica de la solución durante los usos normales, las interacciones medicinales son reportadas cuando es tomado de manera oral únicamente.

Entre la interacciones asociadas se encuentran Antineoplásicos, Aspirina, Medicamentos reguladores de la grasa, Relajantes musculares.

Dosificación y Grupo Etario:

1 aplicación 3 veces al día.

Vía de Administración: Tópica

Condición de Venta: Venta Libre

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

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

3.1.5.7. ROGASTRIL SOLUCIÓN ORAL

Expediente : 20108878
Radicado : 2016058375
Fecha : 03/05/2016
Interesado : Laboratorios Siegfried S.A.S.
Fabricante : Roemmers S.A.I.C.F.

Composición: Cada 100 mL de solución oral contienen cinitaprida 20,00 mg

Forma farmacéutica: Solución oral

Indicaciones: Tratamiento de la dispepsia por dismotilidad leve a moderada. Tratamiento coadyuvante del reflujo gastroesofágico en pacientes en los que los inhibidores de la bomba de protones se hayan mostrado insuficientes.

Contraindicaciones: Pacientes en quienes la estimulación de la motilidad gástrica pueda resultar perjudicial (hemorragias, obstrucción o perforación). Pacientes con antecedentes de disquinesia tardía por neurolépticos. Primer trimestre del embarazo y lactancia.

Precauciones y Advertencias:

Se recomienda administrar con precaución a pacientes que consuman bebidas alcohólicas o medicamentos con acción depresora del Sistema Nervioso Central. En los ancianos sometidos a tratamientos prolongados pueden originarse disquinesias tardías.

Aunque algunos estudios *in vitro* a concentraciones muy superiores de las concentraciones plasmáticas informadas en la clínica sugieren que la Cinitaprida puede prolongar la repolarización cardíaca, los estudios *in vivo*, tanto en animales como en seres humanos, han demostrado la ausencia de efectos sobre el electrocardiograma y en especial sobre el intervalo QT.

Embarazo: Rogastril® no se debe administrar en el primer trimestre del embarazo, aun cuando no se han comprobado efectos teratógenos.

Lactancia: Debido a que no se disponen estudios sobre la excreción de la Cinitaprida en la leche, se deberá evaluar la relación riesgo / beneficio de la utilización de Rogastril durante la lactancia. En caso de que su indicación se juzgara beneficiosa, deberá considerarse la discontinuación de la lactancia.

Uso pediátrico: No se dispone de estudios sobre la seguridad de la Cinitaprida en niños y adolescentes, por lo tanto su uso no está aconsejado en ellos.

Uso geriátrico: De acuerdo a las consideraciones generales en pacientes ancianos, Rogastril® se administrará con precaución. En caso de tratamientos prolongados, pueden originarse disquinesias tardías.

Durante el tratamiento deben evitarse situaciones que requieran un estado especial de alerta, como la conducción de vehículos o la operación de maquinarias peligrosas.

Reacciones adversas:

Aunque las experiencias de farmacología clínica con Cinitaprida no han demostrado somnolencia o alteraciones en las pruebas psicométricas en los sujetos bajo tratamiento con las dosis recomendadas, algunos pacientes pueden notar una ligera sedación o somnolencia. En raras ocasiones pueden originarse reacciones extrapiramidales con espasmos de los músculos de la cara, cuello y lengua, que desaparecen suspendiendo el tratamiento. En ancianos sometidos a tratamientos prolongados, pueden originarse disquinesias tardías. En muy raras ocasiones pueden aparecer reacciones cutáneas (erupción, prurito) o ginecomastia. Excepcionalmente, angioedema.

Interacciones:

La estimulación de la evacuación gástrica producida por Cinitaprida puede alterar la absorción de algunos fármacos. El médico debe interrogar al paciente sobre el tratamiento con otros medicamentos. La Cinitaprida potencia los efectos de las fenotiazinas y otros antagonistas dopaminérgicos sobre el Sistema Nervioso Central. La Cinitaprida puede disminuir el efecto de la digoxina mediante la reducción de su absorción. La administración de anticolinérgicos atropínicos y analgésicos opiáceos puede reducir las acciones de la Cinitaprida sobre el tracto digestivo.

La administración conjunta de alcohol, tranquilizantes, hipnóticos o narcóticos puede potenciar los efectos sedantes. In vitro, la Cinitaprida se metaboliza principalmente a través del CYP3A4 (y en menor medida del CYP2C8), por lo que el uso concomitante, oral o parenteral, de fármacos que inhiben significativamente esta isoenzima podría alterar su farmacocinética; ejemplos de tales fármacos son:

- azoles antifúngicos como ketoconazol, itraconazol, miconazol y fluconazol,
- inhibidores de la proteasa del HIV, principalmente indinavir y ritonavir,
- antibióticos macrólidos como eritromicina, claritromicina o troleandomicina,
- el antidepresivo nefazodona.

De todos modos un estudio en humanos a dosis repetidas de Cinitaprida en ausencia y en presencia de ketoconazol ha mostrado que la interacción farmacocinética no es grande, ya que el promedio de los valores del área bajo la curva de Cinitaprida aumentó aproximadamente 2 veces (rango: 0.9 - 4.3; I.C. 95%: 1.5 - 2.4).

Dosificación y Grupo Etario:

Una medida = 5mL = 1 mg de Cinitaprida. Adultos: Una medida (5 mL) 3 veces al día, 15 minutos antes de cada comida.

No es más eficaz ni conveniente aumentar la dosis recomendada.

No se aconseja la administración de Rogastril® a niños y adolescentes, por no existir experiencia al respecto.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

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

Composición: Cada 100 mL de solución oral contienen cinitaprida 20,00 mg

Forma farmacéutica: Solución oral

Indicaciones: Tratamiento de la dispepsia por dismotilidad leve a moderada. Tratamiento coadyuvante del reflujo gastroesofágico en pacientes en los que los inhibidores de la bomba de protones se hayan mostrado insuficientes.

Contraindicaciones: Pacientes en quienes la estimulación de la motilidad gástrica pueda resultar perjudicial (hemorragias, obstrucción o perforación). Pacientes con antecedentes de disquinesia tardía por neurolépticos. Primer trimestre del embarazo y lactancia.

Precauciones y Advertencias:

Se recomienda administrar con precaución a pacientes que consuman bebidas alcohólicas o medicamentos con acción depresora del Sistema Nervioso Central. En los ancianos sometidos a tratamientos prolongados pueden originarse disquinesias tardías.

Aunque algunos estudios *in vitro* a concentraciones muy superiores de las concentraciones plasmáticas informadas en la clínica sugieren que la Cinitaprida puede prolongar la repolarización cardíaca, los estudios *in vivo*, tanto en animales como en seres humanos, han demostrado la ausencia de efectos sobre el electrocardiograma y en especial sobre el intervalo QT.

Embarazo: Rogastril® no se debe administrar en el primer trimestre del embarazo, aun cuando no se han comprobado efectos teratógenos.

Lactancia: Debido a que no se disponen estudios sobre la excreción de la Cinitaprida en la leche, se deberá evaluar la relación riesgo / beneficio de la utilización de Rogastril durante la lactancia. En caso de que su indicación se juzgara beneficiosa, deberá considerarse la discontinuación de la lactancia.

Uso pediátrico: No se dispone de estudios sobre la seguridad de la Cinitaprida en niños y adolescentes, por lo tanto su uso no está aconsejado en ellos.

Uso geriátrico: De acuerdo a las consideraciones generales en pacientes ancianos, Rogastril® se administrará con precaución. En caso de tratamientos prolongados, pueden originarse disquinesias tardías.

Durante el tratamiento deben evitarse situaciones que requieran un estado especial de alerta, como la conducción de vehículos o la operación de maquinarias peligrosas.

Reacciones adversas:

Aunque las experiencias de farmacología clínica con Cinitaprida no han demostrado somnolencia o alteraciones en las pruebas psicométricas en los sujetos bajo tratamiento con las dosis recomendadas, algunos pacientes pueden notar una ligera sedación o somnolencia. En raras ocasiones pueden originarse reacciones extrapiramidales con espasmos de los músculos de la cara, cuello y lengua, que desaparecen suspendiendo el tratamiento. En ancianos sometidos a tratamientos prolongados, pueden originarse disquinesias tardías. En muy raras ocasiones pueden aparecer reacciones cutáneas (erupción, prurito) o ginecomastia. Excepcionalmente, angioedema.

Interacciones:

La estimulación de la evacuación gástrica producida por Cinitaprida puede alterar la absorción de algunos fármacos. El médico debe interrogar al paciente sobre el tratamiento con otros medicamentos. La Cinitaprida potencia los efectos de las fenotiazinas y otros antagonistas dopaminérgicos sobre el Sistema Nervioso Central. La Cinitaprida puede disminuir el efecto de la digoxina mediante la reducción de su absorción. La administración de anticolinérgicos atropínicos y analgésicos opiáceos puede reducir las acciones de la Cinitaprida sobre el tracto digestivo.

La administración conjunta de alcohol, tranquilizantes, hipnóticos o narcóticos puede potenciar los efectos sedantes. In vitro, la Cinitaprida se metaboliza principalmente a través del CYP3A4 (y en menor medida del CYP2C8), por lo que el uso concomitante, oral o parenteral, de fármacos que inhiben significativamente esta isoenzima podría alterar su farmacocinética; ejemplos de tales fármacos son:

- azoles antifúngicos como ketoconazol, itraconazol, miconazol y fluconazol,
- inhibidores de la proteasa del HIV, principalmente indinavir y ritonavir,
- antibióticos macrólidos como eritromicina, claritromicina o troleandomicina,
- el antidepresivo nefazodona.

De todos modos un estudio en humanos a dosis repetidas de Cinitaprida en ausencia y en presencia de ketoconazol ha mostrado que la interacción farmacocinética no es grande, ya que el promedio de los valores del área bajo la curva de Cinitaprida aumentó aproximadamente 2 veces (rango: 0.9 - 4.3; I.C. 95%: 1.5 - 2.4).

Dosificación y Grupo Etario:

Una medida = 5mL = 1 mg de Cinitaprida. Adultos: Una medida (5 mL) 3 veces al día, 15 minutos antes de cada comida.

No es más eficaz ni conveniente aumentar la dosis recomendada.

No se aconseja la administración de Rogastril® a niños y adolescentes, por no existir experiencia al respecto.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 8.1.4.0.N10

3.1.5.8. LISVY® PARCHE TRANSDÉRMICO

Expediente : 20107475
Radicado : 2016040585
Fecha : 31/03/2016
Interesado : Gedeon Richter Colombia SAS
Fabricante : Acino AG

Composición: Cada parche contiene gestodeno 2,1 mg, etinilestradiol 0,55 mg

Forma farmacéutica: Parche transdérmico

Indicaciones: Anticoncepción hormonal femenina

Contraindicaciones:

No se deben utilizar AHCs (Anticonceptivos Hormonales) en las siguientes condiciones. De producirse alguno de estos trastornos por primera vez durante el uso de Lisvy, el parche debe retirarse inmediatamente.

- Presencia o riesgo de tromboembolismo venoso (TEV)
 - Tromboembolismo venoso: TEV (con anticoagulantes) o antecedentes del mismo (p. ej., trombosis venosa profunda (TVP) o embolia pulmonar (EP)).
 - Predisposición hereditaria o adquirida conocida al tromboembolismo venoso, como resistencia a la PCA (incluyendo el factor V Leiden), deficiencia de antitrombina III, deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S.
 - Cirugía mayor con inmovilización prolongada.
 - Riesgo elevado de tromboembolismo venoso debido a la presencia de varios factores de riesgo.
- Presencia o riesgo de tromboembolismo arterial (TEA).
 - Tromboembolismo arterial: tromboembolismo arterial, antecedentes del mismo (p. ej. Infarto de miocardio) o afección prodrómica (p. ej. angina de pecho).
 - Enfermedad cerebrovascular: ictus, antecedentes de ictus o afección prodrómica (p. ej. accidente isquémico transitorio, AIT).

- Predisposición hereditaria o adquirida conocida al tromboembolismo arterial, tal como hiperhomocisteinemia y anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante del lupus).
 - Antecedentes de migraña con síntomas neurológicos focales.
 - Riesgo elevado de tromboembolismo arterial debido a múltiples factores de riesgo o a la presencia de un factor de riesgo grave como:
 - diabetes mellitus con síntomas vasculares
 - hipertensión grave
 - dislipoproteinemia intensa
 - Hepatopatía grave o antecedentes de la misma, siempre y cuando los valores de función hepática no hayan retornado a la normalidad.
 - Presencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos).
 - Presencia conocida o sospecha de neoplasias malignas influidas por esteroides sexuales (p. ej., de los órganos genitales o las mamas).
 - Sangrado vaginal sin diagnosticar.
- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes.

Precauciones y Advertencias:

Advertencias:

Si alguno de los trastornos o factores de riesgo que se mencionan a continuación está presente, se debe comentar con la mujer la idoneidad de Lisvy. Si alguno de estos trastornos o de estos factores de riesgo se agrava o aparece por primera vez, se debe aconsejar a la mujer que consulte con su médico para determinar si se debe interrumpir el uso de Lisvy.

☐ Trastornos circulatorios

Riesgo de tromboembolismo venoso (TEV)

El uso de cualquier AHC aumenta el riesgo de tromboembolismo venoso (TEV), comparado con la no utilización. Los medicamentos que contienen levonorgestrel, norgestimato o noretisterona se asocian con el riesgo más bajo de TEV. No se sabe todavía cómo se compara el riesgo de Lisvy con el de estos medicamentos de menor riesgo. La decisión de utilizar cualquier medicamento diferente del que tiene el menor riesgo de TEV se debe tomar solamente después de comentarlo con la mujer para garantizar que comprende el riesgo de TEV con los AHCs, cómo afectan sus actuales factores de riesgo a este riesgo y que su riesgo de TEV es mayor durante el primer año de uso. También existen ciertas evidencias de que el riesgo aumenta cuando se reinicia el AHC después de una interrupción del uso de 4 semanas o más.

Entre las mujeres que no utilizan un AHC y que no están embarazadas, aproximadamente 2 de cada 10.000 presentarán un TEV en el plazo de un año. No

obstante, el riesgo puede ser mucho mayor en cada mujer en particular, en función de sus factores de riesgo subyacentes (ver a continuación).

Se estima que de cada 10.000 mujeres que utilizan un AOC que contiene gestodeno, entre 9 y 12 mujeres presentarán un TEV en un año; esto se compara con unas 62 en mujeres que utilizan un AHC que contiene levonorgestrel.

En ambos casos, el número de TEVs por año es inferior al número esperado en mujeres durante el embarazo o en el período de posparto. No se sabe todavía cómo se compara el riesgo de TEV con Lisvy, con el de los AHCs de dosis baja que contienen levonogestrel y AOCs que contienen gestodeno.

El TEV puede ser mortal en el 1-2% de los casos.

De forma extremadamente rara, se han notificado casos de trombosis en otros vasos sanguíneos, p. ej., en venas y arterias hepáticas, mesentéricas, renales o retinianas, en usuarias de AHC.

Factores de riesgo de TEV:

El riesgo de complicaciones tromboembólicas venosas en usuarias de AHC puede aumentar sustancialmente en una mujer con factores de riesgo adicionales, en particular si existen varios factores de riesgo.

Lisvy está contraindicado si una mujer tiene varios factores de riesgo que la ponen en una situación de alto riesgo de trombosis venosa. Si una mujer tiene más de un factor de riesgo, es posible que el aumento del riesgo sea mayor que la suma de los factores individuales; en este caso se debe tener en cuenta su riesgo total de TEV. Si se considera que la relación beneficio/riesgo es negativa, no se debe prescribir un AHC.

Factores de riesgo de TEV:

- Obesidad (índice de masa corporal (IMC) superior a 30 kg/m²): El riesgo aumenta de forma sustancial con el aumento del IMC.

Especialmente importante en mujeres con factores de riesgo adicionales.

- Inmovilización prolongada, la cirugía mayor, cualquier intervención quirúrgica de las piernas o pelvis, neurocirugía o traumatismo importante.

Nota: La inmovilización temporal, incluyendo los viajes en avión >4 horas, también puede ser un factor de riesgo de TEV, en especial en mujeres con otros factores de riesgo.

En estas circunstancias es aconsejable interrumpir el uso del parche (en caso de intervención quirúrgica programada, al menos con cuatro semanas de antelación) y no reanudarlo hasta dos semanas después de que se recupere completamente la movilidad. Se debe utilizar otro método anticonceptivo para evitar un embarazo involuntario.

Se debe considerar un tratamiento antitrombótico si no se ha interrumpido con antelación la toma de Lisvy.

Antecedentes familiares positivos (algún caso de tromboembolismo venoso en un hermano o en un progenitor, especialmente a una edad relativamente temprana, p. ej. antes de los 50 años).

Si se sospecha que existe una predisposición hereditaria, la mujer se debe derivar a un especialista antes de tomar la decisión de usar un AHC.

- Otras enfermedades asociadas al TEV. Cáncer, lupus eritematoso sistémico, síndrome urémico hemolítico, enfermedad inflamatoria intestinal crónica (enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa) y anemia de células falciformes.

Aumento de la edad. En especial por encima de los 35 años.

No hay consenso sobre el posible papel de las venas varicosas y la tromboflebitis superficial en la aparición o progresión de la trombosis venosa.

Es preciso tener en cuenta el aumento del riesgo de tromboembolismo en el embarazo, y en particular en el período de 6 semanas del puerperio.

- Síntomas de TEV (trombosis venosa profunda y embolia pulmonar):

En el caso de que se produzcan síntomas, se debe aconsejar a la mujer que busque asistencia médica urgente y que informe al profesional sanitario de que está tomando un AHC.

Los síntomas de trombosis venosa profunda (TVP) pueden incluir:

- Hinchazón unilateral de la pierna y/o pie o a lo largo de una vena de la pierna.
- Dolor o sensibilidad en la pierna, que tal vez se advierta sólo al ponerse de pie o al caminar.
- Aumento de la temperatura en la pierna afectada; enrojecimiento o decoloración de la piel de la pierna.

Los síntomas de embolia pulmonar (EP) pueden incluir:

- Aparición repentina de disnea o respiración rápida injustificadas.
- Tos repentina que puede estar asociada a hemoptisis.
- Dolor torácico agudo.
- Aturdimiento intenso o mareo.
- Latidos cardíacos acelerados o irregulares

Algunos de estos síntomas (p. ej., “disnea”, “tos”) son inespecíficos y se pueden malinterpretar como trastornos más frecuentes o menos graves (p. ej. infecciones del tracto respiratorio).

Otros signos de oclusión vascular pueden incluir: dolor repentino, hinchazón y ligera coloración azul de una extremidad.

Si la oclusión se produce en el ojo, los síntomas pueden variar desde visión borrosa indolora, que puede evolucionar a pérdida de la visión. A veces la pérdida de la visión se puede producir casi de inmediato.

Riesgo de tromboembolismo arterial (TEA):

En ciertos estudios epidemiológicos se ha asociado el uso de los AHCs con un aumento del riesgo de tromboembolismo arterial (infarto de miocardio) o de accidente cerebrovascular (p. ej. Accidente isquémico transitorio, ictus). Los episodios tromboembólicos arteriales pueden ser mortales.

Factores de riesgo de TEA

El riesgo de que se produzcan complicaciones tromboembólicas arteriales o un accidente cerebrovascular en las usuarias de AHC aumenta en mujeres con factores de riesgo.

Lisvy está contraindicado si una mujer tiene un factor de riesgo grave o varios factores de riesgo de TEA que la ponen en una situación de alto riesgo de trombosis arterial. Si una mujer tiene más de un factor de riesgo, es posible que el aumento del riesgo sea mayor que la suma de los factores individuales; en este caso se debe tener en cuenta su riesgo total. Si se considera que la relación beneficio/riesgo es negativa, no se debe prescribir un AHC.

Factores de riesgo de TEA:

Aumento de la edad: En especial por encima de los 35 años.

Tabaquismo: Se debe aconsejar a las mujeres que no fumen si desean utilizar un AHC.

Se debe aconsejar encarecidamente a las mujeres de más de 35 años que continúan fumando que utilicen un método anticonceptivo diferente.

Hipertensión

Obesidad (índice de masa corporal superior a 30 kg/m²)

El riesgo aumenta de forma sustancial con el aumento del IMC.

Especialmente importante en mujeres con factores de riesgo adicionales.

Antecedentes familiares positivos (algún caso de tromboembolismo arterial en un hermano o en un progenitor, especialmente a una edad relativamente temprana, p. ej. menos de 50 años)

Si se sospecha que existe una predisposición

hereditaria, la mujer debe ser derivada a un

especialista antes de tomar la decisión de usar un AHC.

Migraña: Un aumento de la frecuencia o la intensidad de las migrañas durante el uso de AHC (que puede ser prodrómico de un acontecimiento cerebrovascular) puede motivar su interrupción inmediata.

Otras enfermedades asociadas a acontecimientos vasculares adversos

Diabetes mellitus, hiperhomocisteinemia, valvulopatía

y fibrilación auricular, dislipoproteinemia y lupus eritematoso sistémico.

Síntomas de TEA:

En el caso de que se produzcan síntomas, se debe aconsejar a la mujer que busque asistencia médica urgente y que informe al profesional sanitario de que está tomando un AHC.

Los síntomas de un accidente cerebrovascular pueden incluir:

- Entumecimiento o debilidad repentinos de la cara, brazo o pierna, especialmente en un lado del cuerpo.
- Dificultad repentina para caminar, mareo, pérdida del equilibrio o de la coordinación.
- Confusión repentina, dificultad para hablar o para comprender.
- Dificultad repentina de visión en un ojo o en ambos.
- Cefalea repentina, intensa o prolongada sin causa conocida.
- Pérdida del conocimiento o desmayo, con o sin convulsiones.

Los síntomas temporales sugieren que el episodio es un accidente isquémico transitorio (AIT).

Los síntomas de infarto de miocardio (IM) pueden incluir:

- Dolor, molestias, presión, pesadez, sensación de opresión o plenitud en el tórax, brazo o debajo del esternón.
- Malestar que irradia a la espalda, la mandíbula, la garganta, el brazo o el estómago.
- Sensación de plenitud, indigestión o ahogo.
- Sudoración, náuseas, vómitos o mareo.
- Debilidad extrema, ansiedad o falta de aliento.
- Latidos cardíacos acelerados o irregulares.

Cuando considere la relación riesgo/beneficio, el médico debe tener en cuenta que el tratamiento adecuado de una enfermedad puede reducir el riesgo asociado de trombosis y que el riesgo asociado

al embarazo es mayor que el asociado a los anticonceptivos hormonales combinados de dosis bajas (<0,05 mg de etinilestradiol).

Tumores:

En algunos estudios epidemiológicos se ha notificado un riesgo aumentado de cáncer de cuello uterino en usuarias a largo plazo de AOCs (> 5 años), pero sigue existiendo controversia acerca del grado en que este hallazgo es atribuible a los efectos de confusión de la conducta sexual y otros factores como el virus del papiloma humano (VPH).

En un metaanálisis de 54 estudios epidemiológicos se notificó que las mujeres que están utilizando un AOC presentan un riesgo relativo ligeramente aumentado (RR = 1,24) de recibir un diagnóstico de cáncer de mama. El exceso de riesgo desaparece paulatinamente durante el transcurso de los

10 años siguientes a la suspensión del uso de AOC. Dado que el cáncer de mama es raro en mujeres menores de 40 años, el exceso numérico de diagnósticos de cáncer de mama en mujeres que están utilizando o han utilizado recientemente un AOC es pequeño en relación con el riesgo global de cáncer de mama. Estos estudios no aportan evidencias sobre las causas. El patrón observado de riesgo aumentado puede deberse a un diagnóstico más precoz del cáncer de mama en las usuarias de AOC, a los efectos biológicos de los AOCs o a una combinación de ambos. Los cánceres de mama diagnosticados en las mujeres que los utilizaron en alguna ocasión tienden a ser menos avanzados clínicamente que los diagnosticados en las mujeres que nunca los han utilizado.

Se han notificado casos raros de tumores hepáticos benignos y casos aún más raros de tumores hepáticos malignos en usuarias de AOC. En casos aislados, estos tumores han provocado hemorragias intraabdominales potencialmente mortales. Se debe considerar la existencia de un tumor hepático en el diagnóstico diferencial cuando una usuaria de anticonceptivos hormonales combinados presente dolor intenso en la región superior del abdomen, agrandamiento del hígado o signos de hemorragia intraabdominal.

Con el uso de AOCs que contienen más de 0,05 mg de etinilestradiol, el riesgo de cáncer de endometrio y ovario es reducido. Todavía está por confirmar si esto también es válido para los anticonceptivos hormonales combinados de dosis más bajas.

Otros trastornos:

Si se producen irritaciones cutáneas persistentes de forma repetida (p. ej., eritema o prurito persistentes en el lugar de aplicación) incluso cuando el lugar de aplicación se cambia de acuerdo con las instrucciones, se debe considerar la interrupción del tratamiento transdérmico.

Las mujeres con hipertrigliceridemia o antecedentes familiares de esta afección pueden presentar un riesgo aumentado de pancreatitis al usar anticonceptivos hormonales combinados.

Aunque se han notificado pequeños incrementos de la presión arterial en muchas mujeres usuarias de anticonceptivos hormonales combinados, los incrementos clínicamente relevantes son raros. No obstante, si aparece hipertensión sostenida clínicamente significativa durante el uso de Lisvy, es prudente que el médico retire la preparación y trate la hipertensión. Cuando se considere adecuado, el uso de Lisvy puede reanudarse si se logran valores tensionales normales con la terapia antihipertensiva.

Se ha notificado la aparición o empeoramiento de los siguientes trastornos tanto con el embarazo como con el uso de anticonceptivos hormonales combinados, pero los datos indicativos de una asociación con el uso de anticonceptivos hormonales combinados no son concluyentes: ictericia y/o prurito relacionados con colestasis, formación de cálculos biliares, porfiria, lupus eritematoso sistémico, síndrome urémico hemolítico, corea de Sydenham, herpes gestacional, pérdida de audición relacionada con otosclerosis.

En mujeres con angioedema hereditario, los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar los síntomas de angioedema.

Las alteraciones agudas o crónicas de la función hepática pueden precisar la interrupción de Lisvy hasta que los marcadores de la función hepática retornen a la normalidad. La recurrencia de ictericia colestática aparecida por primera vez durante un embarazo o el uso previo de esteroides sexuales hace necesaria la interrupción de Lisvy.

Aunque los anticonceptivos hormonales combinados pueden ejercer un efecto sobre la resistencia periférica a la insulina y la tolerancia a la glucosa, no existen datos indicativos de una necesidad de modificar la pauta terapéutica en las diabéticas usuarias de anticonceptivos hormonales combinados de dosis bajas (que contengan < 0,05 mg de etinilestradiol). No obstante, se debe vigilar cuidadosamente a las mujeres diabéticas durante el uso de anticonceptivos hormonales combinados.

Se ha notificado empeoramiento de la depresión endógena, la epilepsia, la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa durante el uso de anticonceptivos hormonales combinados.

En casos ocasionales puede aparecer cloasma, especialmente en las mujeres con antecedentes de cloasma gravídico. Las mujeres con tendencia a presentar cloasma deben evitar la exposición al sol o a la radiación ultravioleta mientras estén usando anticonceptivos hormonales combinados.

Se debe prestar especial atención a la interacción de los anticonceptivos hormonales combinados con lamotrigina.

Exploración/consulta médica:

Antes de iniciar o reanudar el tratamiento con Lisvy, se debe realizar una anamnesis completa (incluidos los antecedentes familiares) y descartar un posible embarazo. Se debe medir la tensión arterial y realizar una exploración física, guiada por las contraindicaciones y por las advertencias. Es importante dirigir la atención de la mujer hacia la información sobre la trombosis venosa y arterial, incluido el riesgo de Lisvy en comparación con otros AHC, los síntomas de TEV y TEA, los factores de riesgo conocidos y qué debe hacer en caso de una sospecha de trombosis.

También se debe indicar a la mujer que lea cuidadosamente el prospecto y siga las instrucciones allí descritas. La frecuencia y la naturaleza de las exploraciones deben basarse en las directrices clínicas establecidas y se adaptarán a cada mujer en particular.

Debe advertirse a las mujeres que los anticonceptivos hormonales no protegen frente a la infección por VIH (SIDA) ni frente a otras enfermedades de transmisión sexual.

Reducción de la eficacia:

La eficacia de Lisvy puede verse reducida, por ejemplo, en caso de:

- Omisión de la aplicación programada de un parche.
- Desprendimiento de un parche.
- Olvido del recambio de un parche
- Medicación concomitante

Reducción del control de los ciclos:

Con todos los anticonceptivos hormonales combinados pueden producirse sangrados irregulares (manchado o hemorragias intermenstruales), especialmente durante los primeros meses de uso. En tales casos, debe continuarse la aplicación de Lisvy. La evaluación de cualquier sangrado irregular sólo es significativa tras un intervalo de adaptación de aproximadamente tres ciclos de uso de Lisvy.

El porcentaje de mujeres usuarias de Lisvy que presentaron sangrados intracíclicos tras este periodo de adaptación osciló entre el 7-12%.

Solo una minoría de mujeres, en el rango del 1% por ciclo, fueron amenorreicas.

Si las irregularidades hemorrágicas persisten o aparecen tras ciclos regulares con Lisvy, deben considerarse causas no hormonales y están indicadas medidas diagnósticas adecuadas para descartar un embarazo o una neoplasia maligna. Entre ellas puede encontrarse un legado.

En algunas mujeres es posible que no se produzca una hemorragia por privación durante el intervalo sin parche. Si Lisvy se ha utilizado conforme a las instrucciones descritas, es improbable que la mujer esté embarazada. Sin embargo, si Lisvy no se ha utilizado conforme a estas instrucciones antes de la primera ausencia de hemorragia por privación o si no aparecen dos hemorragias por privación, se debe descartar un embarazo antes de continuar usando Lisvy.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas con Lisvy son reacciones en el lugar de aplicación (exantema, prurito, irritaciones, eritema e hipersensibilidad). Ocurren en el 20,9% de las usuarias. Las reacciones adversas raras y graves son los tromboembolismos arteriales y venosos.

A continuación se resumen las frecuencias de las reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos de fases 2 y 3 con Lisvy (N = 3.5731).

Las frecuencias se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) y raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$).

Muy frecuentes:

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Reacción en el lugar de aplicación

Frecuentes:

Trastornos Psiquiátricos: Labilidad Emocional

Trastornos del sistema nervioso: migraña

Trastornos gastrointestinales: náuseas.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama: Hemorragia del tracto genital**, dolor mamario

Poco frecuentes:

Trastornos

Psiquiátricos: Depresión/estado de ánimo depresivo, disminución y pérdida de la libido

Raras:

Trastornos vasculares: Episodios tromboembólicos venosos y arteriales*

- *Frecuencia estimada a partir de estudios epidemiológicos que comprendían un grupo de anticonceptivos orales combinados. La frecuencia era muy cercana a muy rara.

- “Episodios tromboembólicos venosos y arteriales” resume las siguientes entidades médicas:

oclusión venosa profunda periférica, trombosis y embolia/oclusión vascular pulmonar, trombosis, embolia e infarto/infarto de miocardio/infarto cerebral e ictus no especificado como hemorrágico.

** Contiene las entidades médicas hemorragia del tracto genital femenino, hemorragia uterina no programada

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

A continuación se enumeran las reacciones adversas de frecuencia muy baja o con retraso en el inicio de los síntomas que se consideran relacionadas con el grupo de los anticonceptivos

hormonales combinados, incluidos los AOCs:

Trastornos circulatorios

- ☐ Se ha observado un aumento del riesgo de episodios trombóticos y tromboembólicos arteriales y venosos, entre ellos infarto de miocardio, ictus, accidentes isquémicos transitorios, trombosis venosa y embolia pulmonar, en mujeres que utilizan AHC.

Tumores

- La frecuencia del diagnóstico de cáncer de mama se encuentra muy ligeramente aumentada en las usuarias de anticonceptivos hormonales combinados. Dado que el cáncer de mama es raro en mujeres menores de 40 años, el exceso numérico es pequeño en relación con el riesgo global de cáncer de mama. Se desconoce la relación etiológica con el uso de anticonceptivos hormonales combinados.
- Tumores hepáticos (benignos y malignos).

Otros trastornos

- ☐ Eritema nudoso, eritema multiforme.
- ☐ Mujeres con hipertrigliceridemia (riesgo aumentado de pancreatitis al usar AOC).
- ☐ Hipertensión.
- ☐ Aparición o deterioro de trastornos cuya asociación con el uso de AOC no es concluyente: ictericia y/o prurito relacionado con colestasis, formación de cálculos biliares, porfiria, lupus eritematoso sistémico, síndrome urémico hemolítico, corea de Sydenham, herpes gestacional, pérdida de audición relacionado con otosclerosis.
- ☐ En mujeres con angioedema hereditario, los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar los síntomas de angioedema.
- ☐ Alteraciones de la función hepática.
- ☐ Cambios en la tolerancia a la glucosa o efecto sobre la resistencia periférica a la insulina.
- ☐ Empeoramiento de la enfermedad de Crohn o de la colitis ulcerosa.
- ☐ Empeoramiento de la epilepsia.
- ☐ Cloasma.
- ☐ Hipersensibilidad (incluidos síntomas como exantema, urticaria).

Interacciones

Las interacciones de otros fármacos (inductores enzimáticos) con los anticonceptivos hormonales combinados pueden causar hemorragias intermenstruales y/o fallos en la anticoncepción

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

Interacciones:

Efectos de otros medicamentos sobre Lisvy:

Pueden producirse interacciones con los fármacos que inducen las enzimas microsomales, lo que puede dar lugar a un aumento del aclaramiento de las hormonas sexuales y a hemorragias intermenstruales y/o fallos en la anticoncepción. Las mujeres en tratamiento con cualquiera de estos fármacos deben usar temporalmente un método de barrera además de Lisvy o elegir otro método anticonceptivo. El método de barrera debe utilizarse durante el tiempo de administración concomitante del fármaco y los 28 días siguientes a su suspensión. Si el periodo durante el que se utiliza el método de barrera se prolonga más allá del tercer parche de un ciclo de aplicación, el siguiente parche debe iniciarse omitiendo el intervalo sin parche habitual.

Sustancias que aumentan el aclaramiento de los anticonceptivos hormonales combinados

(disminución de la eficacia de los anticonceptivos hormonales combinados por inducción

enzimática), p. ej.: Fenitoína, barbitúricos, primidona, carbamazepina, rifampicina, rifabutina, bosentan y posiblemente también oxcarbazepina, eslicarbazepina, topiramato, felbamato, griseofulvina, modafinilo y los productos que contienen hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*).

Sustancias con efectos variables sobre el aclaramiento de los anticonceptivos hormonales

combinados, p. ej.: Cuando se administran concomitantemente con anticonceptivos hormonales combinados, muchos inhibidores de la proteasa del VIH/VHC e inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos pueden aumentar o reducir las concentraciones plasmáticas del estrógeno o el progestágeno. Estos cambios pueden ser clínicamente relevantes en algunos casos.

Sustancias que aumentan las concentraciones farmacológicas de los anticonceptivos hormonales combinados (inhibidores enzimáticos)

Se ha constatado que el etoricoxib aumenta las concentraciones plasmáticas de etinilestradiol (50 a 60%) cuando se toma concomitantemente con un anticonceptivo hormonal trifásico oral. Se cree que el etoricoxib aumenta las concentraciones de

etinilestradiol porque inhibe la actividad de las sulfotransferasas, con la consiguiente inhibición del metabolismo del etinilestradiol.

Efectos de los anticonceptivos hormonales combinados sobre otros medicamentos:

Los anticonceptivos hormonales combinados pueden afectar al metabolismo de ciertos fármacos.

Se debe prestar especial atención a la interacción de los anticonceptivos hormonales combinados con lamotrigina. No se recomienda el uso concomitante debido al riesgo de reducción de las concentraciones y de la eficacia de lamotrigina. Se debe evitar iniciar un anticonceptivo hormonal combinado durante la determinación de la concentración de lamotrigina.

En mujeres bajo tratamiento con lamotrigina, es preciso realizar un seguimiento clínico y ajustar la dosis de lamotrigina durante el inicio de los anticonceptivos hormonales combinados y tras suspenderlos.

Efectos de los anticonceptivos hormonales combinados sobre otros medicamentos:

Los anticonceptivos hormonales combinados pueden afectar al metabolismo de ciertos fármacos.

Se debe prestar especial atención a la interacción de los anticonceptivos hormonales combinados con lamotrigina. No se recomienda el uso concomitante debido al riesgo de reducción de las concentraciones y de la eficacia de lamotrigina. Se debe evitar iniciar un anticonceptivo hormonal combinado durante la determinación de la concentración de lamotrigina.

En mujeres bajo tratamiento con lamotrigina, es preciso realizar un seguimiento clínico y ajustar la dosis de lamotrigina durante el inicio de los anticonceptivos hormonales combinados y tras suspenderlos.

Otras formas de interacciones:

Análisis de laboratorio

La utilización de esteroides anticonceptivos puede influir sobre los resultados de algunos análisis de laboratorio, entre los que se encuentran parámetros bioquímicos del hígado, el tiroides, la función adrenal y renal, las concentraciones plasmáticas de las proteínas (transportadoras) como, p. ej., la globulina transportadora de corticosteroides y las fracciones de lípidos/lipoproteínas, parámetros del metabolismo de los carbohidratos y parámetros de la coagulación y la fibrinólisis. Los cambios generalmente se mantienen dentro del intervalo normal del laboratorio.

Nota: debe consultarse la información relativa a la prescripción de las medicaciones concomitantes a fin de identificar posibles interacciones.

Dosificación y Grupo Etario:

Grupo etario: Lisvy está previsto para mujeres en edad fértil. Se ha establecido la seguridad y eficacia en mujeres de 18 a 45 años.

Posología:

Lisvy se utiliza en un ciclo de 28 días (4 semanas):

Durante tres semanas consecutivas (21 días), se aplica un parche nuevo por semana y se retira el parche usado. En la semana cuatro no se usa ningún parche. Es de esperar que durante este tiempo aparezca una hemorragia por privación. Una semana después de la retirada del último parche, se inicia un nuevo ciclo de 4 semanas aplicando un nuevo parche (en el mismo día de la semana que antes, el "Día de recambio del parche"), independientemente de si la hemorragia por privación habitual aún persiste o ya se ha detenido.

Vía de Administración: Transdérmica

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

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

3.1.5.9. INBUTOL®

Expediente : 20097407
Radicado : 2015108122
Fecha : 01/03/2016
Interesado : Advance Scientific de Colombia SAS
Fabricante : Yuria-Pharm Ltd

Composición: Cada mL contiene etambutol clorhidrato 100 mg

Forma farmacéutica: Solución para inyección

Indicaciones: El tratamiento de todas las formas y localizaciones de tuberculosis activa, especialmente con procesos agudos recién diagnosticados.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad individual al medicamento, historia del daño del nervio óptico, enfermedades inflamatorias oculares, gota, cataratas, retinopatía diabética, etapa terminal de insuficiencia renal

Precauciones y Advertencias:

Se debe tener cuidado cuando se prescribe en pacientes con deterioro de la función renal.

En pacientes sometidos a hemodiálisis discreta, la dosis debe ser incrementada o administrada intermitente. La terapia con etambutol puede aumentar la concentración de urato de sangre debido a la eliminación renal deteriorada del ácido úrico. En caso de efectos secundarios, la dosis debe ser reducida, y si eso no es posible, se debe administrar de forma intermitente (cada dos días o dos veces por semana). Los síntomas pueden ser reducidos mediante la prescripción de vitaminas del grupo B y expectorantes.

Se debe tener cuidado en pacientes con concentraciones de ácido úrico en sangre elevada.

Antes y durante el tratamiento, la agudeza visual, refracción, campo visual, y la presión intraocular deben ser controlados de forma sistemática, y el fondo de ojo deben ser examinados. En los pacientes con trastornos renales, el seguimiento oftalmológico debe llevarse a cabo diariamente. En caso de que se descubra discapacidad visual, el uso de etambutol debe interrumpirse inmediatamente con el fin de prevenir la atrofia del nervio óptico. En caso de trastornos de la visión, se utiliza hidroxycobalamina o la cianocobalamina. La visión se restablece dentro de unas semanas o incluso meses. En algunos casos, puede haber cambios irreversibles, lo que conduce a la ceguera. El uso de etambutol requiere un control constante de los parámetros de la sangre periférica, el estado funcional del hígado y los riñones.

Reacciones adversas:

Trastornos del SNC: vértigo, dolor de cabeza, debilidad, depresión, conciencia confusa, desorientación, alucinaciones, convulsiones, neuritis periférica - parestesias en las extremidades, entumecimiento, paresia.

Trastornos oculares: neuritis óptica retrobulbar, neuropatía óptica, visión borrosa unilateral o bilateral, baja percepción del color (sobre todo los colores verde y rojo), el desarrollo de escotoma central o periférico, limitado campo de visión. El desarrollo de tales trastornos depende de la duración de la terapia y enfermedades oculares anteriores o existentes.

Trastornos respiratorios: incremento de la tos, aumento de las dificultades en la descarga de esputo y su mayor viscosidad.

Trastornos del sistema digestivo: pérdida de apetito, sabor metálico, náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, anorexia.

Reacciones alérgicas: anafilaxia, erupciones en la piel (incluyendo dermatitis), picazón, síndrome de Stevens-Johnson.

Pruebas de laboratorio: aumento de los niveles de ácido úrico en el suero sanguíneo, aumento de los niveles de transaminasas hepáticas, trombocitopenia, leucopenia, eosinofilia, neutropenia.

Otros efectos secundarios: dolor en las articulaciones, fiebre, exacerbación de la gota, manifestaciones de diátesis de ácido úrico, nefritis intersticial, miocarditis y pericarditis

Interacciones:

El medicamento se prescribe en combinación con otros agentes antituberculosos, así como antibióticos pluripotenciales, fluoroquinolonas, sulfanilamidas y otros medicamentos.

El medicamento demuestra el antagonismo farmacológico con etionamida, espermina, espermidina y magnesio. El etambutol reacciona con fentolamina arterial y puede aumentar la presión arterial. El medicamento aumenta la neurotoxicidad de los aminoglucósidos, asparaginasa, ciprofloxacino y metotrexato.

El etambutol disminuye la eficacia terapéutica de digitoxina, y aumenta la neurotoxicidad de la carbamazepina, imipenem, sales de litio, y la quinina. El etanol intensifica el impacto negativo de etambutol en el órgano ocular, por lo tanto, el paciente debe abstenerse del uso de alcohol durante el tratamiento con el medicamento.

Dosificación y Grupo Etario:

La dosis diaria para adultos óptima de etambutol en el tratamiento de la tuberculosis es de 15-20 mg por kg de peso corporal para el uso diario, o 20-35 mg / kg de peso corporal administrada cada dos días. La dosis diaria máxima de un adulto es 1,0 a 1,6 g en función del peso corporal. El medicamento ha sido recetado a niños de 5 años y más edad, en dosis única diaria de 15 a 20 mg / kg de peso corporal, o dosis intermitentes de hasta 25 mg / kg de peso corporal al día. La dosis diaria máxima para los niños es 1,0 a 1,2 g en función del peso corporal.

La dosis óptima de IV etambutol (Inbutol) para el tratamiento de la tuberculosis en adultos es de 10 ml de solución al 10% por día para uso diario, o 20 ml de solución al 10% por día para uso intermitente (cada dos días).

La duración de la terapia depende de su eficacia y de la respuesta al tratamiento, de 2-4 meses en promedio

Vía de Administración: Intravenosa

Condición de Venta: Uso Institucional

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016000743 generado por concepto emitido mediante Acta No. 25 de 2015, numeral 3.1.5.2., para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica y de la nueva concentración
- 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.

3.1.6. NUEVA CONCENTRACIÓN

3.1.6.1. REVOLADE® TABLETAS 12,5mg

Expediente : 20109060
Radicado : 2016060227
Fecha : 05/05/2016
Interesado : Novartis de Colombia S.A
Fabricante : Glaxo Operations UK Limited

Composición: 15,9 mg de eltrombopag olamina es equivalente a 12,5 mg de eltrombopag

Forma farmacéutica: Tableta Recubierta

Indicaciones:

El eltrombopag está indicado para aumentar el recuento de plaquetas y reducir o prevenir hemorragias en los pacientes con púrpura trombocitopénica inmunitaria (idiopática) (PTI) crónica previamente tratada.

El eltrombopag está indicado para el tratamiento de la trombocitopenia en pacientes con infección crónica por el virus de la hepatitis C (HCV) para:

- Permitir el inicio del tratamiento con interferón.
- Optimizar el tratamiento con interferón.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus excipientes.

Precauciones y Advertencias:

No se ha demostrado la eficacia ni la seguridad del eltrombopag en otros trastornos trombocitopénicos, como la trombocitopenia secundaria a quimioterapia y los síndromes mielodisplásicos (SMD).

Hepatotoxicidad: la administración de eltrombopag puede causar anomalías de laboratorio hepatobiliares, hepatotoxicidad grave y lesión hepática potencialmente mortal.

En los estudios clínicos que se llevaron a cabo en pacientes adultos y pediátricos (de 1 a 17 años) con PTI crónica tratados con eltrombopag se observaron aumentos en los valores séricos de alanina-aminotransferasa (ALT), aspartato-aminotransferasa (AST) y bilirrubina indirecta.

Estas anomalías fueron en su mayoría leves (grado 1-2) y reversibles, y no se acompañaron de síntomas de importancia clínica que indicaran un deterioro de la función hepática. En dos estudios comparativos con placebo en adultos con PTI crónica se notificaron eventos adversos de elevación de la ALT en el 5,7% de los pacientes del grupo del eltrombopag y en el 4,0% de los pacientes del grupo del placebo. En dos estudios comparativos con placebo en pacientes pediátricos (de 1 a 17 años) con PTI crónica se notificaron elevaciones de la ALT ≥ 3 veces el límite superior del intervalo normal ($3 \times \text{LSN}$) en el 4,7% de los pacientes del grupo del eltrombopag y en el 0% de los pacientes del grupo del placebo.

En dos estudios clínicos comparativos en pacientes trombocitopénicos con infección por el HCV se notificaron valores de ALT o AST $\geq 3 \times \text{LSN}$ en el 34% de los pacientes del grupo del eltrombopag y en el 38% del grupo del placebo. La administración de eltrombopag en combinación con peginterferón/ribavirina se asocia a hiperbilirrubinemia indirecta. En total, se notificaron valores de bilirrubina total $\geq 1,5 \times \text{LSN}$ en el 76% de los pacientes del grupo del eltrombopag y en el 50% del grupo del placebo.

Deben medirse las concentraciones séricas de ALT, AST y bilirrubina antes de iniciar el tratamiento con eltrombopag, cada dos semanas durante la fase de ajuste de dosis y mensualmente una vez alcanzada una dosis estable. En presencia de hiperbilirrubinemia, se debe analizar la bilirrubina fraccionada. En caso de anomalías en las pruebas de función hepática, es necesario repetir los análisis en el plazo de tres a cinco días. Si las alteraciones se confirman, se harán pruebas de función hepática de control hasta que los resultados se normalicen, se establezcan o vuelvan a los valores

iniciales. Se debe interrumpir el tratamiento con eltrombopag si aumentan los valores de $ALT \geq 3 \times LSN$ en pacientes con función hepática normal o $\geq 3 \times$ valor inicial (o $>5 \times LSN$, el valor que sea menor) en pacientes con elevación de las transaminasas antes del tratamiento y si el aumento es:

- Progresivo, o
- Persiste durante al menos cuatro semanas, o
- Se acompaña de hiperbilirrubinemia directa, o
- Se acompaña de síntomas clínicos de lesión hepática o de signos de descompensación hepática.

La administración de eltrombopag a pacientes con hepatopatía debe hacerse con precaución. En los pacientes con PTI y disfunción hepática, el tratamiento con el eltrombopag debe comenzar con una dosis más baja.

Descompensación hepática (administración junto con interferón):

Durante el tratamiento con interferón alfa, los pacientes con infección crónica por el HCV y cirrosis corren el riesgo de sufrir descompensación hepática, que en algunos casos puede llegar a ser mortal. En dos estudios clínicos comparativos en pacientes trombocitopénicos con infección por el HCV que recibieron eltrombopag para conseguir el recuento de plaquetas necesario para el tratamiento antiviral, las observaciones toxicológicas indicativas de descompensación hepática fueron más frecuentes en el grupo del eltrombopag (13%) que en el grupo del placebo (7%). El riesgo de descompensación hepática fue mayor en los pacientes con hipoalbuminemia ($< 3,5$ g/l) o una puntuación inicial ≥ 10 en el índice MELD (Model for End-Stage Liver Disease). Los pacientes con estas características deben ser objeto de una vigilancia estrecha para detectar signos y síntomas de descompensación hepática. Consúltense los criterios de suspensión del tratamiento en la información general para la prescripción del interferón. En caso de que se suspenda el tratamiento antiviral por descompensación hepática, deberá suspenderse también el tratamiento con eltrombopag.

Complicaciones trombóticas o tromboembólicas:

Una cifra de plaquetas por encima del intervalo normal supone un riesgo teórico de complicaciones trombóticas o tromboembólicas. En los ensayos clínicos en pacientes con PTI se han observado eventos tromboembólicos con cifras bajas y normales de plaquetas.

En los pacientes con factores de riesgo conocidos de tromboembolia (como el factor V Leiden, la deficiencia de ATIII o el síndrome antifosfolipídico), la administración de eltrombopag debe hacerse con precaución. Se hará un seguimiento estrecho del recuento de plaquetas y, si supera los valores deseados, se valorará la posibilidad de reducir la dosis o suspender el tratamiento con eltrombopag.

En estudios en adultos con PTI se observaron 21 eventos trombóticos o tromboembólicos (ETE) en 17 de 446 pacientes (3,8%). Estos ETE consistieron en: embolia (incluida la embolia pulmonar), trombosis venosa profunda, accidente isquémico transitorio, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular (ACV) isquémico y sospecha de déficit neurológico prolongado y reversible de origen isquémico.

El eltrombopag no debe usarse en pacientes con disfunción hepática (puntuación ≥ 5 en la escala de Child-Pugh) a menos que el beneficio esperado justifique el riesgo identificado de trombosis venosa portal. Cuando el tratamiento se considere oportuno, la administración de eltrombopag a pacientes con disfunción hepática debe hacerse con precaución.

En dos estudios comparativos en pacientes trombocitopénicos con infección por el HCV que recibieron tratamiento con interferón, presentaron ETE 31 de los 955 pacientes (3%) tratados con eltrombopag y 5 de los 484 pacientes (1%) del grupo del placebo. El ETE más frecuente en los dos grupos de tratamiento fue la trombosis venosa portal (1% de los pacientes del grupo del eltrombopag y menos del 1% de los pacientes del grupo del placebo). No se observó una relación temporal específica entre el comienzo del tratamiento y la aparición de los ETE. La mayoría de los ETE se resolvieron y no motivaron la suspensión del tratamiento antiviral.

En un estudio comparativo en pacientes con trombocitopenia y hepatopatía crónica ($n = 288$, población de seguridad) sometidos a procedimientos invasivos programados, el riesgo de trombosis venosa portal aumentó en los pacientes tratados con 75 mg de eltrombopag una vez al día durante 14 días. Presentaron ETE seis de los 143 adultos (4%) con hepatopatía crónica que recibieron eltrombopag (todos en el sistema venoso portal) y dos de los 145 pacientes (1%) del grupo del placebo (uno en el sistema venoso portal y el otro un infarto de miocardio). Cinco pacientes tratados con eltrombopag presentaron un ETE en los 14 días siguientes a la última dosis de eltrombopag y con un recuento de plaquetas $> 200.000/\mu\text{l}$.

El eltrombopag no está indicado para el tratamiento de la trombocitopenia en pacientes con hepatopatía crónica que se estén preparando para un procedimiento invasivo.

Hemorragia después de suspender el tratamiento con eltrombopag:

En la mayoría de los pacientes, el recuento de plaquetas vuelve a los valores iniciales en el plazo de dos semanas desde la suspensión del tratamiento con eltrombopag, lo cual aumenta el riesgo de hemorragia y en algunos casos provoca efectivamente hemorragias. Tras la interrupción del tratamiento con eltrombopag se debe hacer un seguimiento semanal del recuento de plaquetas durante cuatro semanas.

Neoplasias malignas y progresión de neoplasias malignas:

Existe la preocupación teórica de que los agonistas del TPO-R puedan estimular la progresión de neoplasias malignas hematopoyéticas preexistentes, como los SMD. En los ensayos clínicos en adultos con PTI ($n = 493$) o infección por el HCV ($n = 1439$) no

se detectaron diferencias en cuanto a la incidencia de neoplasias malignas en general, y hematológicas en particular, entre los pacientes tratados con placebo y los tratados con eltrombopag. Esto coincide con la información de las investigaciones preclínicas en las que la incubación de líneas celulares de SMD, de diversas leucemias y de tumores sólidos (colon, próstata, ovario y pulmón) con eltrombopag no dio lugar a una proliferación de células malignas.

Cataratas:

En los estudios toxicológicos del eltrombopag en roedores se observaron cataratas. Se recomienda vigilar la posible aparición de cataratas.

En estudios comparativos en pacientes trombocitopénicos con infección por el HCV que recibieron tratamiento con interferón (n = 1439), el 8% de los pacientes del grupo del eltrombopag y el 5% de los del grupo del placebo presentaron cataratas de nueva aparición o empeoramiento de cataratas ya existentes al inicio.

Reacciones adversas:

Datos procedentes de ensayos clínicos:

La eficacia y la seguridad del eltrombopag se han demostrado en dos estudios comparativos con placebo, aleatorizados y con doble enmascaramiento (TRA102537 RAISE y TRA100773B) en adultos con PTI crónica previamente tratada. En el estudio RAISE se distribuyó aleatoriamente a 197 pacientes, en una proporción de 2:1, entre los grupos de tratamiento con eltrombopag (n = 135) y con placebo (n = 62). Los pacientes recibieron el medicamento del estudio durante un máximo de seis meses. En el TRA100773B se aleatorizó a 114 pacientes que recibieron un placebo (n = 38) o eltrombopag (n = 76) durante un máximo de 42 días.

La eficacia y la seguridad del eltrombopag se han demostrado en dos estudios en pacientes pediátricos (de 1 a 17 años) con PTI crónica previamente tratada. El PETIT2 (TRA115450) fue un estudio aleatorizado y comparativo con placebo de dos partes, una con enmascaramiento doble y otra sin enmascaramiento. Los pacientes se distribuyeron aleatoriamente en una proporción de 2:1 y recibieron eltrombopag (n = 63) o un placebo (n = 29) durante 13 semanas en el periodo aleatorizado del estudio. El PETIT (TRA108062) fue un estudio aleatorizado y comparativo con placebo de tres partes, de cohortes escalonadas, sin enmascaramiento y con doble enmascaramiento. Los pacientes se aleatorizaron en una proporción de 2:1 y recibieron eltrombopag (n = 44) o un placebo (n = 21) durante un máximo de siete semanas.

El ENABLE 1 (TPL103922, n = 716) y el ENABLE 2 (TPL108390, n = 805) fueron dos estudios multicéntricos aleatorizados, con doble enmascaramiento y comparativos con placebo en los que se evaluaron la eficacia y la seguridad del eltrombopag en pacientes trombocitopénicos con infección por el HCV que eran por lo demás aptos para empezar el tratamiento antiviral. La población de seguridad de los estudios en pacientes con

infección por el HCV estuvo formada por todos los pacientes aleatorizados que recibieron el fármaco del estudio con doble enmascaramiento durante la segunda parte del ENABLE 1 (n = 449 con eltrombopag y n = 232 con placebo) y el ENABLE 2 (n = 506 con eltrombopag y n = 252 con placebo). Se analizó a los pacientes conforme al tratamiento recibido (población total de seguridad con doble enmascaramiento, n = 955 con eltrombopag y n = 484 con placebo).

La gran mayoría de las reacciones adversas asociadas al eltrombopag fueron de intensidad leve o moderada y aparición rápida, y en raras ocasiones limitaron el tratamiento.

A continuación se citan las reacciones adversas por clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA y por frecuencia. Se emplearon las siguientes categorías de frecuencia:

Muy frecuente	≥ 1 de cada 10 pacientes
Frecuente	≥ 1 de cada 100 pacientes y < 1 de cada 100 pacientes
Infrecuente	≥ 1 de cada 1.000 pacientes y < 1 de cada 100 pacientes
Rara	≥ 1 de cada 10.000 pacientes y < 1 de cada 1000 pacientes

A continuación se presentan las reacciones adversas que se han identificado en pacientes tratados con eltrombopag.

Reacciones adversas identificadas – población de los estudios sobre PTI (adultos)

Infecciones e infestaciones	
Frecuentes	Faringitis, infección urinaria
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	Náuseas, diarrea
Frecuentes	Sequedad de boca, vómitos
Trastornos hepato biliares	
Frecuentes	Aumento de la aspartato-aminotransferasa, aumento de la alanina-aminotransferasa
Infrecuentes	Lesión hepática inducida por el medicamento (farmacógena)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes	Alopecia, exantema
Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo	
Frecuentes	Dolor de espalda, dolor torácico osteomuscular, dolor osteomuscular, mialgia

Reacciones adversas identificadas – población de los estudios sobre ITP - sujetos pediátricos (de 1 a 17 años de edad)

En los estudios pediátricos se observaron además las siguientes reacciones adversas.

Infecciones e infestaciones	
Muy frecuentes	Rinofaringitis, infección de las vías respiratorias altas
Frecuentes	Rinitis
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes	Dolor abdominal, dolor de dientes
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino:	
Frecuentes	Tos, dolor bucofaríngeo, rinorrea
Trastornos generales y reacciones en el lugar de administración	
Frecuentes	Fiebre

Reacciones adversas identificadas – Población de los estudios sobre hepatitis C (eltrombopag en combinación con tratamiento antiviral con interferón)

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Muy frecuentes	Anemia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuentes	Falta de apetito
Trastornos psiquiátricos	
Muy frecuentes	Insomnio
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes	Cefalea
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	
Muy frecuentes	Tos
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	Náuseas, diarrea
Trastornos hepatobiliares	
Frecuentes	Hiperbilirrubinemia
Frecuentes	Lesión hepática farmacológica
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuentes	Prurito, alopecia
Trastornos osteomusculares y del tejido	

conjuntivo	
Muy frecuentes	Mialgia
Trastornos generales y reacciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes	Cansancio, fiebre, escalofríos, astenia, edema periférico, síndrome pseudogripal

Datos posteriores a la aprobación del producto:

Desde la aprobación del eltrombopag se han notificado las reacciones adversas que se recogen a continuación. Abarcan notificaciones espontáneas de casos y eventos adversos graves procedentes de registros, estudios patrocinados por investigadores, estudios de farmacología clínica y estudios exploratorios en indicaciones no autorizadas.

Reacciones adversas procedentes de los datos posteriores a la aprobación del producto:

Trastornos vasculares	
Raras	Microangiopatía trombótica con insuficiencia renal aguda.

Interacciones:

Rosuvastatina: En estudios *in vitro* se ha demostrado que el eltrombopag no es sustrato del polipéptido transportador de aniones orgánicos OATP1B1, pero actúa como inhibidor del mismo. También se ha demostrado en estudios *in vitro* que el eltrombopag es sustrato e inhibidor de la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP). La coadministración de eltrombopag y rosuvastatina en un estudio de interacciones farmacológicas produjo un aumento de la exposición plasmática a la rosuvastatina. Cuando se administra junto con eltrombopag, hay que plantearse la reducción de la dosis de rosuvastatina y vigilar estrechamente al paciente. En ensayos clínicos con eltrombopag se ha recomendado reducir un 50% la dosis de rosuvastatina en caso de tratamiento simultáneo con ambos medicamentos. La coadministración de eltrombopag y otros sustratos del OATP1B1 y la BCRP debe efectuarse con precaución.

Ciclosporina: también se ha demostrado en estudios *in vitro* que el eltrombopag es sustrato e inhibidor de la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP). Con la coadministración de 200 mg y 600 mg de ciclosporina (que también actúa como inhibidor de la BCRP) se observó una disminución de la exposición al eltrombopag, que no revistió importancia clínica. Durante el tratamiento puede ajustarse la dosis del

eltrombopag en función del recuento plaquetario del paciente . Al coadministrar el eltrombopag con la ciclosporina, es necesario supervisar el recuento plaquetario al menos cada semana durante unas 2 a 3 semanas y aumentar posiblemente la dosis de eltrombopag en función de estos recuentos.

Cationes polivalentes (quelación): el eltrombopag forma quelatos con cationes polivalentes como el aluminio, el calcio, el hierro, el magnesio, el selenio y el zinc. Para evitar una reducción significativa de la absorción del eltrombopag, este debe administrarse al menos dos horas antes o cuatro horas después de productos como los antiácidos, los derivados lácteos y los suplementos minerales que contengan cationes polivalentes .

Interacciones con alimentos: la administración de una dosis única de 50 mg de eltrombopag en comprimidos con un desayuno hipercalórico e hiperlipídico estándar que incluía productos lácteos redujo el $AUC_{(0-inf)}$ un 59% (IC del 90%: 54%, 64%) y la $C_{máx}$ un 65% (IC del 90%: 59%, 70%). Los alimentos con bajo contenido de calcio (< 50 mg), como fruta, jamón magro, carne de ternera, jugos de frutas no enriquecidos (sin calcio, magnesio o hierro añadidos), leche de soja no enriquecida y cereales no enriquecidos, no afectaron de forma significativa la exposición plasmática del eltrombopag independientemente del contenido de calorías y grasas .

Lopinavir/ritonavir: la coadministración de eltrombopag con lopinavir/ritonavir (LPV/RTV) puede causar un descenso en la concentración de eltrombopag. En un estudio en 40 voluntarios sanos, la coadministración de una dosis única de 100 mg de eltrombopag con dosis repetidas de LPV/RTV de 400/100 mg dos veces al día dio lugar a una reducción del $AUC_{(0-inf)}$ del 17% (IC del 90%: 6,6%, 26,6%). Por consiguiente, la administración de eltrombopag junto con LPV/RTV debe hacerse con precaución. Al empezar o suspender el tratamiento con lopinavir/ritonavir, es necesario vigilar el recuento de plaquetas al menos una vez por semana durante 2 a 3 semanas para garantizar un control médico adecuado de la dosis de eltrombopag.

Dosificación y Grupo Etario:

El esquema posológico del eltrombopag debe individualizarse en función del recuento de plaquetas del paciente.

El eltrombopag debe administrarse al menos dos horas antes o cuatro horas después de productos como los antiácidos, los derivados lácteos o los suplementos minerales que contengan cationes polivalentes (p. ej. aluminio, calcio, hierro, magnesio, selenio y zinc) .

El eltrombopag puede tomarse con alimentos con un bajo contenido de calcio (< 50 mg) o preferiblemente sin calcio.

Trombocitopenia inmunitaria (idiopática) crónica:

Se debe utilizar la dosis más baja de eltrombopag necesaria para alcanzar y mantener un recuento de plaquetas $\geq 50.000/\mu\text{l}$. La dosis se ajustará en función de la respuesta del recuento de plaquetas. No se debe utilizar el eltrombopag para normalizar el recuento de plaquetas. En los estudios clínicos, la cifra de plaquetas aumentó habitualmente entre una y dos semanas después del comienzo del tratamiento y disminuyó entre una y dos semanas después de su suspensión.

Esquema posológico inicial:

Adultos y pacientes pediátricos de 6 a 17 años:

La dosis inicial recomendada de eltrombopag es de 50 mg una vez al día.

En los pacientes adultos y pediátricos de 6 a 17 años con PTI y de ascendencia asiática oriental (como chinos, japoneses, taiwaneses, coreanos o tailandeses), la dosis inicial de eltrombopag será de 25 mg una vez al día,

Pacientes pediátricos de 1 a 5 años:

La dosis inicial recomendada de eltrombopag es de 25 mg una vez al día.

En los pacientes pediátricos de 1 a 5 años con PTI y de ascendencia asiática oriental (como chinos, japoneses, taiwaneses, coreanos o tailandeses), la dosis inicial de eltrombopag será de 25 mg en días alternos.

Supervisión y ajuste de la dosis:

Adultos y pacientes pediátricos de 1 a 17 años:

Después de empezar el tratamiento con eltrombopag, se debe ajustar la dosis según sea necesario para alcanzar y mantener un recuento de plaquetas $\geq 50.000/\mu\text{l}$, a fin de reducir el riesgo de hemorragia. No se debe sobrepasar la dosis diaria de 75 mg.

Durante el tratamiento con eltrombopag, se deben realizar regularmente pruebas hematológicas y de función hepática y modificar el esquema posológico en función de la cifra de plaquetas según se indica en la Tabla 1. También se debe obtener semanalmente un recuento sanguíneo completo, con cifra de plaquetas y frotis de sangre periférica, hasta que la cifra de plaquetas se estabilice ($\geq 50.000/\mu\text{l}$ durante al menos cuatro semanas). Posteriormente se obtendrá un recuento sanguíneo completo mensual con cifra de plaquetas y frotis de sangre periférica.

Tabla 1. Ajuste de la dosis de eltrombopag en pacientes con PTI

Recuento de plaquetas	Ajuste de la dosis o respuesta
< 50.000/ μl después	Aumentar 25 mg la dosis

de al menos dos semanas de tratamiento	diaria hasta un máximo de 75 mg/día. [#]
$\geq 200.000/\mu\text{l}$ a $\leq 400.000/\mu\text{l}$	Disminuir 25 mg la dosis diaria. Esperar dos semanas para evaluar el efecto de este ajuste de la dosis y de cada ajuste posterior.*
$> 400.000/\mu\text{l}$	Interrumpir el tratamiento con eltrombopag y aumentar la frecuencia de los controles del recuento de plaquetas a dos veces por semana. Una vez que el recuento de plaquetas sea $< 150.000/\mu\text{l}$, reanudar el tratamiento con una dosis diaria más baja.*

- En los pacientes que estén recibiendo 25 mg de eltrombopag en días alternos, aumentar la dosis a 25 mg una vez al día.

* - En los pacientes que estén recibiendo 25 mg de eltrombopag una vez al día, considerar una reducción de la dosis a 12,5 mg una vez al día o bien a 25 mg en días alternos.

Por lo general, la dosis de eltrombopag debe ajustarse mediante incrementos o disminuciones de 25 mg una vez al día. Sin embargo, en algunos pacientes puede ser necesario combinar comprimidos de distintas dosis en días diferentes o reducir la frecuencia de administración.

Después de cada ajuste de la dosis de eltrombopag, se debe controlar el recuento de plaquetas como mínimo una vez por semana durante dos o tres semanas. Hay que esperar al menos dos semanas para observar el efecto del ajuste de la dosis en el recuento de plaquetas del paciente antes de considerar un nuevo aumento de la dosis. En pacientes con cirrosis hepática (disfunción hepática) de cualquier grado, se esperará tres semanas antes de aumentar la dosis.

Suspensión del tratamiento:

Adultos y pacientes pediátricos de 1 a 17 años:

Si después de cuatro semanas de tratamiento con 75 mg de eltrombopag una vez al día el recuento de plaquetas no alcanza un nivel suficiente como para evitar hemorragias de importancia clínica, se debe suspender el tratamiento.

Trombocitopenia asociada a hepatitis C crónica (HCV):

Cuando se administre eltrombopag en combinación con antivirales, se debe consultar los detalles relativos a la administración de estos medicamentos en la correspondiente información general para la prescripción.

Se utilizará la dosis más baja de eltrombopag necesaria para alcanzar y mantener un recuento de plaquetas que permita iniciar y optimizar el tratamiento antiviral. La dosis se ajustará en función de la respuesta del recuento de plaquetas. No se debe utilizar eltrombopag para normalizar el recuento de plaquetas. En los estudios clínicos, la cifra de plaquetas aumenta habitualmente en la primera semana de tratamiento.

Adultos:

Esquema posológico inicial:

La dosis inicial de eltrombopag es de 25 mg una vez al día.

En los pacientes con hepatitis C crónica de ascendencia asiática oriental (como chinos, japoneses, taiwaneses, coreanos o tailandeses), la dosis inicial de eltrombopag será de 25 mg una vez al día.

Supervisión y ajuste de la dosis:

La dosis de eltrombopag debe ajustarse mediante incrementos de 25 mg cada dos semanas según sea necesario para alcanzar el recuento de plaquetas que permita iniciar el tratamiento antiviral. Antes de empezar el tratamiento antiviral, se supervisará el recuento de plaquetas cada semana.

Durante el tratamiento antiviral, se debe ajustar la dosis de eltrombopag según sea necesario para evitar reducir la dosis de peginterferón. También debe vigilarse el recuento de plaquetas semanalmente hasta que se estabilice. Posteriormente se obtendrá un recuento sanguíneo completo mensual con cifra de plaquetas y frotis de sangre periférica.

No se debe sobrepasar la dosis de 100 mg de eltrombopag una vez al día.

Consúltense las instrucciones específicas para la administración de peginterferón alfa o ribavirina en la información general para la prescripción correspondiente.

Tabla 2 Ajuste de la dosis de eltrombopag durante el tratamiento antiviral en pacientes con infección por el HCV

Recuento de plaquetas	Ajuste de la dosis o respuesta
< 50.000/ μ l después de al menos dos semanas de tratamiento	Aumentar 25 mg la dosis diaria hasta un máximo de 100 mg/día.
$\geq$ 200.000/ μ l a $\leq$ 400.000/ μ l	Disminuir 25 mg la dosis diaria. Esperar dos semanas para evaluar el efecto de

	este ajuste de la dosis y de cada ajuste posterior.*
> 400.000/ μ l	Interrumpir el tratamiento con eltrombopag y aumentar la frecuencia de los controles del recuento de plaquetas a dos veces por semana. Una vez que el recuento de plaquetas sea < 150.000/μl, reanudar el tratamiento con una dosis diaria más baja.*

* - En los pacientes que estén recibiendo 25 mg de eltrombopag una vez al día, considerar una reducción de la dosis a 12,5 mg una vez al día o bien a 25 mg en días alternos.

Suspensión del tratamiento:

En los pacientes con infección por el HCV de genotipo 1, 4 o 6 que no alcancen una respuesta virológica en la semana 12, se debe valorar la posibilidad de suspender el tratamiento con eltrombopag independientemente de la decisión de continuar o no el tratamiento con interferón. Si después de 24 semanas de tratamiento sigue siendo detectable el ARN del HCV, se suspenderá el tratamiento con eltrombopag.

La administración de eltrombopag deberá finalizar cuando se suspenda el tratamiento antiviral. También se debe interrumpir el tratamiento con eltrombopag si la respuesta del recuento de plaquetas es excesiva o si aparecen anomalías importantes en las pruebas de función hepática.

Niños:

No se ha demostrado la eficacia ni la seguridad del eltrombopag en niños con infección crónica por el HCV.

Otras poblaciones (todas las indicaciones terapéuticas):

Pacientes de edad avanzada:

Los datos sobre la administración de eltrombopag a pacientes de 65 años de edad o más son escasos. En los estudios clínicos del eltrombopag no se observaron diferencias de importancia clínica en cuanto a la seguridad del fármaco entre los pacientes $\geq$ 65 años y los pacientes más jóvenes. En otros informes clínicos tampoco se han señalado diferencias de respuesta entre los pacientes de edad avanzada y los más jóvenes, aunque no se puede descartar la posibilidad de que algunos pacientes de más edad sean más sensibles al fármaco.

Disfunción renal:

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal. Sin embargo, debido a la escasa experiencia clínica, el tratamiento con eltrombopag debe

administrarse con precaución y con una estrecha supervisión en los pacientes con disfunción renal.

Disfunción hepática:

En los pacientes con PTI y cirrosis hepática (disfunción hepática, puntuación ≥ 5 en la escala de Child-Pugh), el tratamiento con eltrombopag debe administrarse con precaución y con una estrecha supervisión.

Si se considera imprescindible utilizar eltrombopag en pacientes con PTI y disfunción hepática, la dosis inicial será de 25 mg una vez al día. Una vez empezado el tratamiento en los pacientes con disfunción hepática, hay que esperar tres semanas antes de aumentar la dosis de eltrombopag.

La dosis inicial de eltrombopag en los pacientes con hepatitis C crónica y disfunción hepática es de 25 mg una vez al día.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración
- Prospecto Internacional, Referencia No. 2016-PSB/GLC-0800-e s con fecha de distribución el 30 de Marzo de 2016
- Declaración Sucinta Referencia No. 2016-PSB/GLC-0800-e s con fecha de distribución el 30 de Marzo de 2016

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar estudios clínicos adicionales con mayor número de pacientes en el nuevo grupo etario propuesto (1 a 17 años) que permitan determinar mejor la respuesta en cuanto a eficacia y seguridad.

3.1.6.2. FLUIDAR

Expediente : 20108606
Radicado : 2016054840
Fecha : 27/04/2016
Interesado : RB Pharmaceuticals S.A.S.

Fabricante :Italfármaco S.A.

Composición: Cada mL contiene carbocisteína 100 mg

Forma farmacéutica: Solución oral

Indicaciones:

Tratamiento coadyuvante de enfermedades respiratorias que cursen con secreción mucosa excesiva o espesa. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica y enfermedades asociadas (bronquitis, bronquitis crónica, enfisema, atelectasias, bronquiectasias, bronquitis asmática), neumoconiosis, fibrosis quística.

Fluidar 100 mg/ml solución oral está indicado en adultos (≥ 18 años), adolescentes (> 12 años) y niños mayores de 2 años.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

- Úlcera gastroduodenal activa.
- Niños menores de 2 años.

Precauciones y Advertencias:

La carbocisteína favorece la expectoración del moco sin afectar a la tos, elemento fundamental para expulsar las secreciones acumuladas. Por ello, no se recomienda la asociación de carbocisteína con fármacos que inhiben el reflejo de la tos, ya que puede provocar estasis del mucus fluidificado y dificultar la expectoración.

El incremento de la expectoración, que se puede observar durante los primeros días del tratamiento como consecuencia de la fluidificación de las secreciones patológicas, se atenúa progresivamente. Si la sintomatología persiste más de 5 días o empeora, se debe reevaluar la situación clínica.

Advertencias sobre los excipientes:

Este medicamento puede producir reacciones alérgicas porque contiene rojo cochinilla A (E-124). Puede provocar asma, especialmente en pacientes alérgicos al ácido acetil salicílico.

Puede producir reacciones alérgicas (posiblemente retardadas) porque contiene parahidroxibenzoato de metilo sal de sodio (E-219).

Este medicamento contiene 9,255 mmol (213,3 mg) de sodio por 15 ml de solución oral, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio.

Reacciones adversas:

Se han observado los siguientes efectos adversos, que se clasifican por órganos y sistemas y por frecuencias. Las frecuencias se definen como: poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $<1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $<1/1000$) o muy raras ($<1/10.000$).

Trastornos gastrointestinales:

Poco frecuentes: molestias digestivas (gastralgia, náuseas, diarreas) sobre todo a dosis altas, que suelen desaparecer con la reducción de la posología.

Trastornos del tejido de la piel y del tejido subcutáneo:

Raras: reacciones de hipersensibilidad, acompañadas de urticaria.

Muy raras: broncoespasmo, en este caso se recomienda suspender la medicación y consultar al médico.

Interacciones:

No se recomienda la asociación de carbocisteína con fármacos antitusígenos, tales como la codeína, dextrometorfano, dimemorfono o folcodina, ya que la inhibición del reflejo de la tos puede interferir con el aclaramiento mucociliar y en consecuencia con la capacidad para expulsar las secreciones acumuladas, reduciendo la eficacia terapéutica de la carbocisteína.

El efecto favorecedor del aclaramiento mucociliar producido por la carbocisteína no se ve afectado por su administración concomitante con fármacos con acción anticolinérgica, tales como el bromuro de ipratropio, bromuro de tiotropio, agonistas adrenérgicos β_2 (salbutamol, terbutalina, bambuterol, formoterol, salmeterol) o antihistamínicos de primera generación (clorfeniramina, dexclorfeniramina), ya que aunque estos fármacos pueden reducir la producción de secreciones bronquiales, no interaccionan con el mecanismo mucorregulador de la carbocisteína a nivel de las células glandulares del epitelio respiratorio.

Dosificación y Grupo Etario:

La solución se administrará por vial oral, recomendándose la siguiente posología, salvo prescripción médica diferente:

*Adultos y adolescentes mayores de 12 años:

15 ml de solución oral (1.500 mg de carbocisteína) en una única toma, cada 24 horas.

*Población pediátrica:

Niños de 6 a 12 años: 7,5 ml de solución oral (750 mg de carbocisteína) en una única toma, cada 24 horas.

Niños de 2-5 años: 5 ml de solución oral (500 mg de carbocisteína) en una única toma, cada 24 horas.

*Pacientes de edad avanzada:

No se considera necesario el ajuste de la dosis únicamente por razones de edad. Se utilizará la misma dosis que en adultos.

Forma de administración:

El medicamento puede administrarse diluido en agua u otro líquido y preferentemente antes de las comidas.

Se recomienda beber abundante líquido durante el 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
- Inserto diciembre de 2012

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.

3.1.6.3. CORBIS[®]D

Expediente : 20109630
Radicado : 2016066038
Fecha :18/05/2016
Interesado : Laboratorios Siegfried S.A.S.
Fabricante : Roemmers S.A.I.C.F.

Composición: Cada tableta recubierta contiene bisoprolol fumarato 5,00 mg, hidroclorotiazida 12,5 mg

Indicaciones: (Del Documento)

Antihipertensivo.

Tratamiento de la Hipertensión Arterial.

Contraindicaciones: Corbis[®] D está contraindicado en los individuos con antecedentes de hipersensibilidad al Bisoprolol o a bloqueantes de los receptores adrenérgicos β y a la Hidroclorotiazida, otras tiazidas, sulfonamidas, o cualquiera de los excipientes. Insuficiencia cardíaca aguda o durante los episodios de decompensación de una insuficiencia cardíaca que requiere terapia intravenosa con sustancias que aumenten la contractilidad del corazón. Choque cardiogénico (condición cardíaca aguda y grave que produce baja presión sanguínea y falla circulatoria). Bloqueo AV de segundo o tercer grado (alteraciones severas de la conducción atrioventricular sin marcapasos. Síndrome de seno enfermo. Bloqueo sinoatrial. Bradicardia sintomática (ritmo cardíaco lento que causa problemas). Asma bronquial severa. Formas severas de la enfermedad oclusiva arterial periférica o síndrome de Raynaud. Tumores no tratados de la glándula adrenal (feocromocitoma. Acidosis metabólica (aumento de la acidez de la sangre como resultado de una enfermedad severa). Deterioro severo del riñón

(depuración de la creatinina ≤ 30 ml/min). Deterioro severo del hígado. Hipocalcemia refractaria (bajos niveles de potasio en sangre que no responden al tratamiento).

Precauciones y Advertencias:

El tratamiento con Bisoprolol no debe interrumpirse abruptamente a no ser que esté claramente indicado, ya que una interrupción abrupta del Bisoprolol puede provocar un deterioro agudo del estado del paciente, en particular en pacientes con cardiopatía isquémica. Corbis® D debe utilizarse con precaución en pacientes con:

Insuficiencia cardíaca concomitante. Diabetes mellitus con grandes fluctuaciones de los valores de glicemia; síntomas de hipoglicemia (por ejemplo: taquicardia, palpitaciones o sudoración) pueden ser enmascaradas. Ayuno estricto. Bloqueo AV de primer grado. Angina de Prinzmetal. Arteriopatía oclusiva periférica. Puede darse una agravación de los síntomas, especialmente al iniciar el tratamiento. Hipovolemia. Deterioro de la función hepática.

Al igual que otros betabloqueantes, Bisoprolol puede aumentar tanto la sensibilidad a los alérgenos como la gravedad de las reacciones anafilácticas. Esto también se aplica a la terapia de desensibilización. El tratamiento con adrenalina puede no siempre dar el efecto terapéutico esperado. Los pacientes con psoriasis o con antecedentes de psoriasis solo deben recibir betabloqueantes (ej. Bisoprolol) luego de balancear cuidadosamente los beneficios contra los riesgos. Los síntomas de una tirotoxicosis pueden quedar enmascarados por el tratamiento con Bisoprolol. En pacientes con feocromocitoma no se debe administrar Bisoprolol hasta después que se haya hecho un bloqueo de los receptores alfa. En los pacientes sometidos a anestesia general, el bloqueo beta reduce la incidencia de arritmias y de isquemia miocárdica durante la inducción y la intubación, y el período post operatorio. Actualmente se recomienda continuar el bloqueo beta de mantenimiento en el perioperatorio. El anestesista debe ser consciente del bloqueo beta por las posibles interacciones con otros productos medicinales, provocando la aparición de bradiarritmias, atenuación de la taquicardia refleja y la disminución de la capacidad refleja para compensar la pérdida de sangre. Si se piensa que es necesario suspender la terapia betabloqueante antes de la cirugía, se lo debe hacer gradualmente, y completar la suspensión alrededor de 48 horas antes de la anestesia. Aunque los beta bloqueantes cardiosselectivos pueden tener un efecto menor en la función pulmonar que los beta bloqueantes no selectivos, como con todos lo beta bloqueantes, estos deben evitarse en pacientes con enfermedades obstructivas de las vías respiratorias, a menos que existan razones clínicas convincentes para su uso. En el asma bronquial u otras enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, que pueden provocar síntomas, se recomienda un tratamiento broncodilatador concomitante. De vez en cuando puede producirse un aumento de la resistencia de la vía aérea en pacientes con asma, por lo tanto, puede ser necesario aumentar la dosis de beta2-estimulantes.

Puede haber reacciones de fotosensibilidad con los diuréticos tiazídicos. Si aparecen reacciones de fotosensibilidad, se recomienda proteger las áreas expuestas al sol o a la luz UVA artificial. En casos severos tal vez sea necesario interrumpir el tratamiento.

La administración continua a largo plazo de Hidroclorotiazida puede provocar alteraciones hidroelectrolíticas, en particular hipopotasemia e hiponatremia, hipomagnesemia y también hipocloremia, e hipercalcemia. La hipopotasemia facilita la aparición de arritmias graves, sobre todo “torsade de pointes”, que puede ser mortal. Durante la terapia a largo plazo con Corbis® D, se recomienda el monitoreo de los electrolitos séricos (especialmente potasio, sodio, calcio), de los niveles de creatinina y úrea, de los lípidos séricos (colesterol y triglicéridos), del ácido úrico y de la glicemia.

Los pacientes con hiperuricemia pueden tener aumentado el riesgo de ataques de gota. La alcalosis metabólica puede empeorar debido a la perturbación de fluido y de la hemostasia electrolítica. En pacientes con colelitiasis se han comunicado casos de colecistitis aguda.

La Hidroclorotiazida, una sulfonamida, puede provocar una reacción idiosincrásica, dando lugar a una miopía aguda transitoria y glaucoma agudo de ángulo cerrado. Los síntomas consisten en la aparición aguda de una disminución de la agudeza visual o dolor ocular, y habitualmente aparecen en cuestión de horas a semanas de la iniciación de la medicación. El glaucoma agudo de ángulo cerrado sin tratamiento puede llevar a la pérdida permanente de la visión. El tratamiento primario es suspender la Hidroclorotiazida tan rápidamente como sea posible. Puede haber que considerar un tratamiento médico o quirúrgico oportuno si la presión intraocular se mantiene fuera de control. Los factores de riesgo para el desarrollo de glaucoma agudo de ángulo cerrado pueden incluir antecedentes de alergia a sulfonamidas o a la penicilina.

Efectos sobre la capacidad de conducir y operar maquinaria. En general Corbis® D no influye, o tiene una influencia despreciable sobre la capacidad de conducir vehículos y operar maquinaria. Sin embargo, dependiendo de la respuesta individual de los pacientes al tratamiento, puede deteriorarse la capacidad de conducir un vehículo u operar maquinaria. Esto debe considerarse particularmente al inicio del tratamiento, al cambiar de medicación, o en conjunto con alcohol.

Reacciones adversas:

Corbis® D es usualmente bien tolerado en la mayoría de los pacientes y los efectos adversos descriptos han sido en su mayoría leves y transitorios. Se informaron casos esporádicos de broncoespasmo.

A continuación se presentan los efectos adversos descriptos para cada fármaco por separado.

Bisoprolol: Las reacciones adversas informadas son generalmente atribuibles a su acción farmacológica e incluyen: Lasitud, fatiga, mareos, cefalea leve, mialgias o artralgias, sudoración, empeoramiento de la claudicación intermitente o de la enfermedad de Raynaud, parestesia y frío en las extremidades, broncoespasmo, tos y edema.

Ocasionalmente pueden observarse, reacciones gastrointestinales, como náuseas, vómitos o diarrea. Se describió disminución marcada de la presión arterial o de la frecuencia cardíaca, trastornos de la conducción AV, rash cutáneo o sequedad bucal u ocular, disminución de la libido / impotencia y trastornos del sueño.

Ocasionalmente se han observado aumentos de la TGO y la TGP, estos aumentos la mayoría de las veces fueron atribuidos a trastornos subyacentes o se resolvieron durante la continuación del tratamiento. Otros cambios de laboratorio incluyeron:

Pequeños aumentos de la uricemia, la creatininemia, la uremia, la kalemia, la glucemia y la fosfatemia y disminución de los leucocitos y las plaquetas.

Estos cambios en general carecieron de importancia clínica y no motivaron la interrupción del tratamiento.

Hidroclorotiazida: Los siguientes efectos adversos se han descrito con dosis diarias de 25 mg o superiores: Debilidad. Ictericia colestática intrahepática, pancreatitis, sialadenitis, gastritis, dolor abdominal, anorexia. Anemia aplásica, agranulocitosis, leucopenia, anemia hemolítica, trombocitopenia. Púrpura, fotosensibilidad, urticaria, vasculitis, fiebre, distrés respiratorio incluyendo neumonitis y edema pulmonar, reacciones anafilácticas. Espasmos musculares. Inquietud, parestesias, vértigo. Eritema polimorfo, síndrome de Stevens-Johnson, dermatitis exfoliativa, alopecia.

Insuficiencia o disfunción renal, nefritis intersticial. Visión borrosa transitoria.

Hiperuricemia o incluso la precipitación de una crisis aguda de gota en pacientes predispuestos, hiperglucemia, hipermagnesuria e hipomagnesemia, hipocalciuria, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia.

Interacciones:

El Bisoprolol puede potenciar los efectos de otros antihipertensivos administrados concomitantemente. El tratamiento simultáneo con reserpina, guanetidina, alfa-metildopa y clonidina puede causar una disminución exagerada de la actividad simpática y de la frecuencia cardíaca. En los tratamientos coincidentes con clonidina, si fuera necesario interrumpir la clonidina se recomienda discontinuar previamente Corbis D, con varios días de anticipación.

El Bisoprolol debe ser administrado con precaución a pacientes en tratamiento con drogas con acción depresora sobre el miocardio o inhibidores de la conducción AV, como los antagonistas del calcio del tipo del verapamilo y el diltiazem, o antiarrítmicos de la clase I como la disopiramida.

Se recomienda no administrar antagonistas del calcio o antiarrítmicos por vía intravenosa durante el tratamiento con Bisoprolol.

El uso concomitante de rifampicina puede reducir la vida media de eliminación del Bisoprolol, aunque normalmente no se requiere un aumento de la dosis.

Los estudios farmacocinéticos no han demostrado interacciones clínicamente significativas con otros medicamentos, incluyendo los diuréticos tiazídicos, la digoxina y la cimetidina. El Bisoprolol no modificó el tiempo de protrombina en pacientes en tratamiento con warfarina. En caso de requerirse anestesia, debe informarse al

anestesista que el paciente se encuentra en tratamiento con Bisoprolol. En caso de cardiopatía isquémica severa debe evaluarse la conveniencia de continuar el tratamiento. Se debe tener especial precaución con el uso de agentes depresores de la función ventricular como ciclopropano y tricloroetileno.

El Bisoprolol puede potenciar el riesgo de reacción anafiláctica a diversos alérgenos en individuos predispuestos.

La Hidroclorotiazida puede interactuar con drogas antidiabéticas (agentes orales e insulina) pudiendo requerir reajuste de dosis. La administración concomitante de resinas de intercambio aniónico (colestiramina y colestipol) reduce la absorción de la Hidroclorotiazida. Los corticoides y la ACTH pueden potenciar su efecto kaliurético. La administración de antiinflamatorios no esteroides puede disminuir el efecto diurético, natriurético y antihipertensivo de los diuréticos tiazídicos. El litio, debido a la disminución del clearance renal, puede incrementar el riesgo de toxicidad. El uso de alcohol, barbituratos o narcóticos pueden potenciar la hipotensión ortostática.

Dosificación y Grupo Etario:

Adultos:

Hipertensión arterial: Tratamiento inicial: 1/2 comprimido de Corbis D (Bisoprolol fumarato 2,5 mg/Hidroclorotiazida 6,25 mg) una vez al día.

Se sugiere considerar el incremento de la dosis según respuesta clínica a intervalos de 14 días hasta alcanzar la dosis máxima recomendada de Bisoprolol, en asociación con Hidroclorotiazida, de 20 mg en una sola toma. Es decir 4 comprimidos de Bisoprolol fumarato 5 mg / Hidroclorotiazida 12,5 mg.

Suspensión del tratamiento: Deberá ser gradual, en un período aproximado de 2 semanas, y bajo estricto control médico.

Ancianos:

Normalmente no se requiere ajuste de la dosis. Debido a que en algunos pacientes se puede observar una mayor sensibilidad a la acción de los betabloqueantes se recomienda utilizar dosis mínimas al inicio.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

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

3.1.9. MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN

A) PRODUCTOS BIOLÓGICOS / BIOTECNOLÓGICOS

3.1.9.1. ADCETRIS

Expediente : 20058697
Radicado : 2015166262 / 2016067521
Fecha : 20/05/2016
Interesado : Takeda S.A.S.

Composición: Cada vial contiene 50mg de Brentuximab Vedotina

Forma farmacéutica: Polvo para concentrado para solución para perfusión

Indicaciones: Tratamiento de pacientes adultos con linfoma de hodgkin recurrente o refractario a trasplante autólogo o después de la falla de al menos dos regímenes terapéuticos en pacientes que no son candidatos a trasplante autólogo.

- tratamiento de pacientes adultos con linfoma anaplásico de células grandes (LACG) sistémico recurrente o refractario después de la falla de al menos un régimen terapéutico.

Contraindicaciones: Está contraindicado su uso en combinación con bleomicina debido a que puede causar toxicidad pulmonar.

Precauciones:

- Aparición o empeoramiento de signos neurológicos, cognitivos o de comportamiento pueden sugerir leuco encefalopatía multifocal (LMP).
- Debe vigilarse atentamente a los pacientes durante el tratamiento en busca de posibles infecciones graves y oportunistas
- Se han notificado reacciones relacionadas con la infusión (RRP) inmediatas y retardadas, Así como anafilaxia, si ocurre la perfusión debe interrumpirse e instaurar el manejo médico adecuado.
- Síndrome de lisis tumoral.
- Neuropatía periférica
- Neutropenia
- Stevens-johnson síndrome

- Adcetris puede causar dano al feto al ser administrado en pacientes en embarazo.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016004921, emitido mediante Acta 05 de 2016 numeral 3.1.9.2 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de posología.
- Modificación de Contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Inserto versión CCDS 5.0
- Información Para Prescribir versión CCDS 5.0

Nuevas contraindicaciones:

El uso combinado de bleomicina y Adcetris® por toxicidad pulmonar.

Advertencias y Precauciones:

Aparición o empeoramiento de signos neurológicos, cognitivos o de comportamiento pueden sugerir leuco encefalopatía multifocal (LMP)

Casos de toxicidad pulmonar, incluyendo neumonitis, enfermedad pulmonar intersticial, y síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), algunos con desenlace fatal, han sido reportados en pacientes que reciben Adcetris®. Aunque una asociación causal con no se ha establecido, el riesgo de toxicidad pulmonar no se puede descartar.

Debe vigilarse atentamente a los pacientes durante el tratamiento en busca de posibles infecciones graves y oportunistas

Se han notificado reacciones relacionadas con la infusión (RRP) inmediatas y retardadas, así como anafilaxia, si ocurre la perfusión debe interrumpirse e instaurar el manejo médico adecuado.

Neuropatía periférica tanto sensorial como motora

Pueden aparecer anemia de grado 3 o 4, trombocitopenia y neutropenia de grado 3 ó 4 prolongada (≥ 1 semana)

Síndrome de lisis tumoral

Síndrome Stevens-Johnson y Necrolisis tóxica epidérmica

Complicaciones gastrointestinales tales como obstrucción intestinal, íleo, enterocolitis, colitis neutropénica, erosión, úlcera, perforación y hemorragia, algunas con desenlaces fatales, han sido reportadas en pacientes tratados con Adcetris.

Hepatotoxicidad: Se han reportado elevaciones en la alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST). La función hepática debe monitorizarse de forma rutinaria

Adcetris puede causar daño al feto al ser administrado en pacientes en embarazo.

Nueva posología:

La dosis recomendada es de 1,8 mg/kg, administrados en perfusión intravenosa a lo largo de 30 minutos cada 3 semanas.

La dosis inicial recomendada en pacientes con insuficiencia renal grave es de 1,2 mg/kg administrados en perfusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas. Los pacientes con insuficiencia renal deben ser estrechamente monitoreados en caso de eventos adversos.

La dosis inicial recomendada en pacientes con insuficiencia hepática es de 1,2 mg/kg administrados en perfusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas. Los pacientes con insuficiencia hepática deben ser estrechamente monitoreados en caso de eventos adversos.

No se debe administrar en inyección intravenosa rápida o en bolo.

Si el paciente pesa más de 100 kg, la dosis debe calcularse basándose en un peso de 100 kg.

Debe continuarse el tratamiento hasta que se produzca una progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada como respuesta al requerimiento emitido en el Acta No. 05 de 2016, numeral 3.1.9.2 la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- **Inserto versión CCDS 5.0 allegado con radicado 2016067521 de 20/05/2016**
- **Información Para Prescribir versión CCDS 5.0 allegado con radicado 2016067521 de 20/05/2016**

- **Modificación de Dosificación**
- **Modificación de Contraindicaciones, precauciones y advertencias**

Las cuales figurarán en adelante:

Dosificación:

LH y LACG

La dosis recomendada es de 1,8 mg/Kg, administrados en perfusión intravenosa a lo largo de 30 minutos cada 3 semanas.

La dosis inicial recomendada en pacientes con insuficiencia renal grave es de 1,2 mg/Kg administrados en perfusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas. Los pacientes con insuficiencia renal deben ser estrechamente monitoreados en caso de eventos adversos.

La dosis inicial recomendada en pacientes con insuficiencia hepática es de 1,2 mg/Kg administrados en perfusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas. Los pacientes con insuficiencia hepática deben ser estrechamente monitoreados en caso de eventos adversos.

No se debe administrar en inyección intravenosa rápida o en bolo.

Si el paciente pesa más de 100 Kg, la dosis debe calcularse basándose en un peso de 100 Kg.

Debe continuarse el tratamiento hasta que se produzca una progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable.

Contraindicaciones:

El uso combinado de bleomicina y Adcetris® por toxicidad pulmonar.

Advertencias y Precauciones:

Aparición o empeoramiento de signos neurológicos, cognitivos o de comportamiento pueden sugerir leuco encefalopatía multifocal (LMP)

Casos de toxicidad pulmonar, incluyendo neumonitis, enfermedad pulmonar intersticial, y síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), algunos con desenlace fatal, han sido reportados en pacientes que reciben Adcetris®. Aunque una asociación causal con no se ha establecido, el riesgo de toxicidad pulmonar no se puede descartar.

Debe vigilarse atentamente a los pacientes durante el tratamiento en busca de posibles infecciones graves y oportunistas.

Se han notificado reacciones relacionadas con la infusión (RRP) inmediatas y retardadas, así como anafilaxia, si ocurre la perfusión debe interrumpirse e instaurar el manejo médico adecuado.

Neuropatía periférica tanto sensorial como motora

Pueden aparecer anemia de grado 3 o 4, trombocitopenia y neutropenia de grado 3 ó 4 prolongada (≥ 1 semana)

Síndrome de lisis tumoral

Síndrome Stevens-Johnson y Necrosis tóxica epidérmica

Complicaciones gastrointestinales tales como obstrucción intestinal, íleo, enterocolitis, colitis neutropénica, erosión, úlcera, perforación y hemorragia, algunas con desenlaces fatales, han sido reportadas en pacientes tratados con Adcetris.

Hepatotoxicidad: Se han reportado elevaciones en la alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST). La función hepática debe monitorizarse de forma rutinaria.

Adcetris puede causar daño al feto al ser administrado en pacientes en embarazo.

3.1.9.2. BENLYSTA 120 mg BENLYSTA 400 mg

Expediente : 20048122 / 20016631
 Radicado : 2016062509 / 2016062510
 Fecha : 11/05/2016
 Interesado : Glaxosmithkline Colombia S.A

Composición:

Cada vial contiene 120 mg de belimumab
 Cada vial contiene 400 mg de belimumab

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado concentrado para reconstituir a solución para infusión

Indicaciones: Indicado como terapia complementaria en pacientes adultos con lupus eritematoso sistémico (les) con autoanticuerpos positivos, con un alto grado de actividad de la enfermedad (por ejemplo, anticuerpos antidna de doble cadena positivos y bajo complemento), a pesar del tratamiento estándar y que no presenten nefritis activa severa o lupus activo severo del sistema nervioso central.

Contraindicaciones: Benlysta está contraindicado en pacientes que han demostrado anafilaxia a benlysta.

Precauciones y advertencias: uso concomitante con tratamientos dirigidos a las células b y ciclofosfamida. No se ha estudiado benlysta en combinación con tratamientos dirigidos a las células b o con ciclofosfamida intravenosa. Se debe tener precaución si se coadministra benlysta con otros tratamientos dirigidos a las células b o con ciclofosfamida.

Hipersensibilidad y reacciones a la infusión

La administración de benlysta puede ocasionar reacciones de hipersensibilidad y a la infusión que pueden ser graves, y pueden ser fatales. En caso de que se presente una reacción grave, debe interrumpirse la administración de benlysta y administrarse un tratamiento médico apropiado. Los pacientes con historia de múltiples alergias a medicamentos o hipersensibilidad significativa pueden estar en mayor riesgo.

Puede administrarse premedicación con un antihistamínico oral, con o sin un antipirético, antes de la infusión de benlysta. Hay insuficiente evidencia para determinar si la premedicación disminuye la frecuencia o gravedad de las reacciones a la infusión. En estudios clínicos, las reacciones serias de hipersensibilidad y a la infusión afectaron a menos de 1% de los pacientes, e incluyeron reacción anafiláctica, bradicardia, hipotensión, angioedema y disnea. Las reacciones a la infusión ocurrieron con mayor frecuencia en los dos primeros días de infusión y tendieron a disminuir con las infusiones subsiguientes. Por lo tanto, se debe monitorear a los pacientes durante y por un periodo apropiado después de la administración de benlysta. Los pacientes tratados con benlysta deben ser prevenidos de los riesgos potenciales, los signos y síntomas de tales reacciones, y de la importancia de buscar inmediatamente atención médica.

Riesgo de infecciones

Como con otros agentes inmunomoduladores, el mecanismo de acción de benlysta puede aumentar el riesgo potencial de desarrollar infecciones. Los pacientes que desarrollen una infección al estar bajo tratamiento con benlysta, deben ser monitoreados estrechamente. Los médicos deben tener precaución al considerar el uso de benlysta en pacientes con infecciones crónicas. Los pacientes que estén recibiendo

cualquier tratamiento para una infección crónica no deben iniciar tratamiento con benlysta.

Riesgo de malignidades

Como con otros agentes inmunomoduladores, el mecanismo de acción de benlysta puede aumentar el riesgo potencial de desarrollar malignidades. En estudios clínicos, no se observó diferencia alguna en la tasa de malignidades entre los grupos tratados con benlysta y los grupos tratados con placebo.

Inmunización

No se deben administrar vacunas con microorganismos vivos 30 días antes, o de manera concurrente con benlysta, ya que no se ha establecido su seguridad clínica. No hay datos disponibles acerca de la transmisión secundaria de infección de personas que reciben vacunas con microorganismos vivos a pacientes que están recibiendo benlysta. Debido a su mecanismo de acción, benlysta puede interferir con la respuesta a las inmunizaciones. Se desconoce la eficacia de la vacunación concurrente en pacientes que están recibiendo benlysta. Existen datos limitados que sugieren que benlysta no afecta significativamente la capacidad de mantener una respuesta inmune protectora a las inmunizaciones recibidas antes de la administración de benlysta.

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 precauciones y advertencias.
- Inserto versión GDS13/IP11 de 7 de Marzo de 2016
- Información para prescribir versión GDS13/IP11 de 7 de Marzo de 2016.

Nueva posología:

Dosis y administración

Debe considerarse la discontinuación del tratamiento con Benlysta si no hay mejoría en el control de la enfermedad después de 6 meses de tratamiento.

Benlysta se administra por vía intravenosa mediante infusión, y debe reconstituirse y diluirse antes de la administración.

Benlysta debe ser administrado por un profesional entrenado en el tratamiento de reacciones de hipersensibilidad incluyendo la anafilaxia.

Benlysta debe administrarse en infusión durante un periodo de 1 hora.

Benlysta no debe administrarse como push o bolo intravenoso.

La velocidad de infusión puede disminuirse o interrumpirse si el paciente desarrolla una reacción a la infusión. La infusión debe suspenderse inmediatamente si el paciente experimenta una reacción adversa potencialmente mortal.

Se debe monitorear a los pacientes durante y por un periodo apropiado después de la administración de Benlysta.

Premedicación en pacientes con alergias

Puede administrarse premedicación con un antihistamínico oral, con o sin un antipirético, antes de la infusión de Benlysta.

Adultos

El régimen de dosificación recomendado es de 10 mg/kg los Días 0, 14 y 28, y posteriormente en intervalos de 4 semanas.

Niños

Benlysta no ha sido estudiado en pacientes menores de 18 años de edad. No existen datos acerca de la seguridad y eficacia de Benlysta en este grupo de edad.

Pacientes de edad avanzada

Aunque los datos son limitados, no se recomienda ajustar la dosis.

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios formales de Benlysta en pacientes con insuficiencia renal.

Benlysta ha sido estudiado en un número limitado de pacientes con SLE con insuficiencia renal. No se requiere ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios formales de Benlysta en pacientes con insuficiencia hepática. Sin embargo, no es probable que los pacientes con insuficiencia hepática requieran modificaciones de la dosis.

Nuevas precauciones y advertencias:

Uso concomitante con tratamientos dirigidos a las células b y ciclofosfamida

No se ha estudiado benlysta en combinación con tratamientos dirigidos a las células b o con ciclofosfamida intravenosa. Se debe tener precaución si se coadministra benlysta con otros tratamientos dirigidos a las células b o con ciclofosfamida.

Hipersensibilidad y reacciones a la infusión

La administración de benlysta puede ocasionar reacciones de hipersensibilidad y a la infusión que pueden ser graves, y pueden ser fatales. En caso de que se presente una reacción grave, debe interrumpirse la administración de benlysta y administrarse un tratamiento médico apropiado. Los pacientes con historia de múltiples alergias a medicamentos o hipersensibilidad significativa pueden estar en mayor riesgo (véase reacciones adversas).

Puede administrarse premedicación con un antihistamínico oral, con o sin un antipirético, antes de la infusión de benlysta. Hay insuficiente evidencia para determinar si la premedicación disminuye la frecuencia o gravedad de las reacciones a la infusión. En estudios clínicos, las reacciones serias de hipersensibilidad y a la infusión afectaron a menos de 1% de los pacientes, e incluyeron reacción anafiláctica, bradicardia, hipotensión, angioedema y disnea. Las reacciones a la infusión ocurrieron con mayor frecuencia en los dos primeros días de infusión y tendieron a disminuir con las infusiones subsiguientes. Por lo tanto, se debe monitorear a los pacientes durante y por un periodo apropiado después de la administración de benlysta. Los pacientes tratados con benlysta deben ser prevenidos de los riesgos potenciales, los signos y síntomas de tales reacciones, y de la importancia de buscar inmediatamente atención médica. Se han observado e incluido reacciones y síntomas no agudos de hipersensibilidad retardada tales como exantema, náusea, fatiga, mialgia, cefalea, y edema facial.

Riesgo de infecciones

Como con otros agentes inmunomoduladores, el mecanismo de acción de benlysta puede aumentar el riesgo de desarrollar infecciones. Se han reportado infecciones graves, incluyendo casos fatales, en pacientes con SLE recibiendo terapia inmunosupresora, incluyendo benlysta. Los pacientes que desarrollen una infección al estar bajo tratamiento con benlysta, deben ser monitoreados estrechamente, y debe considerarse la suspensión del inmunosupresor. Los médicos deben tener precaución al considerar el uso de benlysta en pacientes con infecciones crónicas.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML por sus siglas en inglés)

La leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML) resultante en deficiencias neurológicas, incluyendo casos fatales, ha sido reportada en pacientes con SLE que han recibido terapia inmunosupresora, incluyendo benlysta. El diagnóstico de PML

debe ser considerado en cualquier paciente con aparición nueva de signos o síntomas de deterioro neurológico. El paciente debe remitirse a un neurólogo o al especialista apropiado para su evaluación y si se confirma el diagnóstico de leucoencefalopatía multifocal progresiva, debe considerarse el suspender la terapia inmunosupresora, incluyendo benlysta.

Por esta razón, el médico debe informar al paciente que la pml es una condición cerebral seria que amenaza la vida y que la posibilidad de adquirir pml puede ser mayor si el paciente es tratado con medicamentos que debiliten su sistema inmune incluyendo belimumab. El médico debe recomendar al paciente que le informe inmediatamente si tiene pérdida de memoria, dificultad para pensar, hablar y/o caminar, pérdida de visión o problemas similares

Riesgo de malignidades

Como con otros agentes inmunomoduladores, el mecanismo de acción de benlysta puede aumentar el riesgo potencial de desarrollar malignidades. En estudios clínicos, no se observó diferencia alguna en la tasa de malignidades entre los grupos tratados con benlysta y los grupos tratados con placebo.

Inmunización

No se deben administrar vacunas con microorganismos vivos 30 días antes, o de manera concurrente con benlysta, ya que no se ha establecido su seguridad clínica. No hay datos disponibles acerca de la transmisión secundaria de infección de personas que reciben vacunas con microorganismos vivos a pacientes que están recibiendo benlysta.

Debido a su mecanismo de acción, benlysta puede interferir con la respuesta a las inmunizaciones.

Sin embargo, en un estudio para evaluar la respuesta a una vacuna 23 valente pneumococcica, las respuestas globales inmunológicas a los diferentes serotipos fueron similares en pacientes con SLE recibiendo belimumab comparado con aquellos no recibiendo tratamiento en el momento de la vacunación.

Existen datos limitados que sugieren que benlysta no afecta significativamente la capacidad de mantener una respuesta inmune protectora a las inmunizaciones recibidas antes de la administración de benlysta.

Embarazo y lactancia

Fertilidad

No existen datos acerca de los efectos de Benlysta en la fertilidad humana. En estudios realizados en animales, no se han evaluado los efectos en la fertilidad masculina y femenina.

Embarazo

Existen datos limitados acerca del uso de Benlysta en mujeres embarazadas. No se han realizado estudios formales. Los anticuerpos Inmunoglobulina G (IgG), incluyendo belimumab, pueden atravesar la placenta. Benlysta debe utilizarse durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Si se quiere garantizar la prevención del embarazo, las mujeres en edad reproductiva deben utilizar métodos anticonceptivos adecuados mientras se utiliza Benlysta y por lo menos cuatro meses después del último tratamiento con Benlysta.

Los estudios realizados en animales no indicaron efectos perjudiciales directos o indirectos respecto a toxicidad materna, embarazo o desarrollo embrionario. Los hallazgos relacionados con el tratamiento se limitaron a reducciones reversibles en el recuento de células B en monos lactantes. Se debe monitorear una disminución de células B en los lactantes de madres tratadas y dependiendo de los resultados, considerar el retrasar la vacunación con virus vivos. La reducción de células B en lactantes puede también interferir con la respuesta a las inmunizaciones.

Lactancia

No se ha establecido la seguridad de Benlysta durante la lactancia. No existen datos acerca de la excreción de belimumab en la leche humana, o de la absorción sistémica de belimumab después de la ingestión. Aunque, belimumab se excretó en la leche de monos macacos, la literatura publicada sugiere que el consumo de leche materna en neonatos humanos y lactantes no resulta en absorción clínicamente significativa de anticuerpos IgG maternos hacia la circulación.

Se recomienda tomar una decisión acerca del tratamiento con Benlysta en madres en lactancia, tomando en cuenta la importancia de la lactancia para el lactante y la importancia del fármaco para la madre, y cualquier potencial efecto adverso por belimumab para el lactante o por la condición materna subyacente.

Reacciones adversas

Se ha evaluado la seguridad de Benlysta en pacientes con SLE en tres estudios controlados con placebo y administración intravenosa, y un estudio controlado con placebo y administración subcutánea.

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a Benlysta (10 mg/kg por vía

intravenosa durante un periodo de 1 hora los días 0, 14, 28, y luego cada 28 días durante 52 semanas) en 674 pacientes con SLE, incluyendo 472 expuestos hasta por 52 semanas y 556 pacientes expuestos a 200 mg de belimumab subcutáneo una vez a la semana durante 52 semanas. La información de seguridad presentada incluye datos posteriores a la semana 52 de algunos pacientes. También se incluye información de los reportes postmercado.

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a Benlysta en 674 pacientes con SLE, incluyendo 472 expuestos hasta por 52 semanas. Los pacientes recibieron 10 mg/kg de Benlysta por vía intravenosa durante un periodo de 1 hora los Días 0, 14, 28, y luego cada 28 días durante 52 semanas.

La mayoría de los pacientes también recibieron uno o más de los siguientes tratamientos concomitantes para el SLE: corticoesteroides, agentes inmunomoduladores, anti-maláricos, antiinflamatorios no esteroideos. Las reacciones adversas están listadas abajo por clase de sistema orgánico corporal MedDRA y por frecuencia. Las categorías de frecuencia utilizadas son:

Muy común	≥ 1 en 10
Común	≥ 1 en 100 y < 1 en 10
No común	≥ 1 en 1,000 y < 1 en 100

SOC según el MedDRA	Muy común:	Común:	No común:
Infecciones e	Infecciones		
Trastornos del sistema inmune		Reacción de hipersensibilidad *	Reacción anafiláctica Angioedema
Trastornos de piel y el tejido subcutáneo			Exantema Urticaria
Trastornos generales y en el sitio de administración		Pirexia Reacciones sistémicas relacionadas con la Infusión *	

* “Reacción de hipersensibilidad” considera un grupo de términos, incluyendo anafilaxia, que se puede manifestar como diferentes síntomas incluyendo hipotensión, angioedema, urticaria o exantema, prurito, y disnea. “Reacción relacionada con la Infusión” considera un grupo de términos y puede manifestarse con diferentes síntomas incluyendo bradicardia, mialgia, cefalea, exantema, urticaria, fiebre, hipotensión,

hipertensión, mareo, y artralgia. Debido a la similitud de signos y síntomas, no es posible distinguir entre reacciones de hipersensibilidad y reacciones relacionadas con la infusión en todos los casos.

Reacciones de hipersensibilidad: En 0.4% de los pacientes se reportaron reacciones de hipersensibilidad clínicamente significativas con Benlysta, las cuales requirieron la suspensión permanente del tratamiento. Estas reacciones generalmente se observaron el día de la infusión, y pacientes con una historia de múltiples alergias a medicamentos o reacciones de hipersensibilidad significativas pueden estar en un mayor riesgo. Después de la infusión de tratamiento apropiado, se han observado retrasos de varias horas en la presentación de reacciones de hipersensibilidad agudas, e incluso recurrencia de reacciones clínicamente significativas después de una resolución inicial de síntomas. Se han observado e incluido reacciones y síntomas no agudos de hipersensibilidad retardada tales como exantema, náusea, fatiga, mialgia, cefalea, y edema facial.

Infecciones: En estudios clínicos, la incidencia global de infecciones fué de 70% en el grupo recibiendo belimumab y 67% en el grupo recibiendo placebo. Infecciones que ocurrieron en al menos 3% de los pacientes recibiendo belimumab y al menos 1% mas frecuentemente que los pacientes recibiendo placebo, fueron nasofaringitis, bronquitis, faringitis, cistitis, y gastroenteritis viral. Infecciones serias ocurrieron en 5% de los pacientes recibiendo tanto belimumab o placebo; infecciones oportunistas graves significaron <1% y 0% de ellas, respectivamente.. Algunas infecciones fueron graves o fatales.

Sobredosis

Hay experiencia clínica limitada con la sobredosis de Benlysta.

Se han administrado dos dosis de hasta 20 mg/kg por infusión intravenosa con 21 días de diferencia en humanos, sin observarse un incremento en la incidencia o severidad de las reacciones adversas, en comparación con dosis de 1, 4, o 10 mg/kg. Las reacciones adversas reportadas en asociación con casos de sobredosificación han sido consistentes con aquellas esperadas para belimumab.

Propiedades Farmacológicas

Farmacodinámica

Mecanismo de acción

El Estimulador de Linfocitos B (BLyS, también llamado BAFF y TNFSF13), un miembro de la familia de ligandos del factor de necrosis tumoral (TNF), que inhibe la apoptosis de

células B y estimula la diferenciación de células B a células plasmáticas productoras de inmunoglobulinas. BLyS se sobre expresa en pacientes con SLE, provocando niveles plasmáticos elevados de BLyS. Existe una fuerte asociación entre la actividad del SLE (evaluada mediante el Índice de Actividad de la Enfermedad Lupus Eritematoso Sistémico-Seguridad de los Estrógenos en la Evaluación Nacional de Lupus Eritematoso [SELENA-SLEDAI]) y las concentraciones plasmáticas de BLyS.

Belimumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 λ completamente humano que se fija específicamente al BLyS humano soluble e inhibe su actividad biológica. Belimumab no se fija directamente a las células B, pero al unirse a BLyS, belimumab inhibe la supervivencia de las células B, incluyendo la de las células B autorreactivas, y reduce la diferenciación de células B a células plasmáticas productoras de inmunoglobulinas.

Efecto farmacodinámico

Se observaron reducciones en las concentraciones séricas elevadas de IgG y en los anticuerpos anti-DNA de doble cadena desde la Semana 8, y continuaron hasta la Semana 52. En pacientes con hipergammaglobulinemia de base, se observó una normalización de las concentraciones de IgG en la Semana 52 en 49% y 20% de los pacientes que recibieron belimumab y placebo, respectivamente. En pacientes con anticuerpos anti-DNA de doble hebra de base, las reducciones en pacientes que estaban recibiendo belimumab fueron evidentes desde la Semana 8, y para la Semana 52, 16% de los pacientes tratados con belimumab se habían convertido a anti-DNA de doble hebra negativos, en comparación con 7% de los pacientes tratados con placebo.

En pacientes con niveles bajos de complemento de base, el tratamiento con belimumab produjo incrementos en el complemento que se observaron desde la Semana 4 y se mantuvieron a través del tiempo. Para la Semana 52, las concentraciones de C3 y C4 se habían normalizado en 38% y 44% de los pacientes que estaban recibiendo belimumab, en comparación con 17% y 19% de los pacientes tratados con placebo.

El blanco de belimumab, BLyS, es una citocina crucial para la supervivencia, diferenciación y proliferación de las células B.

Belimumab redujo significativamente las células B circulantes, vírgenes, activadas y plasmáticas, así como el subconjunto de células B de SLE en la Semana 52. Las reducciones en las células vírgenes, plasmáticas y plasmáticas de vida corta, así como en el subconjunto de células B de SLE, se observaron desde la Semana 8. Las células de memoria aumentaron inicialmente y disminuyeron lentamente hacia los niveles basales a la Semana 52.

En una extensión no controlada a largo plazo del estudio, se hizo seguimiento durante mas de 7 años de tratamiento continuo de la células B (incluyendo células no activadas,

activadas, células plasmáticas y el subtipo SLE de las células B) y de los niveles de IgG. Se observó una substancial y sostenida disminución en varios subtipos de células B significando una disminución mediana de 87% en células B no activadas, 67% en células B de memoria, 99% en células B activadas, y 92% en células plasmáticas después de más de 7 años de tratamiento. Después de cerca de 7 años, se observó una reducción mediana de 28% en los niveles de IgG con 1.6% de los sujetos experimentando una disminución en los niveles de IgG por debajo de 400 mg/dL. Durante el curso del estudio, la incidencia reportada de AEs generalmente permaneció estable o declinó.

Inmunogenicidad:

En los dos estudios en Fase III, 4 de 563 (0.7%) pacientes en el grupo de 10 mg/kg, y 27 de 559 (4.8%) pacientes en el grupo de 1 mg/kg, desarrollaron anticuerpos anti-belimumab persistentes. La frecuencia reportada para el grupo de 10 mg/kg puede subestimar la frecuencia real debido a una menor sensibilidad del ensayo en presencia de altas concentraciones del fármaco.

Se detectaron anticuerpos neutralizantes en tres pacientes que recibieron 1 mg/kg de belimumab. Sin embargo, la presencia de anticuerpos anti-belimumab fue relativamente rara, por lo cual no es posible sacar conclusiones definitivas acerca del efecto que ejerce la inmunogenicidad en la farmacocinética de belimumab, debido a los números tan bajos de sujetos positivos a anticuerpos anti-belimumab.

Farmacocinética

Los parámetros farmacocinéticos que se describen a continuación se basan en estimaciones paramétricas poblacionales que son específicas a los 563 pacientes que recibieron 10 mg/kg de belimumab en los dos estudios en Fase III.

Absorción

Belimumab se administra mediante infusión intravenosa. Se observaron concentraciones séricas máximas de belimumab al final de la infusión, o poco después de ésta. La concentración sérica máxima fue de 313 microgramos/mL, basado en la simulación del perfil de concentración-tiempo utilizando los valores paramétricos típicos del modelo farmacocinético poblacional.

Distribución

Belimumab se distribuyó en los tejidos con un volumen de distribución global de 5.29 L.

Metabolismo

Belimumab es una proteína cuya vía metabólica esperada es la degradación a péptidos pequeños y aminoácidos individuales mediante enzimas proteolíticas ampliamente distribuidas. No se han realizado estudios de biotransformación clásica.

Eliminación

Las concentraciones séricas de belimumab disminuyeron de manera biexponencial, con una vida media de distribución de 1.75 días y una vida media terminal de 19.4 días. La depuración sistémica fue de 215 mL/día.

Interacciones farmacológicas

El uso concomitante de mofetil micofenolato, azatioprina, metotrexate e hidroxiclороquina no influyó sustancialmente en la farmacocinética de belimumab, con base en los resultados del análisis farmacocinético poblacional. Un amplio rango de otros co-medicamentos (antiinflamatorios no esteroideos, aspirina, e inhibidores de la HMG-CoA reductasa) tampoco influyeron significativamente en la farmacocinética de belimumab. La coadministración de esteroides e inhibidores de la ACE ocasionó un incremento estadísticamente significativo en la depuración sistémica en el análisis farmacocinético poblacional. Sin embargo, estos efectos no fueron clínicamente significativos, ya que su magnitud se mantuvo dentro del rango de variabilidad normal de la depuración.

Grupos de pacientes especiales

Pacientes de edad avanzada

Belimumab ha sido estudiado en un número limitado de pacientes de edad avanzada. Dentro de la población global de estudios intravenosos en SLE, la edad no afectó la exposición a belimumab en el análisis farmacocinético poblacional. Sin embargo, debido al pequeño número de sujetos de 65 años de edad o mayores, no se puede descartar definitivamente un efecto de la edad.

Niños y adolescentes

No hay datos farmacocinéticos disponibles en pacientes pediátricos.

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios formales para examinar los efectos de la presencia de insuficiencia renal en la farmacocinética de belimumab. Durante el desarrollo clínico, belimumab se estudió en un número limitado de pacientes con SLE e insuficiencia renal (depuración de creatinina menor de 60 mL/min, incluyendo un número pequeño con depuración de creatinina menor de 30 mL/min). Aunque la presencia de proteinuria

(mayor o igual a 2 g/día) aumentó la depuración de belimumab, y las disminuciones en la depuración de creatinina disminuyeron la depuración de belimumab, estos efectos se mantuvieron dentro del rango esperado de variabilidad. Por lo tanto, no se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

No se realizaron estudios formales para examinar los efectos de la presencia de insuficiencia hepática en la farmacocinética de belimumab. Las moléculas IgG1 como belimumab se catabolizan mediante enzimas proteolíticas ampliamente distribuidas, las cuales no están restringidas al tejido hepático; por lo tanto, no es probable que los cambios en la función hepática tengan algún efecto en la eliminación de belimumab.

Otras características de los pacientes

No se observó que el género, la raza o la etnicidad ejercieran un efecto significativo en la farmacocinética de belimumab. Los efectos que ejerce el tamaño corporal en la exposición a belimumab se encuentran cubiertos por la dosificación normalizada respecto al peso.

Precauciones especiales de almacenamiento

Viales cerrados

Almacenar entre 2°C y 8°C.

No congelar.

Proteger de la luz. Almacenar en la caja original hasta su uso.

Solución reconstituida

Después de la reconstitución con agua inyectable, y de la dilución en solución de cloruro de sodio al 0.9% (salina normal), solución de cloruro de sodio al 0.45% (salina medio normal), o solución lactada de Ringer, el producto es estable hasta por 8 horas a 2°C a 8°C o a temperatura ambiente. Protéjase de la luz solar directa.

Instrucciones de uso/manejo

Reconstitución y dilución

Belimumab no contiene conservadores; por lo tanto, la reconstitución y la dilución deben realizarse bajo condiciones asépticas.

Permita que el vial se entibie a temperatura no mayor a 30°C durante 10 a 15 minutos.

Se recomienda usar una aguja calibre 21-25 para perforar el tapón del frasco para reconstituir y diluir.

El vial monodosis de 120 mg de Benlysta debe reconstituirse con 1.5 mL de Agua Inyectable estéril, para lograr una concentración final de 80 mg/mL de belimumab. El vial monodosis de 400 mg de Benlysta debe reconstituirse con 4.8 mL de Agua Inyectable estéril, para lograr una concentración final de 80 mg/mL de belimumab.

El chorro de agua estéril debe dirigirse hacia la pared del vial para minimizar la formación de espuma. Haga remolinos suaves con el vial durante 60 segundos. Permita que el vial se asiente a temperatura no mayor a 30°C durante la reconstitución, haciendo remolinos suaves con el vial durante 60 segundos cada cinco minutos hasta que el polvo se disuelva. No agite.

La reconstitución normalmente está completa 10-15 minutos después de haber añadido el agua estéril, pero puede tomar hasta 30 minutos. Proteja la solución reconstituida de la luz solar directa.

Si se utiliza un dispositivo mecánico de reconstitución para reconstituir Benlysta, no debe exceder 500 rpm y no se debe girar el vial por más de 30 minutos.

Una vez que la reconstitución esté completa, la solución deberá ser opalescente e incolora a amarillo pálido, y sin partículas. Sin embargo, se esperan y son aceptables pequeñas burbujas de aire.

El producto reconstituido se diluye a 250 mL con solución de cloruro de sodio al 0.9% (salina normal) solución de cloruro de sodio al 0.45% (salina medio normal), o solución lactada de Ringer, para infusión intravenosa.

Las soluciones de dextrosa intravenosa al 5% son incompatibles con Benlysta y no deben utilizarse.

De una bolsa o frasco de infusión de 250 mL de solución salina normal, salina medio normal, o solución lactada de Ringer, retire y elimine un volumen equivalente al volumen requerido de solución reconstituida de Benlysta para la dosis del paciente. Luego se agrega el volumen necesario de la solución reconstituida de Benlysta en la bolsa o frasco de infusión. Invierta suavemente la bolsa o frasco para mezclar la solución. Se deberá desechar cualquier solución no utilizada en los viales.

Inspeccione visualmente la solución de Benlysta en busca de partículas y decoloración antes de la administración. Deseche la solución si se observan partículas o

decoloración.

Si no se utiliza inmediatamente, se debe proteger la solución reconstituida de la luz solar directa y almacenarse en refrigeración entre 2°C a 8°C. Las soluciones diluidas en solución salina normal, salina medio normal, o solución lactada de Ringer, pueden almacenarse entre 2°C a 8°C o a temperatura ambiente.

El tiempo total desde la reconstitución de Benlysta hasta la finalización de la administración de la infusión no debe exceder ocho horas.

Administración

Benlysta debe administrarse en infusión durante un periodo de 1 hora.

Benlysta no debe administrarse concomitantemente en infusión en la misma línea intravenosa con otros agentes. No se han realizado estudios físicos o bioquímicos de compatibilidad para evaluar la coadministración de Benlysta con otros agentes.

No se han observado incompatibilidades entre Benlysta y las bolsas de cloruro de polivinilo o poliolefina.

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:

- Inserto versión GDS13/IPI11 de 7 de Marzo de 2016.
- Información para prescribir versión GDS13/IPI11 de 7 de Marzo de 2016.
- Modificación de Dosificación.
- Modificación de Precauciones y advertencias.
- Modificación de Reacciones adversas
- Modificación de Información farmacológica relacionada con embarazo y lactancia.
- Modificación de Información farmacológica relacionada con sobredosis.
- Modificación de Información farmacológica relacionada con propiedades farmacológicas.

Dosificación:

Dosis y administración

Debe considerarse la discontinuación del tratamiento con Benlystasi no hay mejoría en el control de la enfermedad después de 6 meses de tratamiento.

Benlysta se administra por vía intravenosa mediante infusión, y debe reconstituirse y diluirse antes de la administración.

Benlysta debe ser administrado por un profesional entrenado en el tratamiento de reacciones de hipersensibilidad incluyendo la anafilaxia.

Benlysta debe administrarse en infusión durante un periodo de 1 hora.

Benlysta no debe administrarse como push o bolo intravenoso.

La velocidad de infusión puede disminuirse o interrumpirse si el paciente desarrolla una reacción a la infusión. La infusión debe suspenderse inmediatamente si el paciente experimenta una reacción adversa potencialmente mortal.

Se debe monitorear a los pacientes durante y por un periodo apropiado después de la administración de Benlysta.

Premedicación en pacientes con alergias

Puede administrarse premedicación con un antihistamínico oral, con o sin un antipirético, antes de la infusión de Benlysta.

Adultos

El régimen de dosificación recomendado es de 10 mg/kg los Días 0, 14 y 28, y posteriormente en intervalos de 4 semanas.

Niños

Benlysta no ha sido estudiado en pacientes menores de 18 años de edad. No existen datos acerca de la seguridad y eficacia de Benlysta en este grupo de edad.

Pacientes de edad avanzada

Aunque los datos son limitados, no se recomienda ajustar la dosis.

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios formales de Benlysta en pacientes con insuficiencia renal.

Benlysta ha sido estudiado en un número limitado de pacientes con SLE con insuficiencia renal. No se requiere ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios formales de Benlysta en pacientes con insuficiencia hepática. Sin embargo, no es probable que los pacientes con insuficiencia hepática requieran modificaciones de la dosis.

Precauciones y advertencias:

Uso concomitante con tratamientos dirigidos a las células B y ciclofosfamida

No se ha estudiado Benlysta en combinación con tratamientos dirigidos a las células B o con ciclofosfamida intravenosa. Se debe tener precaución si se coadministra Benlysta con otros tratamientos dirigidos a las células B o con ciclofosfamida.

Hipersensibilidad y reacciones a la infusión

La administración de Benlysta puede ocasionar reacciones de hipersensibilidad y a la infusión que pueden ser graves, y pueden ser fatales. En caso de que se presente una reacción grave, debe interrumpirse la administración de Benlysta y administrarse un tratamiento médico apropiado. Los pacientes con historia de múltiples alergias a medicamentos o hipersensibilidad significativa pueden estar en mayor riesgo.

Puede administrarse premedicación con un antihistamínico oral, con o sin un antipirético, antes de la infusión de benlysta. Hay insuficiente evidencia para determinar si la premedicación disminuye la frecuencia o gravedad de las reacciones a la infusión. En estudios clínicos, las reacciones serias de hipersensibilidad y a la infusión afectaron a menos de 1% de los pacientes, e incluyeron reacción anafiláctica, bradicardia, hipotensión, angioedema y disnea. Las reacciones a la infusión ocurrieron con mayor frecuencia en los dos primeros días de infusión y tendieron a disminuir con las infusiones subsiguientes. Por lo tanto, se debe monitorear a los pacientes durante y por un periodo apropiado después de la administración de benlysta. Los pacientes tratados con benlysta deben ser prevenidos de los riesgos potenciales, los signos y síntomas de tales reacciones, y de la importancia de buscar inmediatamente atención médica. Se han observado e incluido reacciones y síntomas no agudos de hipersensibilidad retardada tales como exantema, náusea, fatiga, mialgia, cefalea, y edema facial.

Riesgo de infecciones

Como con otros agentes inmunomoduladores, el mecanismo de acción de benlysta puede aumentar el riesgo de desarrollar infecciones. Se han reportado infecciones graves, incluyendo casos fatales, en pacientes con SLE recibiendo terapia inmunosupresora, incluyendo benlysta. Los pacientes que desarrollen una infección al estar bajo tratamiento con benlysta, deben ser monitoreados estrechamente, y debe considerarse la suspensión del inmunosupresor. Los médicos deben tener precaución al considerar el uso de benlysta en pacientes con infecciones crónicas.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML por sus siglas en inglés)

La leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML) resultante en deficiencias neurológicas, incluyendo casos fatales, ha sido reportada en pacientes con SLE que han recibido terapia inmunosupresora, incluyendo Benlysta. El diagnóstico de PML debe ser considerado en cualquier paciente con aparición nueva de signos o síntomas de deterioro neurológico. El paciente debe remitirse a un neurólogo o al especialista apropiado para su evaluación y si se confirma el diagnóstico de leucoencefalopatía multifocal progresiva, debe considerarse el suspender la terapia inmunosupresora, incluyendo Benlysta.

Por esta razón, el médico debe informar al paciente que la PML es una condición cerebral seria que amenaza la vida y que la posibilidad de adquirir PML puede ser mayor si el paciente es tratado con medicamentos que debiliten su sistema inmune incluyendo belimumab. El médico debe recomendar al paciente que le informe inmediatamente si tiene pérdida de memoria, dificultad para pensar, hablar y/o caminar, pérdida de visión o problemas similares.

Riesgo de malignidades

Como con otros agentes inmunomoduladores, el mecanismo de acción de Benlysta puede aumentar el riesgo potencial de desarrollar malignidades. En estudios clínicos, no se observó diferencia alguna en la tasa de malignidades entre los grupos tratados con Benlysta y los grupos tratados con placebo.

Inmunización

No se deben administrar vacunas con microorganismos vivos 30 días antes, o de manera concurrente con benlysta, ya que no se ha establecido su seguridad clínica. No hay datos disponibles acerca de la transmisión secundaria de infección de personas que reciben vacunas con microorganismos vivos a pacientes que están recibiendo Benlysta.

Debido a su mecanismo de acción, Benlysta puede interferir con la respuesta a las inmunizaciones. Sin embargo, en un estudio para evaluar la respuesta a una vacuna 23 valente pneumococcica, las respuestas globales inmunológicas a los diferentes serotipos fueron similares en pacientes con SLE recibiendo belimumab comparado con aquellos no recibiendo tratamiento en el momento de la vacunación.

Existen datos limitados que sugieren que Benlysta no afecta significativamente la capacidad de mantener una respuesta inmune protectora a las inmunizaciones recibidas antes de la administración de Benlysta.

Embarazo y lactancia

Fertilidad

No existen datos acerca de los efectos de Benlysta en la fertilidad humana. En estudios realizados en animales, no se han evaluado los efectos en la fertilidad masculina y femenina.

Embarazo

Existen datos limitados acerca del uso de Benlysta en mujeres embarazadas. No se han realizado estudios formales. Los anticuerpos Inmunoglobulina G (IgG), incluyendo belimumab, pueden atravesar la placenta. Benlysta debe utilizarse durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Si se quiere garantizar la prevención del embarazo, las mujeres en edad reproductiva deben utilizar métodos anticonceptivos adecuados mientras se utiliza Benlysta y por lo menos cuatro meses después del último tratamiento con Benlysta.

Los estudios realizados en animales no indicaron efectos perjudiciales directos o indirectos respecto a toxicidad materna, embarazo o desarrollo embrionario. Los hallazgos relacionados con el tratamiento se limitaron a reducciones reversibles en el recuento de células B en monos lactantes. Se debe monitorear una disminución de células B en los lactantes de madres tratadas y dependiendo de los resultados, considerar el retrasar la vacunación con virus vivos. La reducción de células B en lactantes puede también interferir con la respuesta a las inmunizaciones.

Lactancia

No se ha establecido la seguridad de Benlysta durante la lactancia. No existen

datos acerca de la excreción de belimumab en la leche humana, o de la absorción sistémica de belimumab después de la ingestión. Aunque, belimumab se excretó en la leche de monos macacos, la literatura publicada sugiere que el consumo de leche materna en neonatos humanos y lactantes no resulta en absorción clínicamente significativa de anticuerpos IgG maternos hacia la circulación.

Se recomienda tomar una decisión acerca del tratamiento con Benlysta en madres en lactancia, tomando en cuenta la importancia de la lactancia para el lactante y la importancia del fármaco para la madre, y cualquier potencial efecto adverso por belimumab para el lactante o por la condición materna subyacente.

Reacciones adversas:

Se ha evaluado la seguridad de Benlysta en pacientes con SLE en tres estudios controlados con placebo y administración intravenosa, y un estudio controlado con placebo y administración subcutánea.

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a Benlysta (10 mg/kg por vía intravenosa durante un periodo de 1 hora los días 0, 14, 28, y luego cada 28 días durante 52 semanas) en 674 pacientes con SLE, incluyendo 472 expuestos hasta por 52 semanas y 556 pacientes expuestos a 200 mg de belimumab subcutáneo una vez a la semana durante 52 semanas. La información de seguridad presentada incluye datos posteriores a la semana 52 de algunos pacientes. También se incluye información de los reportes postmercadeo.

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a Benlysta en 674 pacientes con SLE, incluyendo 472 expuestos hasta por 52 semanas. Los pacientes recibieron 10 mg/kg de Benlysta por vía intravenosa durante un periodo de 1 hora los Días 0, 14, 28, y luego cada 28 días durante 52 semanas.

La mayoría de los pacientes también recibieron uno o más de los siguientes tratamientos concomitantes para el SLE: corticoesteroides, agentes inmunomoduladores, anti - maláricos, antiinflamatorios no esteroideos. Las reacciones adversas están listadas abajo por clase de sistema orgánico corporal MedDRA y por frecuencia. Las categorías de frecuencia utilizadas son:

Muy común	≥ 1 en 10
Común	≥ 1 en 100 y < 1 en 10
No común	≥ 1 en 1,000 y < 1 en 100

SOC según el MedDRA	Muy común:	Común:	No común:
---------------------	------------	--------	-----------

Infecciones e infestaciones	Infecciones		
Trastornos del sistema inmune		Reacción de hipersensibilidad *	Reacción anafiláctica Angioedema
Trastornos de piel y el tejido subcutáneo			Exantema Urticaria
Trastornos generales y en el sitio de administración		Pirexia Reacciones sistémicas relacionadas con la Infusión *	

* “Reacción de hipersensibilidad” considera un grupo de términos, incluyendo anafilaxia, que se puede manifestar como diferentes síntomas incluyendo hipotensión, angioedema, urticaria o exantema, prurito, y disnea. “Reacción relacionada con la Infusión” considera un grupo de términos y puede manifestarse con diferentes síntomas incluyendo bradicardia, mialgia, cefalea, exantema, urticaria, fiebre, hipotensión, hipertensión, mareo, y artralgia. Debido a la similitud de signos y síntomas, no es posible distinguir entre reacciones de hipersensibilidad y reacciones relacionadas con la infusión en todos los casos.

Reacciones de hipersensibilidad: En 0.4% de los pacientes se reportaron reacciones de hipersensibilidad clínicamente significativas con Benlysta, las cuales requirieron la suspensión permanente del tratamiento. Estas reacciones generalmente se observaron el día de la infusión, y pacientes con una historia de múltiples alergias a medicamentos o reacciones de hipersensibilidad significativas pueden estar en un mayor riesgo. Después de la infusión de tratamiento apropiado, se han observado retrasos de varias horas en la presentación de reacciones de hipersensibilidad agudas, e incluso recurrencia de reacciones clínicamente significativas después de una resolución inicial de síntomas. Se han observado e incluido reacciones y síntomas no agudos de hipersensibilidad retardada tales como exantema, náusea, fatiga, mialgia, cefalea, y edema facial.

Infecciones: En estudios clínicos, la incidencia global de infecciones fué de 70% en el grupo recibiendo belimumab y 67% en el grupo recibiendo placebo. Infecciones que ocurrieron en al menos 3% de los pacientes recibiendo belimumab y al menos 1% mas frecuentemente que los pacientes recibiendo placebo, fueron nasofaringitis, bronquitis, faringitis, cistitis, y gastroenteritis viral.

Infecciones serias ocurrieron en 5% de los pacientes recibiendo tanto belimumab o placebo; infecciones oportunistas graves significaron <1% y 0% de ellas, respectivamente. Algunas infecciones fueron graves o fatales.

Sobredosis

Hay experiencia clínica limitada con la sobredosis de Benlysta.

Se han administrado dos dosis de hasta 20 mg/kg por infusión intravenosa con 21 días de diferencia en humanos, sin observarse un incremento en la incidencia o severidad de las reacciones adversas, en comparación con dosis de 1, 4, o 10 mg/kg.

Las reacciones adversas reportadas en asociación con casos de sobredosificación han sido consistentes con aquellas esperadas para belimumab.

Propiedades Farmacológicas

Farmacodinámica

Mecanismo de acción

El Estimulador de Linfocitos B (BLyS, también llamado BAFF y TNFSF13), un miembro de la familia de ligandos del factor de necrosis tumoral (TNF), que inhibe la apoptosis de células B y estimula la diferenciación de células B a células plasmáticas productoras de inmunoglobulinas. BLyS se sobre expresa en pacientes con SLE, provocando niveles plasmáticos elevados de BLyS. Existe una fuerte asociación entre la actividad del SLE (evaluada mediante el Índice de Actividad de la Enfermedad Lupus Eritematoso Sistémico-Seguridad de los Estrógenos en la Evaluación Nacional de Lupus Eritematoso [SELENA-SLEDAI]) y las concentraciones plasmáticas de BLyS.

Belimumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 λ completamente humano que se fija específicamente al BLyS humano soluble e inhibe su actividad biológica. Belimumab no se fija directamente a las células B, pero al unirse a BLyS, belimumab inhibe la supervivencia de las células B, incluyendo la de las células B autorreactivas, y reduce la diferenciación de células B a células plasmáticas productoras de inmunoglobulinas.

Efecto farmacodinámico

Se observaron reducciones en las concentraciones séricas elevadas de IgG y en los anticuerpos anti-DNA de doble cadena desde la Semana 8, y continuaron hasta la Semana 52. En pacientes con hipergammaglobulinemia de base, se

observó una normalización de las concentraciones de IgG en la Semana 52 en 49% y 20% de los pacientes que recibieron belimumab y placebo, respectivamente. En pacientes con anticuerpos anti-DNA de doble hebra de base, las reducciones en pacientes que estaban recibiendo belimumab fueron evidentes desde la Semana 8, y para la Semana 52, 16% de los pacientes tratados con belimumab se habían convertido a anti-DNA de doble hebra negativos, en comparación con 7% de los pacientes tratados con placebo.

En pacientes con niveles bajos de complemento de base, el tratamiento con belimumab produjo incrementos en el complemento que se observaron desde la Semana 4 y se mantuvieron a través del tiempo. Para la Semana 52, las concentraciones de C3 y C4 se habían normalizado en 38% y 44% de los pacientes que estaban recibiendo belimumab, en comparación con 17% y 19% de los pacientes tratados con placebo.

El blanco de belimumab, BLYS, es una citocina crucial para la supervivencia, diferenciación y proliferación de las células B.

Belimumab redujo significativamente las células B circulantes, vírgenes, activadas y plasmáticas, así como el subconjunto de células B de SLE en la Semana 52. Las reducciones en las células vírgenes, plasmáticas y plasmáticas de vida corta, así como en el subconjunto de células B de SLE, se observaron desde la Semana 8. Las células de memoria aumentaron inicialmente y disminuyeron lentamente hacia los niveles basales a la Semana 52.

En una extensión no controlada a largo plazo del estudio, se hizo seguimiento durante más de 7 años de tratamiento continuo de las células B (incluyendo células no activadas, activadas, células plasmáticas y el subtipo SLE de las células B) y de los niveles de IgG.

Se observó una substancial y sostenida disminución en varios subtipos de células B significando una disminución mediana de 87% en células B no activadas, 67% en células B de memoria, 99% en células B activadas, y 92% en células plasmáticas después de más de 7 años de tratamiento. Después de cerca de 7 años, se observó una reducción mediana de 28% en los niveles de IgG con 1.6% de los sujetos experimentando una disminución en los niveles de IgG por debajo de 400 mg/dL. Durante el curso del estudio, la incidencia reportada de AEs generalmente permaneció estable o declinó.

Inmunogenicidad:

En los dos estudios en Fase III, 4 de 563 (0.7%) pacientes en el grupo de 10 mg/kg, y 27 de 559 (4.8%) pacientes en el grupo de 1 mg/kg, desarrollaron anticuerpos

anti-belimumab persistentes. La frecuencia reportada para el grupo de 10 mg/kg puede subestimar la frecuencia real debido a una menor sensibilidad del ensayo en presencia de altas concentraciones del fármaco.

Se detectaron anticuerpos neutralizantes en tres pacientes que recibieron 1 mg/kg de belimumab. Sin embargo, la presencia de anticuerpos anti-belimumab fue relativamente rara, por lo cual no es posible sacar conclusiones definitivas acerca del efecto que ejerce la inmunogenicidad en la farmacocinética de belimumab, debido a los números tan bajos de sujetos positivos a anticuerpos anti-belimumab.

Farmacocinética

Los parámetros farmacocinéticos que se describen a continuación se basan en estimaciones paramétricas poblacionales que son específicas a los 563 pacientes que recibieron 10 mg/kg de belimumab en los dos estudios en Fase III.

Absorción

Belimumab se administra mediante infusión intravenosa. Se observaron concentraciones séricas máximas de belimumab al final de la infusión, o poco después de ésta. La concentración sérica máxima fue de 313 microgramos/mL, basado en la simulación del perfil de concentración-tiempo utilizando los valores paramétricos típicos del modelo farmacocinético poblacional.

Distribución

Belimumab se distribuyó en los tejidos con un volumen de distribución global de 5.29 L.

Metabolismo

Belimumab es una proteína cuya vía metabólica esperada es la degradación a péptidos pequeños y aminoácidos individuales mediante enzimas proteolíticas ampliamente distribuidas. No se han realizado estudios de biotransformación clásica.

Eliminación

Las concentraciones séricas de belimumab disminuyeron de manera biexponencial, con una vida media de distribución de 1.75 días y una vida media terminal de 19.4 días. La depuración sistémica fue de 215 mL/día.

Interacciones farmacológicas

El uso concomitante de mofetil micofenolato, azatioprina, metotrexate e hidroxycloquinina no influyó sustancialmente en la farmacocinética de belimumab, con base en los resultados del análisis farmacocinético poblacional. Un amplio rango de otros co-medicamentos (antiinflamatorios no esteroideos, aspirina, e inhibidores de la HMG-CoA reductasa) tampoco influyeron significativamente en la farmacocinética de belimumab. La coadministración de esteroides e inhibidores de la ACE ocasionó un incremento estadísticamente significativo en la depuración sistémica en el análisis farmacocinético poblacional. Sin embargo, estos efectos no fueron clínicamente significativos, ya que su magnitud se mantuvo dentro del rango de variabilidad normal de la depuración.

Grupos de pacientes especiales

Pacientes de edad avanzada

Belimumab ha sido estudiado en un número limitado de pacientes de edad avanzada. Dentro de la población global de estudios intravenosos en SLE, la edad no afectó la exposición a belimumab en el análisis farmacocinético poblacional. Sin embargo, debido al pequeño número de sujetos de 65 años de edad o mayores, no se puede descartar definitivamente un efecto de la edad.

Niños y adolescentes

No hay datos farmacocinéticos disponibles en pacientes pediátricos.

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios formales para examinar los efectos de la presencia de insuficiencia renal en la farmacocinética de belimumab. Durante el desarrollo clínico, belimumab se estudió en un número limitado de pacientes con SLE e insuficiencia renal (depuración de creatinina menor de 60 mL/min, incluyendo un número pequeño con depuración de creatinina menor de 30 mL/min). Aunque la presencia de proteinuria (mayor o igual a 2 g/día) aumentó la depuración de belimumab, y las disminuciones en la depuración de creatinina disminuyeron la depuración de belimumab, estos efectos se mantuvieron dentro del rango esperado de variabilidad. Por lo tanto, no se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

No se realizaron estudios formales para examinar los efectos de la presencia de insuficiencia hepática en la farmacocinética de belimumab. Las moléculas IgG1

como belimumab se catabolizan mediante enzimas proteolíticas ampliamente distribuidas, las cuales no están restringidas al tejido hepático; por lo tanto, no es probable que los cambios en la función hepática tengan algún efecto en la eliminación de belimumab.

Otras características de los pacientes

No se observó que el género, la raza o la etnicidad ejercieran un efecto significativo en la farmacocinética de belimumab. Los efectos que ejerce el tamaño corporal en la exposición a belimumab se encuentran cubiertos por la dosificación normalizada respecto al peso.

Administración

Benlysta debe administrarse en infusión durante un periodo de 1 hora.

Benlysta no debe administrarse concomitantemente en infusión en la misma línea intravenosa con otros agentes. No se han realizado estudios físicos o bioquímicos de compatibilidad para evaluar la coadministración de Benlysta con otros agentes.

3.1.9.3 ELONVA® 100 MCG/0.5 ML. SOLUCION PARA INYECCION ELONVA® SOLUCION INYECTABLE 150 MCG/0.5 ML

Expediente : 20018731 / 20018732
Radicado : 2016058399 / 2016058402
Fecha : 03/05/2016
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S

Composición:

Cada jeringa pre llenada contiene 0.10mg de Corifolitropina alfa

Cada jeringa pre llenada contiene 0.15mg de Corifolitropina alfa

Forma farmacéutica:

Solución para inyección

Indicaciones: Estimulación ovárica controlada (COS) en combinación con un antagonista de hormona liberadora de gonadotropina GNRH para el desarrollo de múltiples folículos en mujeres que participan en un programa de tecnología reproductiva asistida (ART.)

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquier otro de sus componentes. Tumores de ovario, seno, útero, pituitaria o hipotálamo. Sangrado vaginal anormal (no menstrual) sin una causa conocida / diagnosticada. Falla ovárica primaria. Quistes ováricos u ovarios agrandados. Historia de síndrome de hiperestimulación ovárica (OHSS). Un ciclo COS (estimulación ovárica controlada) previo que resultó en más de 30 folículos ≥ 11 mm medidos por examen de ultrasonido. Un recuento de folículo antral basal > 20 . Tumores fibroides del útero incompatibles con el embarazo. Malformaciones de los órganos reproductivos incompatibles con el embarazo. Embarazo. Lactancia. Síndrome de ovario poliquístico (PCOS, por sus siglas en inglés).

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.

Inserto versión 10 2015.

Información para prescribir versión 10 2015.

Nueva dosificación:

Posología y método de administración

El tratamiento con Elonva[®] debe ser iniciado bajo supervisión de un médico experimentado en el tratamiento de problemas de fertilidad.

Posología

En el tratamiento de mujeres en edad reproductiva, la dosis de Elonva[®] se basa en su peso y edad.

- Una dosis única de 100 microgramos es recomendada en mujeres con peso menor o igual a 60Kg y mujeres de 36 años de edad o menores.
- Una dosis única de 150 microgramos es recomendada en mujeres:
 - Que pesen más de 60Kg, sin importar la edad.
 - Que pesen 50Kg o más y que sean mayores de 36 años de edad.

No fueron desarrollados estudios que incluyan mujeres con más de 36 años de edad y con peso menor de 50Kg.

		Peso Corporal		
		Menos de 50 Kg	50 Kg – 60 Kg	Más de 60 Kg
Edad	36 años o menores	100 mcg	100 mcg	150 mcg
	Mayores de 36 años	No estudiadas	150 mcg	150 mcg

Las dosis recomendadas de Elonva[®] solamente han sido establecidas en un ciclo de tratamiento con un antagonista GnRH que fue administrado a partir del día 5 o 6 de estimulación en adelante.

Día 1 de Estimulación:

Elonva[®] debe ser administrado como una inyección subcutánea única, preferiblemente en la pared abdominal, durante la fase folicular temprana del ciclo menstrual.

Día 5 o 6 de Estimulación:

El tratamiento con un antagonista de la Hormona Liberadora de Gonadotropina (GnRH) debe iniciarse en el día 5 o día 6 de estimulación dependiendo de la respuesta ovárica, es decir, el número y tamaño de los folículos en crecimiento. La determinación simultánea de los niveles de estradiol sérico puede ser útil. El antagonista de GnRH es utilizado para prevenir fluctuaciones prematuras de la Hormona Luteinizante (LH).

Día 8 de Estimulación:

Siete días después de la inyección con Elonva[®] en el día 1 de estimulación, el tratamiento COS puede ser continuado con inyecciones diarias de Hormona Folículo Estimulante (recombinante) ((REC)FSH) hasta que los criterios para desencadenar la maduración del oocito final (3 folículos ≥ 17 mm) hayan sido alcanzados. La dosis diaria de (REC) FSH puede depender de la respuesta ovárica, que debe ser monitoreada por evaluaciones ultrasonográficas regulares desde el día 5 o 6 de estimulación en adelante. Si la respuesta es normal, una dosis diaria de 150 UI de (REC) FSH es recomendada. La administración de (REC) FSH en el día de la administración de la Gonadotropina Coriónica humana (Hcg) puede ser omitida, dependiendo de la respuesta ovárica. En general, el desarrollo folicular adecuado es logrado en promedio para el día noveno de tratamiento (rango 6 a 18 días).

Tan pronto como tres folículos ≥ 17 mm son observados, una inyección única de 5.000 hasta 10.000 UI de hCG urinaria es administrada el mismo día o el día después para inducir la maduración del oocito final. En caso de una excesiva respuesta ovárica, ver las recomendaciones proporcionadas en la sección 4.4 con el fin de reducir el riesgo de desarrollar síndrome de hiperestimulación ovárica (OHSS por sus siglas en inglés).

Poblaciones especiales

Deterioro renal: No se han realizado estudios clínicos en pacientes con insuficiencia renal. Debido a que la tasa de eliminación de la corifolitropina alfa podría estar reducida en pacientes con insuficiencia renal, el uso de Elonva[®] en estas mujeres no es recomendado.

Deterioro hepático: Aunque datos en pacientes con deterioro hepático no se encuentran disponibles, es poco probable que el deterioro hepático afecte la eliminación de la corifolitropina alfa.

Población pediátrica

El uso de Elonva® en la población pediátrica no es relevante dentro de la indicación aprobada.

Método de administración

La inyección subcutánea de Elonva® puede aplicarse por la misma mujer o su compañero, siempre que instrucciones apropiadas sean proporcionadas por el médico. La auto-administración de Elonva® debe realizarse únicamente por mujeres que están bien motivadas, entrenadas de forma adecuada y con acceso a asesoría experta.

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:

- **Inserto versión 10 2015.**
- **Información para prescribir versión 10 2015.**
- **Modificación de Dosificación la cual en adelante figurará:**

Dosificación:

Posología y método de administración

El tratamiento con Elonva® debe ser iniciado bajo supervisión de un médico experimentado en el tratamiento de problemas de fertilidad.

Posología

En el tratamiento de mujeres en edad reproductiva, la dosis de Elonva® se basa en su peso y edad.

- **Una dosis única de 100 microgramos es recomendada en mujeres con peso menor o igual a 60Kg y mujeres de 36 años de edad o menores.**
- **Una dosis única de 150 microgramos es recomendada en mujeres:**
 - **Que pesen más de 60Kg, sin importar la edad.**
 - **Que pesen 50Kg o más y que sean mayores de 36 años de edad.**

No fueron desarrollados estudios que incluyan mujeres con más de 36 años de edad y con peso menor de 50Kg.

		Peso corporal		
		Menos de 50 Kg	50Kg-60Kg	Más de 60 Kg
Edad	36 años o menores	100 mcg	100 mcg	150 mcg
	Mayores de 36 años	No estudiadas	150 mcg	150 mcg

Las dosis recomendadas de **Elonva®** solamente han sido establecidas en un ciclo de tratamiento con un antagonista GnRH que fue administrado a partir del día 5 o 6 de estimulación en adelante.

Día 1 de Estimulación:

Elonva® debe ser administrado como una inyección subcutánea única, preferiblemente en la pared abdominal, durante la fase folicular temprana del ciclo menstrual.

Día 5 o 6 de Estimulación:

El tratamiento con un antagonista de la Hormona Liberadora de Gonadotropina (GnRH) debe iniciarse en el día 5 o día 6 de estimulación dependiendo de la respuesta ovárica, es decir, el número y tamaño de los folículos en crecimiento. La determinación simultánea de los niveles de estradiol sérico puede ser útil. El antagonista de GnRH es utilizado para prevenir fluctuaciones prematuras de la Hormona Luteinizante (LH).

Día 8 de Estimulación:

Siete días después de la inyección con **Elonva®** en el día 1 de estimulación, el tratamiento COS puede ser continuado con inyecciones diarias de Hormona Folículo Estimulante (recombinante) ((REC)FSH) hasta que los criterios para desencadenar la maduración del oocito final (3 folículos ≥ 17 mm) hayan sido alcanzados. La dosis diaria de (REC) FSH puede depender de la respuesta ovárica, que debe ser monitoreada por evaluaciones ultrasonográficas regulares desde el día 5 o 6 de estimulación en adelante. Si la respuesta es normal, una dosis diaria de 150 UI de (REC) FSH es recomendada. La administración de (REC) FSH en el día de la administración de la Gonadotropina Coriónica humana (Hcg) puede ser omitida, dependiendo de la respuesta ovárica. En general, el desarrollo folicular adecuado es logrado en promedio para el día noveno de tratamiento (rango 6 a 18 días).

Tan pronto como tres folículos ≥ 17 mm son observados, una inyección única de 5.000 hasta 10.000 UI de hCG urinaria es administrada el mismo día o el día después para inducir la maduración del oocito final. En caso de una excesiva respuesta ovárica, ver las recomendaciones proporcionadas en la sección 4.4 con

el fin de reducir el riesgo de desarrollar síndrome de hiperestimulación ovárica (OHSS por sus siglas en inglés).

Poblaciones especiales:

Deterioro renal: No se han realizado estudios clínicos en pacientes con insuficiencia renal. Debido a que la tasa de eliminación de la corifolitropina alfa podría estar reducida en pacientes con insuficiencia renal, el uso de Elonva® en estas mujeres no es recomendado.

Deterioro hepático: Aunque datos en pacientes con deterioro hepático no se encuentran disponibles, es poco probable que el deterioro hepático afecte la eliminación de la corifolitropina alfa.

Población pediátrica:

El uso de Elonva® en la población pediátrica no es relevante dentro de la indicación aprobada.

Método de administración

La inyección subcutánea de Elonva® puede aplicarse por la misma mujer o su compañero, siempre que instrucciones apropiadas sean proporcionadas por el médico. La auto-administración de Elonva® debe realizarse únicamente por mujeres que están bien motivadas, entrenadas de forma adecuada y con acceso a asesoría experta.

B) PRODUCTOS DE SINTESIS

3.1.9.4 DAXAS

Expediente : 20050756
Radicado : 2016054842
Fecha : 27/04/2016
Interesado : Takeda S.A.S.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 500mcg de Roflumilast

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: Coadyuvante en el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultos con EPOC moderado y severo asociado a bronquitis crónica e historia de exacerbaciones frecuentes.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula, pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave, uso concomitante con teofilina, embarazo y lactancia, intolerancia a la galactosa o en pacientes con deficiencia parcial o total a la lactasa.

Precauciones y advertencias: no debe ser utilizado como medicamento de rescate en el alivio de broncoespasmo, pacientes con infecciones latentes, insuficiencia cardíaca congestiva crónica, pacientes con pérdida de peso, enfermedades inmunológicas (incluyendo infección con VIH), cáncer, uso de inmunosupresores, trastornos psiquiátricos con depresión y tendencia al suicidio, trastornos gastrointestinales sin definición diagnóstica. Ver interacciones medicamentosas.

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 precauciones y advertencias.
- Modificación de reacciones adversas.
- Inserto versión EU SmPC enero 2016.

Nueva dosificación:

Dosis y vía de administración

Posología

La dosis recomendada es de 500 microgramos (un comprimido) de roflumilast una vez al día.

Puede ser preciso tomar Daxas durante varias semanas para alcanzar su efecto. Daxas se ha estudiado en ensayos clínicos de hasta un año de duración.

Población especial

Edad avanzada: No requiere de ajuste de dosis.

Insuficiencia renal: No requiere de ajuste de dosis.

Insuficiencia hepática: Los datos clínicos con Daxas en pacientes con insuficiencia hepática leve de clase A según la escala Child-Pugh no son suficientes para recomendar un ajuste de dosis y por ello se debe utilizar Daxas con precaución en estos pacientes.

Los pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave de clase B o C según la escala Child-Pugh no deben tomar Daxas

Población pediátrica

El uso de Daxas en población pediátrica no es relevante (menores de 18 años) en la indicación de EPOC.

Vía de administración: Oral.

El comprimido se deberá ingerir acompañado de agua y siempre a la misma hora. El comprimido se podrá tomar con o sin alimentos.

Nuevas precauciones y advertencias especiales de empleo:

Medicamento de rescate

Daxas no está indicado como medicamento de rescate para el alivio de los broncoespasmos agudos.

Pérdida de peso

En los estudios de un año de duración (M2-124, M2-125), se observó una pérdida de peso más frecuente en pacientes tratados con roflumilast en comparación con los pacientes tratados con placebo. A los tres meses de interrumpir el tratamiento con roflumilast, la mayoría de los pacientes recuperaron el peso perdido.

En pacientes con peso inferior a lo normal se deberá comprobar su peso en cada visita. Se aconseja a los pacientes una revisión regular del peso. En caso de una pérdida de peso clínicamente relevante y sin explicación se deberá interrumpir la ingesta de roflumilast y se realizará un seguimiento del peso del paciente.

Condiciones clínicas especiales

Debido a la falta de experiencia, no se deberá iniciar el tratamiento con roflumilast o se deberá interrumpir el tratamiento actual con roflumilast en el caso de pacientes con enfermedades inmunológicas graves (ej. infección por VIH, esclerosis múltiple, lupus eritematoso, leucoencefalopatía multifocal progresiva), enfermedades infecciosas agudas y graves, pacientes oncológicos (excepto los pacientes con carcinoma de células basales), o pacientes tratados con medicamentos inmunosupresores (ej.: Metotrexato, azatioprina, infliximab, etanercept, o corticoides orales tomados durante un tiempo prolongado; excepto los corticosteroides sistémicos de acción corta). La experiencia en pacientes con infecciones latentes como tuberculosis, infección viral por herpes y herpes zoster es limitada.

No se ha estudiado su uso en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva (grados 3 y 4 según la NYHA) y, por lo tanto, no se recomienda el tratamiento en este tipo de pacientes.”

Trastornos psiquiátricos

El uso de roflumilast está asociado con un incremento en el riesgo de sufrir trastornos psiquiátricos tales como insomnio, ansiedad, nerviosismo y depresión. Se han observado casos raros de ideación y comportamiento suicida, incluyendo suicidio, en pacientes con o sin un historial de depresión, normalmente dentro de las primeras semanas de tratamiento. Se deben evaluar cuidadosamente los beneficios y riesgos de comenzar o continuar el tratamiento con roflumilast, si los pacientes informan sobre alguno de estos síntomas psiquiátricos existentes o previos al tratamiento o en el caso de tratamientos concomitantes con otros medicamentos con posibilidades de causar alteraciones psiquiátricas esperadas. Roflumilast no está recomendado en pacientes con un historial de depresión asociado a ideación o comportamiento suicida. Se debe instruir a los pacientes y a los cuidadores a notificar al médico prescriptor sobre cualquier cambio de comportamiento o de humor y sobre cualquier ideación suicida. Si los pacientes sufren nuevos síntomas psiquiátricos o un empeoramiento de los mismos, o se identifica ideación suicida o intento de suicidio, se recomienda suspender el tratamiento con roflumilast.

Intolerancia persistente

Aunque las reacciones adversas como diarrea, náusea, dolor abdominal y dolor de cabeza se producen principalmente durante las primeras semanas de tratamiento, en la mayoría de los casos se resuelven al continuar con el mismo. En caso de observarse una intolerancia persistente se deberá volver a evaluar el tratamiento con roflumilast. Esto puede ocurrir en poblaciones especiales que pueden tener una mayor exposición como mujeres de raza negra no fumadoras o en pacientes con tratamiento concomitantes con los inhibidores de CYP1A2/ 2C19/3A4 (como fluvoxamina y cimetidina) o el inhibidor de la CYP1A2/3A4/ enoxacina.

Peso corporal menor a 60 kg

El tratamiento con roflumilast puede provocar un mayor riesgo de trastornos del sueño (principalmente insomnio) en pacientes con un peso corporal basal menor a 60 kg debido a que en estos pacientes se ha encontrado un aumento de la actividad inhibitoria total de la PDE4.

Teofilina

No existen datos clínicos que respalden el tratamiento concomitante con teofilina en terapia de mantenimiento. Por lo tanto, no se recomienda el tratamiento concomitante con la teofilina.

Lactosa

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa, no deben tomar este medicamento.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento. No se recomienda utilizar roflumilast en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

Embarazo

Los datos sobre el uso de roflumilast en mujeres embarazadas son limitados.

Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad reproductiva. No se recomienda utilizar roflumilast durante el embarazo.

Se ha demostrado que roflumilast atraviesa la placenta en ratas preñadas.

Lactancia

Los datos farmacocinéticos disponibles en animales han mostrado la excreción de roflumilast o sus metabolitos en la leche. No se puede descartar un riesgo al lactante. No se debe usar roflumilast durante la lactancia.

Fertilidad

En un estudio de espermatogénesis humana, roflumilast 500 microgramos no ha tenido ningún efecto en los parámetros seminales ni en las hormonas reproductivas durante los tres meses de tratamiento, ni en los tres meses siguientes una vez finalizado el tratamiento.

Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

En estudios clínicos en EPOC, aproximadamente el 16% de los pacientes han experimentado reacciones adversas con roflumilast (en comparación con el 5% con el placebo). Las reacciones adversas notificadas de forma más común son diarrea (5,9%), pérdida de peso (3,4%), náusea (2,9%), dolor abdominal (1,9%) y dolor de cabeza (1,7%). La mayoría de estas reacciones adversas fueron leves o moderadas y se produjeron principalmente en las primeras semanas de la terapia y la mayoría resueltas durante el tratamiento continuado.

Otras poblaciones especiales

En el estudio RO-2455-404-RD, se observó una mayor incidencia de trastornos del sueño (principalmente insomnio) en pacientes de 75 años de edad o mayores tratados con roflumilast en comparación con los pacientes tratados con placebo (3,9% frente a 2,3%). Se observó también una incidencia mayor en los pacientes menores de 75 años

de edad tratados con roflumilast en comparación con los pacientes tratados con placebo (3,1% frente a 2,0%).

En el estudio RO-2455-404-RD, se observó una mayor incidencia de trastornos del sueño (principalmente insomnio) en pacientes con un peso corporal basal menor a 60 kg tratados con roflumilast en comparación con los pacientes tratados con placebo (6,0% frente a 1,7%). Se observó una incidencia de 2,5% en los pacientes con un peso corporal basal igual o mayor a 60 kg tratados con roflumilast frente a un 2,2% en los pacientes tratados con placebo.

Tratamiento concomitante con antagonistas muscarínicos de larga duración (LAMA)

En el estudio RO-2455-404-RD se observó una mayor incidencia de pérdida de peso y del apetito, cefalea y depresión en pacientes a los que se les administró roflumilast de forma concomitante con antagonistas mucarínicos de larga duración además de con corticosteroides inhalados (CI) y agonistas β de larga duración (LABAs) en comparación con los pacientes tratados solamente de forma concomitante con roflumilast, con CI y LABAs.

La diferencia en la incidencia entre el tratamiento con roflumilast y con placebo fue cuantitativamente mayor en los pacientes tratados con LAMA como medicación concomitante observándose pérdida de peso (7,2% frente a 4,2%), pérdida de apetito (3,7% frente a 2,0%), cefalea (2,4% frente a 1,1%) y depresión (1,4% frente a -0,3%).

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:

- **Inserto versión EU SmPC enero 2016.**
- **Modificación de Precauciones y advertencias.**
- **Modificación de Reacciones adversas.**
- **Modificación de Dosificación.**

Los culaes en adelante figurarán:

Dosificación:

Dosis y vía de administración

Posología

La dosis recomendada es de 500 microgramos (un comprimido) de roflumilast una vez al día.

Puede ser preciso tomar Daxas durante varias semanas para alcanzar su efecto. Daxas se ha estudiado en ensayos clínicos de hasta un año de duración.

Población especial

Edad avanzada: No requiere de ajuste de dosis.

Insuficiencia renal: No requiere de ajuste de dosis.

Insuficiencia hepática: Los datos clínicos con Daxas en pacientes con insuficiencia hepática leve de clase A según la escala Child-Pugh no son suficientes para recomendar un ajuste de dosis y por ello se debe utilizar Daxas con precaución en estos pacientes.

Los pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave de clase B o C según la escala Child-Pugh no deben tomar Daxas

Población pediátrica: El uso de Daxas en población pediátrica no es relevante (menores de 18 años) en la indicación de EPOC.

Vía de administración: Oral.

**El comprimido se deberá ingerir acompañado de agua y siempre a la misma hora.
El comprimido se podrá tomar con o sin alimentos.**

Precauciones y advertencias especiales de empleo:

Medicamento de rescate:

Daxas no está indicado como medicamento de rescate para el alivio de los broncoespasmos agudos.

Pérdida de peso:

En los estudios de un año de duración (M2-124, M2-125), se observó una pérdida de peso más frecuente en pacientes tratados con roflumilast en comparación con los pacientes tratados con placebo. A los tres meses de interrumpir el tratamiento con roflumilast, la mayoría de los pacientes recuperaron el peso perdido.

En pacientes con peso inferior a lo normal se deberá comprobar su peso en cada visita. Se aconseja a los pacientes una revisión regular del peso. En caso de una pérdida de peso clínicamente relevante y sin explicación se deberá interrumpir la ingesta de roflumilast y se realizará un seguimiento del peso del paciente.

Condiciones clínicas especiales:

Debido a la falta de experiencia, no se deberá iniciar el tratamiento con roflumilast o se deberá interrumpir el tratamiento actual con roflumilast en el caso de pacientes con enfermedades inmunológicas graves (ej. infección por VIH, esclerosis múltiple, lupus eritematoso, leucoencefalopatía multifocal progresiva), enfermedades infecciosas agudas y graves, pacientes oncológicos (excepto los pacientes con carcinoma de células basales), o pacientes tratados con medicamentos inmunosupresores (ej.: Metotrexato, azatioprina, infliximab, etanercept, o corticoides orales tomados durante un tiempo prolongado; excepto los corticosteroides sistémicos de acción corta). La experiencia en pacientes con infecciones latentes como tuberculosis, infección viral por herpes y herpes zoster es limitada.

No se ha estudiado su uso en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva (grados 3 y 4 según la NYHA) y, por lo tanto, no se recomienda el tratamiento en este tipo de pacientes.

Trastornos psiquiátricos:

El uso de roflumilast está asociado con un incremento en el riesgo de sufrir trastornos psiquiátricos tales como insomnio, ansiedad, nerviosismo y depresión. Se han observado casos raros de ideación y comportamiento suicida, incluyendo suicidio, en pacientes con o sin un historial de depresión, normalmente dentro de las primeras semanas de tratamiento. Se deben evaluar cuidadosamente los beneficios y riesgos de comenzar o continuar el tratamiento con roflumilast, si los pacientes informan sobre alguno de estos síntomas psiquiátricos existentes o previos al tratamiento o en el caso de tratamientos concomitantes con otros medicamentos con posibilidades de causar alteraciones psiquiátricas esperadas. Roflumilast no está recomendado en pacientes con un historial de depresión asociado a ideación o comportamiento suicida. Se debe instruir a los pacientes y a los cuidadores a notificar al médico prescriptor sobre cualquier cambio de comportamiento o de humor y sobre cualquier ideación suicida. Si los pacientes sufren nuevos síntomas psiquiátricos o un empeoramiento de los mismos, o se identifica ideación suicida o intento de suicidio, se recomienda suspender el tratamiento con roflumilast.

Intolerancia persistente

Aunque las reacciones adversas como diarrea, náusea, dolor abdominal y dolor de cabeza se producen principalmente durante las primeras semanas de tratamiento, en la mayoría de los casos se resuelven al continuar con el mismo. En caso de observarse una intolerancia persistente se deberá volver a evaluar el tratamiento con roflumilast. Esto puede ocurrir en poblaciones especiales que pueden tener una mayor exposición como mujeres de raza negra no fumadoras o en pacientes con tratamiento concomitantes con los inhibidores de CYP1A2/

2C19/3A4 (como fluvoxamina y cimetidina) o el inhibidor de la CYP1A2/3A4/enoxacina.

Peso corporal menor a 60 kg

El tratamiento con roflumilast puede provocar un mayor riesgo de trastornos del sueño (principalmente insomnio) en pacientes con un peso corporal basal menor a 60 kg debido a que en estos pacientes se ha encontrado un aumento de la actividad inhibitoria total de la PDE4.

Teofilina

No existen datos clínicos que respalden el tratamiento concomitante con teofilina en terapia de mantenimiento. Por lo tanto, no se recomienda el tratamiento concomitante con la teofilina.

Lactosa

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa, no deben tomar este medicamento.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento. No se recomienda utilizar roflumilast en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

Embarazo

Los datos sobre el uso de roflumilast en mujeres embarazadas son limitados. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad reproductiva. No se recomienda utilizar roflumilast durante el embarazo. Se ha demostrado que roflumilast atraviesa la placenta en ratas preñadas.

Lactancia

Los datos farmacocinéticos disponibles en animales han mostrado la excreción de roflumilast o sus metabolitos en la leche. No se puede descartar un riesgo al lactante. No se debe usar roflumilast durante la lactancia.

Fertilidad

En un estudio de espermatogénesis humana, roflumilast 500 microgramos no ha tenido ningún efecto en los parámetros seminales ni en las hormonas reproductivas durante los tres meses de tratamiento, ni en los tres meses siguientes una vez finalizado el tratamiento.

Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

En estudios clínicos en EPOC, aproximadamente el 16% de los pacientes han experimentado reacciones adversas con roflumilast (en comparación con el 5% con el placebo). Las reacciones adversas notificadas de forma más común son diarrea (5,9%), pérdida de peso (3,4%), náusea (2,9%), dolor abdominal (1,9%) y dolor de cabeza (1,7%). La mayoría de estas reacciones adversas fueron leves o moderadas y se produjeron principalmente en las primeras semanas de la terapia y la mayoría resueltas durante el tratamiento continuado.

Tabla de reacciones adversas

A continuación se clasifican las reacciones adversas según la escala de frecuencias de MedDRA:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 1. Reacciones adversas con roflumilast en estudios clínicos en EPOC y en la experiencia post-comercialización.

Frecuencia Clasificación de órganos	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad	Angioedema
Trastornos endocrinos			Ginecomastia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Pérdida de peso Pérdida de apetito		
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Ansiedad	Ideación suicida y comportamiento suicida* Depresión Nerviosismo Crisis de angustia
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Tembor Vértigo Mareos	Disgeusia
Trastornos cardiacos		Palpitaciones	
Trastornos respiratorios, torácicos y			Infecciones del tracto respiratorio (excluida la neumonía)
Trastornos gastrointestinales	Diarrea Náusea Dolor abdominal	Gastritis Vómitos Reflujo gastroesofágico Dispepsia	Hematoquezia Estreñimiento
Trastornos hepatobiliares			Aumento de la GGT Aumento de la AST
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Sarpullido	Urticaria
Trastornos muculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Espasmos musculares y debilidad Mialgia Dolor de espalda	Aumento del nivel de creatina fosfoquinasa en sangre
Trastornos generales y patologías en el lugar de la administración		Malestar Astenia Fatiga	

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

*En los ensayos clínicos y experiencia tras la comercialización, fueron notificados casos raros de ideación y comportamiento suicida, incluyendo suicidio. Se debe instruir a los pacientes y a los cuidadores a notificar cualquier ideación suicida al médico prescriptor.

Otras poblaciones especiales:

En el estudio RO-2455-404-RD, se observó una mayor incidencia de trastornos del sueño (principalmente insomnio) en pacientes de 75 años de edad o mayores tratados con roflumilast en comparación con los pacientes tratados con placebo (3,9% frente a 2,3%). Se observó también una incidencia mayor en los pacientes

menores de 75 años de edad tratados con roflumilast en comparación con los pacientes tratados con placebo (3,1% frente a 2,0%).

En el estudio RO-2455-404-RD, se observó una mayor incidencia de trastornos del sueño (principalmente insomnio) en pacientes con un peso corporal basal menor a 60 kg tratados con roflumilast en comparación con los pacientes tratados con placebo (6,0% frente a 1,7%). Se observó una incidencia de 2,5% en los pacientes con un peso corporal basal igual o mayor a 60 kg tratados con roflumilast frente a un 2,2% en los pacientes tratados con placebo.

Tratamiento concomitante con antagonistas muscarínicos de larga duración (LAMA):

En el estudio RO-2455-404-RD se observó una mayor incidencia de pérdida de peso y del apetito, cefalea y depresión en pacientes a los que se les administró roflumilast de forma concomitante con antagonistas mucarínicos de larga duración además de con corticosteroides inhalados (CI) y agonistas β de larga duración (LABAs) en comparación con los pacientes tratados solamente de forma concomitante con roflumilast, con CI y LABAs.

La diferencia en la incidencia entre el tratamiento con roflumilast y con placebo fue cuantitativamente mayor en los pacientes tratados con LAMA como medicación concomitante observándose pérdida de peso (7,2% frente a 4,2%), pérdida de apetito (3,7% frente a 2,0%), cefalea (2,4% frente a 1,1%) y depresión (1,4% frente a -0,3%).

3.1.9.5 REVOLADE® TABLETAS 25 mg
REVOLADE® TABLETAS 50 mg

Expediente : 20019167 / 20019264
Radicado : 2016056326 / 2016056328
Fecha : 28/04/2016
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 25mg de Eltrombopag
Cada tableta recubierta contiene 50mg de Eltrombopag

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas

Indicaciones:

Revolade[®] está indicado en el tratamiento de pacientes con púrpura trombocitopénica idiopática crónica (ITP, por sus siglas en inglés) a fin de incrementar el recuento plaquetario y reducir o prevenir hemorragias en pacientes que han tenido una respuesta insuficiente al tratamiento con corticoides o inmunoglobulinas o que han presentado eventos adversos serios con estos.

Revolade[®] está indicado en pacientes con hepatitis crónica por infección viral C (HCV, por sus siglas en inglés) que cursen con trombocitopenia para:

- Permitir el inicio de la terapia basada en interferón
- Optimizar la terapia basada en interferón.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento. Embarazo. Lactancia. No se recomienda en niños menores de 18 años por no contar con suficientes datos de seguridad y eficacia.

Precauciones y advertencias:

No se han establecido los perfiles de eficacia y seguridad de revolade[®] para su uso en el tratamiento de otros padecimientos trombocitopénicos, incluyendo trombocitopenia inducida por quimioterapia y síndromes mielodisplásicos (MDS).

Vigilancia hepática: la administración de revolade puede ocasionar anomalías hepato biliares de laboratorio. En estudios clínicos en ITP crónica realizados con revolade[®], se observaron incrementos en las concentraciones séricas de alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST) y bilirrubina indirecta (véase reacciones adversas).

En general, estos hallazgos fueron leves (de grado 1-2), reversibles y no estuvieron acompañados de síntomas clínicamente significativos que indicaran una función hepática deteriorada. En dos estudios en ITP crónica controlados con placebo, se reportaron eventos adversos de incrementos en las concentraciones de ALT en 5.7 % y 4.0 % de los pacientes tratados con revolade[®] y placebo, respectivamente.

En 2 estudios clínicos controlados en pacientes trombocitopénicos con HCV, se reportaron valores de ALT o AST > 3 x ULN en 34 % y 38 % de los grupos con revolade[®] y placebo respectivamente. La administración de revolade[®] en combinación con terapia con peg-interferon/ribavirina se asocia con hiperbilirrubinemia indirecta. En general, se reportó bilirrubina total = 1.5 x ULN en 76 % y 50 % en los grupos con revolade[®] y placebo respectivamente.

Cuantifique las concentraciones séricas de ALT, AST y bilirrubina antes de iniciar el tratamiento con revolade[®] cada 2 semanas durante la fase de ajuste posológico, y de manera mensual después de establecer una dosis estable. Si la bilirrubina está elevada, lleve a cabo el fraccionamiento. Evalúe los resultados anormales de las pruebas hepáticas séricas con pruebas repetidas dentro de 3 a 5 días. Si se confirma la presencia de anomalías, vigile las pruebas hepáticas séricas hasta que la(s) anomalía(es) se resuelva(n), estabilice(n) o regrese(n) a sus niveles basales. Suspenda la administración de revolade[®] si se producen incrementos en las concentraciones de ALT (³ 3x el límite superior del valor normal [ULN]) en pacientes con funcionamiento hepático normal o en pacientes con elevaciones de transaminasas = 3 x la basal antes del tratamiento y: sean progresivos, o sean persistentes durante = 4 semanas, o, estén acompañados por un incremento en las concentraciones de bilirrubina directa, o estén acompañados por síntomas clínicos de lesión en el hígado o indicios de descompensación hepática.

Tenga precaución al administrar revolade[®] a pacientes con enfermedades hepáticas. En ITP crónica utilice una dosis inicial más baja de revolade[®] cuando lo administre revolade[®] a pacientes con cirrosis hepática (insuficiencia hepática).

Descompensación hepática (uso con interferón): los pacientes HCV crónicos con cirrosis pueden estar en riesgo de descompensación hepática, algunos con desenlace fatal, cuando reciben tratamiento con interferón alfa. En 2 estudios clínicos controlados en pacientes trombocitopénicos con HCV donde revolade[®] fue usado como necesario para lograr el recuento plaquetario requerida para recibir tratamiento antiviral, se reportaron hallazgos sugestivos de descompensación hepática más frecuentemente en el brazo con revolade (13 %) que en el brazo placebo (7 %). Pacientes con niveles bajos de albumina (< 3.5 g/dl) o valor basal = 10 del modelo para enfermedad hepática en estadio final (END-STAGE LIVER DISEASE - MELD por sus siglas en inglés) tuvieron un mayor riesgo de descompensación hepática. Pacientes con estas características deben ser monitoreados estrechamente para signos y síntomas de descompensación hepática. Refiérase a la respectiva información para la prescripción de interferón para ver los criterios de discontinuación. Revolade debe suspenderse si el tratamiento antiviral es discontinuado por descompensación hepática.

Complicaciones trombóticas/tromboembólicas: los recuentos plaquetarios superiores al intervalo normal representan un riesgo teórico de complicaciones trombóticas/tromboembólicas. En estudios clínicos en ITP realizados con revolade[®], se observaron eventos tromboembólicos en pacientes con recuentos plaquetarios bajos y normales.

Debe tenerse precaución cuando se administre revolade[®] a pacientes con factores de riesgo de tromboembolismo conocidos (p.ej., factor v de leiden, deficiencia de ATIII, síndrome antifosfolípido). La cuenta de plaquetas debe monitorearse estrechamente y

tomar en consideración el reducir la dosis o la discontinuación de revolade® si excede los niveles objetivo.

En estudios de ITP, se observaron 21 eventos tromboembólicos/trombóticos el 17 de 446 sujetos (3.8 %). Los eventos tromboembólicos (tee por sus siglas en inglés) incluyeron: embolia que incluyó embolia pulmonar, trombosis venosa profunda, ataque isquémico transitorio, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico y sospecha de prind (prolongada deficiencia neurológica isquémica reversible).

No debe usarse revolade® en pacientes con insuficiencia hepática (puntuación = 5 de la escala child-pugh) a menos que los beneficios esperados superen a los riesgos identificados de trombosis venosa portal. Cuando el tratamiento se considere adecuado, se debe tener precaución cuando se administre revolade a pacientes con insuficiencia hepática.

En 2 estudios controlados en pacientes trombocitopénicos con HCV recibiendo tratamiento a base de interferón, 31 de 955 sujetos (3 %) tratados con revolade® experimentaron TEE (3 %) y 5 de 484 sujetos (1 %) en el grupo placebo experimentaron tees. La trombosis venosa portal fue el TEE más común en ambos grupos de tratamiento (1 % de pacientes tratados con revolade® versus < 1 % con placebo). No se observó relación temporal específica entre el inicio del tratamiento y el evento de TEE. La mayoría de los TEES se resolvieron y no llevaron a la discontinuación del tratamiento antiviral.

En un estudio controlado, realizado en pacientes trombocitopénicos con hepatopatía crónica (n = 288, población de seguridad) que fueron sometidos a procedimientos invasivos programados, hubo un mayor riesgo de desarrollar trombosis de vena portal en pacientes tratados con 75 mg de revolade® una vez al día durante 14 días. Seis de 143 (4%) pacientes adultos con enfermedad hepática crónica que recibieron revolade® eltrombopag experimentaron eventos tromboembólicos (todos del sistema venoso portal), y dos de 145 (1%) sujetos del grupo placebo experimentaron eventos tromboembólicos (uno del sistema venoso portal y un infarto al miocardio). Cinco sujetos tratados con revolade® eltrombopag con un TEE experimentaron el evento en el lapso de 14 días después de completar la dosificación de revolade eltrombopag, y con un conteo plaquetario superior a 200,000 µL.

Revolade® no está indicado para el tratamiento de trombocitopenia en pacientes con enfermedad hepática crónica en preparación para procedimientos invasivos.

Hemorragia después de suspender la administración de revolade®: después de suspender el tratamiento con revolade®, en la mayoría de los pacientes los recuentos plaquetarios regresan a los niveles basales en un lapso de 2 semanas, lo cual incrementa el riesgo de hemorragias y, en algunos casos, podría ocasionar

hemorragias. Se deben vigilar los recuentos plaquetarios de manera semanal durante las 4 semanas posteriores a la suspensión del tratamiento con revolade®.

Formación de reticulina en la médula ósea y riesgo de desarrollar fibrosis medular: los agonistas de los receptores de trombopoyetina (TPO), incluyendo revolade, son capaces de incrementar el riesgo de desarrollo o progresión de fibras de reticulina dentro de la médula ósea.

Antes de iniciar el tratamiento con revolade®, examine estrechamente el estudio citológico de sangre periférica para establecer un nivel basal de anomalías en la morfología celular. Una vez que se identifique una dosis estable de revolade®, realice un hemograma completo (CBC) con fórmula leucocítica (WBC) de manera mensual. Si se observan células inmaduras o displásicas, examine los estudios citológicos de sangre periférica en cuanto a nuevas anomalías morfológicas o agravamiento de las ya existentes (p.ej., eritrocitos deformes en forma de gota (teardrop) y nucleados, leucocitos inmaduros) o citopenia(s). Si el paciente desarrolla nuevas anomalías morfológicas, un agravamiento de las ya existentes o citopenia(s), suspenda el tratamiento con revolade® y contemple una biopsia de médula ósea, incluyendo tinción para detectar fibrosis.

Malignidades y progresión de las malignidades: existe una preocupación teórica que consiste en que los antagonistas del tpo^r son capaces de estimular la progresión de las malignidades hematológicas existentes, como los MDS. A lo largo de los estudios clínicos realizados en ITP (n = 493), no se demostró diferencia alguna en la incidencia de las malignidades o malignidades hematológicas entre los pacientes tratados con placebo y revolade®. Esto es consistente con la información derivada de investigación no clínica, donde no se ha demostrado proliferación celular maligna tras la co-incubación de revolade con líneas celulares de MDS, líneas celulares de leucemia múltiple y líneas celulares de tumores sólidos (colon, próstata, ovario y pulmones).

Cataratas: se observaron cataratas en estudios toxicológicos de revolade® realizados en roedores. Se desconoce la pertinencia clínica de este hallazgo. Se recomienda una vigilancia periódica de los pacientes para descartar la formación de cataratas.

En estudios controlados en pacientes trombocitopénicos con HCV recibiendo tratamiento basado en interferón (n = 1439), se reportó progresión de catarata (s) preexistente (s) o casos nuevos de cataratas en 8 % en el grupo de revolade® y 5 % del grupo placebo.

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 y grupo etario.
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Prospecto Internacional, Referencia No. 2016-PSB/GLC-0800-e s con fecha de distribución el 30 de Marzo de 2016 (v. IPTI)
- Declaración Sucinta Referencia No. 2016-PSB/GLC-0800-e s con fecha de distribución el 30 de Marzo de 2016 (v. IPTI).

Nueva dosificación y grupo etario:

El esquema posológico del eltrombopag debe individualizarse en función del recuento de plaquetas del paciente.

El eltrombopag debe administrarse al menos dos horas antes o cuatro horas después de productos como los antiácidos, los derivados lácteos o los suplementos minerales que contengan cationes polivalentes (p. ej. aluminio, calcio, hierro, magnesio, selenio y zinc).

El eltrombopag puede tomarse con alimentos con un bajo contenido de calcio (< 50 mg) o preferiblemente sin calcio.

Trombocitopenia inmunitaria (idiopática) crónica

Se debe utilizar la dosis más baja de eltrombopag necesaria para alcanzar y mantener un recuento de plaquetas $\geq 50.000/\mu\text{l}$. La dosis se ajustará en función de la respuesta del recuento de plaquetas. No se debe utilizar el eltrombopag para normalizar el recuento de plaquetas. En los estudios clínicos, la cifra de plaquetas aumentó habitualmente entre una y dos semanas después del comienzo del tratamiento y disminuyó entre una y dos semanas después de su suspensión.

Esquema posológico inicial

Adultos y pacientes pediátricos de 6 a 17 años

La dosis inicial recomendada de eltrombopag es de 50 mg una vez al día.

En los pacientes adultos y pediátricos de 6 a 17 años con PTI y de ascendencia asiática oriental (como chinos, japoneses, taiwaneses, coreanos o tailandeses), la dosis inicial de eltrombopag será de 25 mg una vez al día.

Pacientes pediátricos de 1 a 5 años

La dosis inicial recomendada de eltrombopag es de 25 mg una vez al día.

En los pacientes pediátricos de 1 a 5 años con PTI y de ascendencia asiática oriental (como chinos, japoneses, taiwaneses, coreanos o tailandeses), la dosis inicial de eltrombopag será de 25 mg en días alternos.

Supervisión y ajuste de la dosis

Adultos y pacientes pediátricos de 1 a 17 años

Después de empezar el tratamiento con eltrombopag, se debe ajustar la dosis según sea necesario para alcanzar y mantener un recuento de plaquetas $\geq 50.000/\mu\text{l}$, a fin de reducir el riesgo de hemorragia. No se debe sobrepasar la dosis diaria de 75 mg.

Durante el tratamiento con eltrombopag, se deben realizar regularmente pruebas hematológicas y de función hepática y modificar el esquema posológico en función de la cifra de plaquetas según se indica en la Tabla 1. También se debe obtener semanalmente un recuento sanguíneo completo, con cifra de plaquetas y frotis de sangre periférica, hasta que la cifra de plaquetas se estabilice ($\geq 50.000/\mu\text{l}$ durante al menos cuatro semanas). Posteriormente se obtendrá un recuento sanguíneo completo mensual con cifra de plaquetas y frotis de sangre periférica.

Tabla 1 Ajuste de la dosis de eltrombopag en pacientes con PTI

Recuento de plaquetas	de	Ajuste de la dosis o respuesta
< 50.000/ μl	después de al menos dos semanas de tratamiento	Aumentar 25 mg la dosis diaria hasta un máximo de 75 mg/día. [#]
$\geq 200.000/\mu\text{l}$ $\leq 400.000/\mu\text{l}$	a	Disminuir 25 mg la dosis diaria. Esperar dos semanas para evaluar el efecto de este ajuste de la dosis y de cada ajuste posterior.*
> 400.000/ μl		Interrumpir el tratamiento con eltrombopag y aumentar la frecuencia de los controles del recuento de plaquetas a dos veces por semana. Una vez que el recuento de plaquetas sea < 150.000/ μl , reanudar el tratamiento con una dosis diaria más baja.*

- En los pacientes que estén recibiendo 25 mg de eltrombopag en días alternos, aumentar la dosis a 25 mg una vez al día.

- En los pacientes que estén recibiendo 25 mg de eltrombopag una vez al día, considerar una reducción de la dosis a 12,5 mg una vez al día o bien a 25 mg en días alternos.

Por lo general, la dosis de eltrombopag debe ajustarse mediante incrementos o disminuciones de 25 mg una vez al día. Sin embargo, en algunos pacientes puede ser necesario combinar comprimidos de distintas dosis en días diferentes o reducir la frecuencia de administración.

Después de cada ajuste de la dosis de eltrombopag, se debe controlar el recuento de plaquetas como mínimo una vez por semana durante dos o tres semanas. Hay que esperar al menos dos semanas para observar el efecto del ajuste de la dosis en el recuento de plaquetas del paciente antes de considerar un nuevo aumento de la dosis. En pacientes con cirrosis hepática (disfunción hepática) de cualquier grado, se esperará tres semanas antes de aumentar la dosis.

Suspensión del tratamiento

Adultos y pacientes pediátricos de 1 a 17 años

Si después de cuatro semanas de tratamiento con 75 mg de eltrombopag una vez al día el recuento de plaquetas no alcanza un nivel suficiente como para evitar hemorragias de importancia clínica, se debe suspender el tratamiento.

Trombocitopenia asociada a hepatitis C crónica (HCV)

Cuando se administre eltrombopag en combinación con antivirales, se debe consultar los detalles relativos a la administración de estos medicamentos en la correspondiente información general para la prescripción.

Se utilizará la dosis más baja de eltrombopag necesaria para alcanzar y mantener un recuento de plaquetas que permita iniciar y optimizar el tratamiento antiviral. La dosis se ajustará en función de la respuesta del recuento de plaquetas. No se debe utilizar eltrombopag para normalizar el recuento de plaquetas. En los estudios clínicos, la cifra de plaquetas aumenta habitualmente en la primera semana de tratamiento.

Adultos

Esquema posológico inicial

La dosis inicial de eltrombopag es de 25 mg una vez al día.

En los pacientes con hepatitis C crónica de ascendencia asiática oriental (como chinos, japoneses, taiwaneses, coreanos o tailandeses), la dosis inicial de eltrombopag será de 25 mg una vez al día.

Supervisión y ajuste de la dosis

La dosis de eltrombopag debe ajustarse mediante incrementos de 25 mg cada dos semanas según sea necesario para alcanzar el recuento de plaquetas que permita iniciar el tratamiento antiviral (véase la Tabla 2). Antes de empezar el tratamiento antiviral, se supervisará el recuento de plaquetas cada semana.

Durante el tratamiento antiviral, se debe ajustar la dosis de eltrombopag según sea necesario para evitar reducir la dosis de peginterferón. También debe vigilarse el recuento de plaquetas semanalmente hasta que se estabilice. Posteriormente se obtendrá un recuento sanguíneo completo mensual con cifra de plaquetas y frotis de sangre periférica.

No se debe sobrepasar la dosis de 100 mg de eltrombopag una vez al día. Consúltense las instrucciones específicas para la administración de peginterferón alfa o ribavirina en la información general para la prescripción correspondiente.

Tabla 2 Ajuste de la dosis de eltrombopag durante el tratamiento antiviral en pacientes con infección por el HCV

Recuento de plaquetas	Ajuste de la dosis o respuesta
< 50.000/ μ l después de al menos dos semanas de tratamiento	Aumentar 25 mg la dosis diaria hasta un máximo de 100 mg/día.
$\geq 200.000/\mu$ l $\leq 400.000/\mu$ l	a Disminuir 25 mg la dosis diaria. Esperar dos semanas para evaluar el efecto de este ajuste de la dosis y de cada ajuste posterior.*
> 400.000/ μ l	Interrumpir el tratamiento con eltrombopag y aumentar la frecuencia de los controles del recuento de plaquetas a dos veces por semana. Una vez que el recuento de plaquetas sea < 150.000/ μ l, reanudar el tratamiento con una dosis diaria más baja.*

* - En los pacientes que estén recibiendo 25 mg de eltrombopag una vez al día, considerar una reducción de la dosis a 12,5 mg una vez al día o bien a 25 mg en días alternos.

Suspensión del tratamiento

En los pacientes con infección por el HCV de genotipo 1, 4 o 6 que no alcancen una respuesta virológica en la semana 12, se debe valorar la posibilidad de suspender el

tratamiento con eltrombopag independientemente de la decisión de continuar o no el tratamiento con interferón. Si después de 24 semanas de tratamiento sigue siendo detectable el ARN del HCV, se suspenderá el tratamiento con eltrombopag.

La administración de eltrombopag deberá finalizar cuando se suspenda el tratamiento antiviral. También se debe interrumpir el tratamiento con eltrombopag si la respuesta del recuento de plaquetas es excesiva (como se indica en la Tabla 2) o si aparecen anomalías importantes en las pruebas de función hepática.

Niños

No se ha demostrado la eficacia ni la seguridad del eltrombopag en niños con infección crónica por el HCV.

Otras poblaciones (todas las indicaciones terapéuticas)

Pacientes de edad avanzada

Los datos sobre la administración de eltrombopag a pacientes de 65 años de edad o más son escasos. En los estudios clínicos del eltrombopag no se observaron diferencias de importancia clínica en cuanto a la seguridad del fármaco entre los pacientes ≥ 65 años y los pacientes más jóvenes. En otros informes clínicos tampoco se han señalado diferencias de respuesta entre los pacientes de edad avanzada y los más jóvenes, aunque no se puede descartar la posibilidad de que algunos pacientes de más edad sean más sensibles al fármaco.

Disfunción renal

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal. Sin embargo, debido a la escasa experiencia clínica, el tratamiento con eltrombopag debe administrarse con precaución y con una estrecha supervisión en los pacientes con disfunción renal.

Disfunción hepática

En los pacientes con PTI y cirrosis hepática (disfunción hepática, puntuación ≥ 5 en la escala de Child-Pugh), el tratamiento con eltrombopag debe administrarse con precaución y con una estrecha supervisión.

Si se considera imprescindible utilizar eltrombopag en pacientes con PTI y disfunción hepática, la dosis inicial será de 25 mg una vez al día. Una vez empezado el tratamiento en los pacientes con disfunción hepática, hay que esperar tres semanas antes de aumentar la dosis de eltrombopag.

La dosis inicial de eltrombopag en los pacientes con hepatitis C crónica y disfunción hepática es de 25 mg una vez al día.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus excipientes.

Advertencias y precauciones

No se ha demostrado la eficacia ni la seguridad del eltrombopag en otros trastornos trombocitopénicos, como la trombocitopenia secundaria a quimioterapia y los síndromes mielodisplásicos (SMD).

Hepatotoxicidad: la administración de eltrombopag puede causar anomalías de laboratorio hepatobiliares, hepatotoxicidad grave y lesión hepática potencialmente mortal.

En los estudios clínicos que se llevaron a cabo en pacientes adultos y pediátricos (de 1 a 17 años) con PTI crónica tratados con eltrombopag se observaron aumentos en los valores séricos de alanina-aminotransferasa (ALT), aspartato-aminotransferasa (AST) y bilirrubina indirecta.

Estas anomalías fueron en su mayoría leves (grado 1-2) y reversibles, y no se acompañaron de síntomas de importancia clínica que indicaran un deterioro de la función hepática. En dos estudios comparativos con placebo en adultos con PTI crónica se notificaron eventos adversos de elevación de la ALT en el 5,7% de los pacientes del grupo del eltrombopag y en el 4,0% de los pacientes del grupo del placebo. En dos estudios comparativos con placebo en pacientes pediátricos (de 1 a 17 años) con PTI crónica se notificaron elevaciones de la ALT ≥ 3 veces el límite superior del intervalo normal ($3 \times \text{LSN}$) en el 4,7% de los pacientes del grupo del eltrombopag y en el 0% de los pacientes del grupo del placebo.

En dos estudios clínicos comparativos en pacientes trombocitopénicos con infección por el HCV se notificaron valores de ALT o AST $\geq 3 \times \text{LSN}$ en el 34% de los pacientes del grupo del eltrombopag y en el 38% del grupo del placebo. La administración de eltrombopag en combinación con peginterferón/ribavirina se asocia a hiperbilirrubinemia indirecta. En total, se notificaron valores de bilirrubina total $\geq 1,5 \times \text{LSN}$ en el 76% de los pacientes del grupo del eltrombopag y en el 50% del grupo del placebo.

Deben medirse las concentraciones séricas de ALT, AST y bilirrubina antes de iniciar el tratamiento con eltrombopag, cada dos semanas durante la fase de ajuste de dosis y mensualmente una vez alcanzada una dosis estable. En presencia de hiperbilirrubinemia, se debe analizar la bilirrubina fraccionada. En caso de anomalías en las pruebas de función hepática, es necesario repetir los análisis en el plazo de tres a cinco días. Si las alteraciones se confirman, se harán pruebas de función hepática de control hasta que los resultados se normalicen, se estabilicen o vuelvan a los valores iniciales. Se debe interrumpir el tratamiento con eltrombopag si aumentan los valores de ALT $\geq 3 \times \text{LSN}$ en pacientes con función hepática normal o $\geq 3 \times$ valor inicial (o $>5 \times$

LSN, el valor que sea menor) en pacientes con elevación de las transaminasas antes del tratamiento y si el aumento es:

- Progresivo, o
- Persiste durante al menos cuatro semanas, o
- Se acompaña de hiperbilirrubinemia directa, o
- Se acompaña de síntomas clínicos de lesión hepática o de signos de descompensación hepática.

La administración de eltrombopag a pacientes con hepatopatía debe hacerse con precaución. En los pacientes con PTI y disfunción hepática, el tratamiento con el eltrombopag debe comenzar con una dosis más baja.

Descompensación hepática (administración junto con interferón)

Durante el tratamiento con interferón alfa, los pacientes con infección crónica por el HCV y cirrosis corren el riesgo de sufrir descompensación hepática, que en algunos casos puede llegar a ser mortal. En dos estudios clínicos comparativos en pacientes trombocitopénicos con infección por el HCV que recibieron eltrombopag para conseguir el recuento de plaquetas necesario para el tratamiento antiviral, las observaciones toxicológicas indicativas de descompensación hepática fueron más frecuentes en el grupo del eltrombopag (13%) que en el grupo del placebo (7%). El riesgo de descompensación hepática fue mayor en los pacientes con hipoalbuminemia ($< 3,5$ g/l) o una puntuación inicial ≥ 10 en el índice MELD (*Model for End-Stage Liver Disease*). Los pacientes con estas características deben ser objeto de una vigilancia estrecha para detectar signos y síntomas de descompensación hepática. Consúltense los criterios de suspensión del tratamiento en la información general para la prescripción del interferón. En caso de que se suspenda el tratamiento antiviral por descompensación hepática, deberá suspenderse también el tratamiento con eltrombopag.

Complicaciones trombóticas o tromboembólicas

Una cifra de plaquetas por encima del intervalo normal supone un riesgo teórico de complicaciones trombóticas o tromboembólicas. En los ensayos clínicos en pacientes con PTI se han observado eventos tromboembólicos con cifras bajas y normales de plaquetas.

En los pacientes con factores de riesgo conocidos de tromboembolia (como el factor V Leiden, la deficiencia de ATIII o el síndrome antifosfolípido), la administración de eltrombopag debe hacerse con precaución. Se hará un seguimiento estrecho del recuento de plaquetas y, si supera los valores deseados, se valorará la posibilidad de reducir la dosis o suspender el tratamiento con eltrombopag.

En estudios en adultos con PTI se observaron 21 eventos trombóticos o tromboembólicos (ETE) en 17 de 446 pacientes (3,8%). Estos ETE consistieron en: embolia (incluida la embolia pulmonar), trombosis venosa profunda, accidente isquémico transitorio, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular (ACV) isquémico y sospecha de déficit neurológico prolongado y reversible de origen isquémico.

El eltrombopag no debe usarse en pacientes con disfunción hepática (puntuación ≥ 5 en la escala de Child-Pugh) a menos que el beneficio esperado justifique el riesgo identificado de trombosis venosa portal. Cuando el tratamiento se considere oportuno, la administración de eltrombopag a pacientes con disfunción hepática debe hacerse con precaución.

En dos estudios comparativos en pacientes trombocitopénicos con infección por el HCV que recibieron tratamiento con interferón, presentaron ETE 31 de los 955 pacientes (3%) tratados con eltrombopag y 5 de los 484 pacientes (1%) del grupo del placebo. El ETE más frecuente en los dos grupos de tratamiento fue la trombosis venosa portal (1% de los pacientes del grupo del eltrombopag y menos del 1% de los pacientes del grupo del placebo). No se observó una relación temporal específica entre el comienzo del tratamiento y la aparición de los ETE. La mayoría de los ETE se resolvieron y no motivaron la suspensión del tratamiento antiviral.

En un estudio comparativo en pacientes con trombocitopenia y hepatopatía crónica (n = 288, población de seguridad) sometidos a procedimientos invasivos programados, el riesgo de trombosis venosa portal aumentó en los pacientes tratados con 75 mg de eltrombopag una vez al día durante 14 días. Presentaron ETE seis de los 143 adultos (4%) con hepatopatía crónica que recibieron eltrombopag (todos en el sistema venoso portal) y dos de los 145 pacientes (1%) del grupo del placebo (uno en el sistema venoso portal y el otro un infarto de miocardio). Cinco pacientes tratados con eltrombopag presentaron un ETE en los 14 días siguientes a la última dosis de eltrombopag y con un recuento de plaquetas > 200.000/μl.

El eltrombopag no está indicado para el tratamiento de la trombocitopenia en pacientes con hepatopatía crónica que se estén preparando para un procedimiento invasivo.

Hemorragia después de suspender el tratamiento con eltrombopag

En la mayoría de los pacientes, el recuento de plaquetas vuelve a los valores iniciales en el plazo de dos semanas desde la suspensión del tratamiento con eltrombopag , lo cual aumenta el riesgo de hemorragia y en algunos casos provoca efectivamente hemorragias. Tras la interrupción del tratamiento con eltrombopag se debe hacer un seguimiento semanal del recuento de plaquetas durante cuatro semanas.

Neoplasias malignas y progresión de neoplasias malignas

Existe la preocupación teórica de que los agonistas del TPO-R puedan estimular la progresión de neoplasias malignas hematopoyéticas preexistentes, como los SMD. En los ensayos clínicos en adultos con PTI ($n = 493$) o infección por el HCV ($n = 1439$) no se detectaron diferencias en cuanto a la incidencia de neoplasias malignas en general, y hematológicas en particular, entre los pacientes tratados con placebo y los tratados con eltrombopag. Esto coincide con la información de las investigaciones preclínicas en las que la incubación de líneas celulares de SMD, de diversas leucemias y de tumores sólidos (colon, próstata, ovario y pulmón) con eltrombopag no dio lugar a una proliferación de células malignas.

Cataratas

En los estudios toxicológicos del eltrombopag en roedores se observaron cataratas. Se recomienda vigilar la posible aparición de cataratas.

En estudios comparativos en pacientes trombocitopénicos con infección por el HCV que recibieron tratamiento con interferón ($n = 1439$), el 8% de los pacientes del grupo del eltrombopag y el 5% de los del grupo del placebo presentaron cataratas de nueva aparición o empeoramiento de cataratas ya existentes al inicio.

Mujeres con posibilidad de quedar embarazadas, embarazo, lactancia y fecundidad:

Fecundidad

En ratas, la administración de dosis de eltrombopag equivalentes al doble y al triple, respectivamente, de la exposición clínica humana determinada mediante el AUC no afectó la fecundidad de machos y hembras.

Embarazo

En estudios en ratas y conejos gestantes, el eltrombopag no fue teratógeno, pero causó una baja incidencia de costillas cervicales (malformación fetal) y una disminución del peso fetal con dosis que fueron tóxicas para la madre.

No se han realizado estudios comparativos adecuados sobre el uso de eltrombopag en mujeres embarazadas. Se desconoce el efecto que pueda tener el eltrombopag en el embarazo humano. El eltrombopag solo debe utilizarse durante el embarazo si el beneficio esperado justifica el posible riesgo para el feto.

Lactancia

Se desconoce si el eltrombopag pasa a la leche humana. El eltrombopag solo debe utilizarse durante la lactancia si el beneficio esperado para la madre justifica el posible riesgo para el lactante.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el

interesado debe allegar estudios clínicos adicionales con mayor número de pacientes en el nuevo grupo etario propuesto (1 a 17 años) que permitan determinar mejor la respuesta en cuanto a eficacia y seguridad.

3.1.9.6. ACETAMINOFEN GOTAS X 100 mg/mL.

Expediente : 15678
 Radicado : 2014150716 / 2015087972 / 16060866
 Fecha : 09/07/2015
 Fecha CRC : 09/06/2016
 Interesado : Genfar S.A.
 Fabricante : Sanofi Aventis de Colombia S.A.

Composición: Cada mL contiene acetaminofén 100 mg

Forma farmacéutica: Solución oral

Indicaciones: Analgésico, antipirético.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al acetaminofén. Adminístrese con precaución a pacientes con insuficiencia hepática o renal.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al auto No. 2015004020 generado por concepto emitido en el Acta No. 02 del 2015, numeral 3.1.9.10., en el sentido de allegar la información prescriptiva actualizadas Versión 1.0 Fecha de revisión 26-Junio-2015, en la cual se encuentra ajustada las precauciones, advertencias y posología.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no se ajustó a lo solicitado en el Acta No. 02 del 2015, numeral 3.1.9.10., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar la modificación de dosificación para el producto de la referencia, por cuanto no se debe proporcionar más de 10 mg/Kg por toma. Teniendo en cuenta lo anterior, la Sala recomienda negar la información para prescribir.

La Sala aclara el concepto emitido mediante Acta No. 02 del 2015, numeral 3.1.9.10., en el sentido de recomendar aprobar las contraindicaciones, precauciones y advertencias como se encuentran a continuación y no como aparece en el acta mencionada:

Nuevas Contraindicaciones: Hipersensibilidad al acetaminofén o a los componentes del producto. Adminístrese con precaución a pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Nuevas Precauciones y advertencias: En niños, la dosis recomendada de acetaminofén es de máximo 60 mg/Kg por día, repartido en concentraciones que no proporcionen más de 10 mg/Kg por toma. No administrar la dosis recomendada por más de cinco (5) días consecutivos. Si persiste el dolor o la fiebre por más de tres (3) días consecutivos, consultar al médico. Contiene sacarina sódica. Este medicamento contiene sacarosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa, malabsorción de glucosa-galactosa o insuficiencia de sacarosa-isomaltasa no deben tomar este medicamento. Este medicamento contiene alcohol.

3.1.9.7. SAPHRIS® TABLETAS SUBLINGUALES 10 mg

Expediente : 20021216
Radicado : 2015113799 / 2016061317
Fecha : 19/04/2016
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S.
Fabricante : Catalent UK Swindon Zydus Limited

Composición: Cada Tableta sublingual contiene Asenapina maleato 14,06mg
equivalente a asenapina 10mg

Forma farmacéutica: Tableta sublingual.

Indicaciones: Esquizofrenia: saphris está indicado para el tratamiento agudo y de mantenimiento de la esquizofrenia en adultos. Desorden bipolar: monoterapia: saphris está indicado para el tratamiento agudo de episodios maníacos o episodios mixtos asociados a la enfermedad bipolar i en adultos. Terapia adyuvante: saphris está indicado como terapia adyuvante con litio o valproato para el tratamiento agudo de episodios maníacos o mixtos asociados con la enfermedad bipolar i en adultos.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes. Advertencias y precauciones especiales para la utilización:

Para mayores con psicosis relacionada con demencia. Síndrome neuroléptico maligno (SNM). Convulsiones. La probabilidad de un intento de suicidio. Hipotensión ortostática.

Disquinesia tardía. Hiperprolactinemia. Intervalo QT. Hiperglicemia y diabetes mellitus.

Disfagia. Regulación de la temperatura corporal. Pacientes con alteración hepática severa. Reacciones de hipersensibilidad tipo I que incluyen anafilaxia y angioedema. En muchos casos estas reacciones se producen después de la primera dosis. Las reacciones de hipersensibilidad incluyen anafilaxis, angioedema, hipotensión, taquicardia, hinchazón de la lengua, disnea, sibilancias y erupción cutánea.

Los pacientes deben ser educados para reconocer los signos y síntomas de una reacción alérgica grave y aconsejada para que se pongan en contacto de inmediato con un profesional médico si experimentan alguno de esos síntomas mientras toman asenapina maleato.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016001351, emitido mediante Acta No. 23 de 2015, numeral 3.1.9.6., con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de dosificación:
- Inserto versión 07-2015
- Información para prescribir versión 07-2015.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presento respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 23 de 2015 numeral 3.9.6., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la modificación de Indicaciones para el producto de la referencia, únicamente así:

- Modificación de dosificación:
- Inserto versión 07-2015
- Información para prescribir versión 07-2015.

Nueva dosificación

Desorden Bipolar:

Monoterapia:

La dosis inicial recomendada de Saphris como monoterapia es de 5mg dos veces al día. La dosis puede incrementarse a 10mg dos veces al día, basada en la respuesta clínica individual y la tolerabilidad. En un corto plazo, un ensayo controlado de dosis fija no mostró evidencia de un beneficio adicional con una dosis dos veces al día de 10 mg en comparación con 5 mg dos veces al día.

Población pediátrica:

Los datos de seguridad y farmacocinética para pacientes en edades de 10-17 años se describe en las secciones 4,8 y 5,2, respectivamente, pero no se hace ninguna recomendación de la dosificación.

3.1.11. NUEVA VÍA DE ADMINISTRACIÓN

A) PRODUCTOS DE SINTESIS

3.1.11.1 DYNAPAR AQ SOLUCION INYECTABLE

Expediente : 20090901
 Radicado : 2016057241
 Fecha : 29/04/2016
 Interesado : Laboratorios Delta S.A.

Composición: Cada ampolla con 1mL de solución contiene 75mg de Diclofenaco Sódico

Forma farmacéutica: SH - Soluciones

Indicaciones: Analgésico, antiinflamatorio no esteroide

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes. -
 Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurotico. -
 Reacciones alérgicas a ácido acetil salicílico o aines. - úlcera péptica, sangrado
 Gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica. - disfunción hepática
 Severa. - cirugía de derivación arterial coronaria (bypass). "contiene en su fórmula:
 alcohol bencílico, por lo que no debe usarse en lactantes y/o niños prematuros.
 Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica.
 Disfunción hepática severa.

Precauciones y advertencias:

- Tercer trimestre de embarazo y lactancia.
- Insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30ml/min).
- Insuficiencia hepática moderada.
- Se recomienda que se debe iniciar tratamiento con las dosis más bajas.
- El uso concomitante con el ácido acetil salicílico (asa) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones.
- En el caso del ácido acetil salicílico (ASA) debe evitarse su uso en niños con enfermedades virales agudas

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

- Nueva vía de administración.
- Inserto versión 2

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:

- Inserto versión 2
- Modificación de la vía de administración en el sentido de incluir adicional a la previamente aprobada:

Vía de administración: intravenosa (Infusión intravenosa). No administrar como inyección intravenosa de bolo. Inmediatamente antes de iniciar una infusión intravenosa, la solución inyectable de Dynapar debe diluirse con solución salina al 0.9%.

3.2. ESTUDIOS FARMACOCINÉTICOS

A) PRODUCTOS DE SINTESIS

3.2.1 EXEMESTANO

Expediente : 20099985
Radicado : 2015132545 / 2016055955
Fecha : 28/04/2016
Interesado : Vitalchem Laboratories de Colombia S.A
Fabricante : EirGen Pharma

Composición: Cada tableta recubierta contiene 25mg de Exemestano

Forma farmacéutica: Tableta Recubierta

Indicaciones: Tratamiento de segunda línea de cáncer avanzado de seno en mujeres con estado posmenopáusico natural o inducido en el cual la enfermedad haya progresado después de la terapia antiestrogénica.

Tratamiento hormonal de tercera línea de cáncer de seno avanzado en mujeres con estado postmenopáusico natural o inducido cuya enfermedad haya progresado después

de tratamientos con antiestrógenos ya sean con esteroides de la aromatasa o progestina.

Tratamiento coadyuvante de mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama incipiente de estado desconocido o positivo a receptores estrogénicos, con el fin de reducir el riesgo de recidiva (distante y locorregional) y de cáncer contralateral.

Tratamiento del cáncer de mama avanzado en mujeres posmenopáusicas cuya enfermedad muestra avance después de tratamiento con tamoxifeno.

Tratamiento de primera línea del cáncer de mama avanzado en mujeres posmenopáusicas

Contraindicaciones: Exemestano está contraindicado en Hipersensibilidad al medicamento o a cualquiera de sus componentes. Embarazo, lactancia. El medicamento no debe administrarse a mujeres en estado endocrino premenopáusico. No debe administrarse concomitantemente con medicamentos que contengan estrógenos. Debe administrarse con precaución en pacientes que reciban medicamentos metabolizados por citocromo P450.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016002768, emitido mediante Acta No. 03 de 2016, numeral 3.2.5, con el fin de continuar con el proceso de aprobación del estudio de Bioequivalencia para el producto Exemestano 25 mg Tabletadas Recubiertas: Estudio aleatorizado, de etiqueta abierta, cruzado con 4 vías de réplica del Exemestano tabletas 25 mg (Eirgen Pharma Ltd) y Aromasin® tabletas 25 mg (Pharmacia Italia S.p.A) en sujetos sanos bajo condiciones de alimentación normocalórica.

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

3.2.2 MYCID-DR 360 mg TABLETAS, MYCID-DR 180 mg TABLETAS

Expediente : 20109031
Radicado : 2016059993
Fecha : 05/05/2016
Interesado : RB Pharmaceuticals S.A.S.
Fabricante : Alkem Laboratories LTD.

Composición:

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

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

Acta No. 18 de 2016 SEMPB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V0 01/04/2015



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1

Cada tableta de liberación retardada contiene 180mg de Ácido Micofenólico
Cada tableta de liberación retardada contiene 360mg de Ácido Micofenólico

Forma farmacéutica: Tabletas de Liberación Retardada

Indicaciones: Profilaxis de rechazo de órgano en trasplante de riñón

El ácido micofenólico de liberación retardada se indica para la profilaxis de rechazo de órgano en pacientes receptores de trasplante de riñón.

El ácido micofenólico de liberación retardada se indica para la profilaxis de rechazo de órgano en pacientes pediátricos de 5 años de edad y mayores, después de al menos 6 meses del trasplante.

El ácido micofenólico de liberación retardada debe usarse en combinación con ciclosporina y corticoesteroides

Contraindicaciones: El ácido micofenólico de liberación retardada en tabletas está contraindicado para pacientes con una hipersensibilidad al micofenolato sódico, al ácido micofenólico, al micofenolato mofetil, o a cualquiera de sus excipientes. Se han observado reacciones tales como erupciones, prurito, hipotensión y dolor de pecho en pruebas clínicas y en reportes post mercadeo.

Advertencias:

Toxicidad embriofetal

El uso de ácido micofenólico de liberación retardada en tabletas durante el embarazo está asociado con un aumento en el riesgo de pérdida del embarazo en el primer trimestre y en un aumento en el riesgo de malformaciones congénitas, especialmente del oído externo y otras anomalías faciales, incluyendo labio leporino y paladar hundido, y anomalías de los miembros distales, corazón, esófago, y riñón [ver Uso en poblaciones específicas].

Prevención de la exposición al embarazo y planeación

Las mujeres en potencial reproductivo deben ser concientizadas del aumento del riesgo de pérdida del embarazo en el primer trimestre y de malformaciones congénitas y deben ser aconsejadas respecto a la prevención del embarazo y planeación.

Manejo de la inmunosupresión

Únicamente los médicos con experiencia en terapia de inmunosupresión y manejo de pacientes con trasplante de órganos deberían prescribir ácido micofenólico de liberación retardada en tabletas. Los pacientes que reciben el medicamento deben ser cuidados en instalaciones equipadas y atendidas con recursos médicos de laboratorio y soporte adecuados. Los médicos responsables de la terapia de mantenimiento deben tener la información completa requerida para el seguimiento del paciente.

Linfoma y otras malignidades

Los pacientes que reciben inmunosupresores, incluyendo el ácido micofenólico de liberación retardada en tabletas, están en riesgo elevado de desarrollar linfomas y otras malignidades, particularmente de la piel [ver Reacciones adversas]. El riesgo parece estar relacionado más con la intensidad y la duración de la inmunosupresión que con el uso de un agente específico.

Como es usual con pacientes con riesgo elevado de cáncer en la piel, la exposición a la luz del sol y la luz UV debe ser limitada con el uso de prendas protectoras y de bloqueadores con un factor de protección alto.

El desorden linfoproliferativo post trasplante (PTLD) ha sido reportado en receptores de trasplante de órganos inmunosuprimidos. La mayoría de los eventos de PTLD parecen estar relacionados con la infección por el virus Epstein Barr (EBV). El riesgo de PTLD aparece mayormente en aquellos individuos que son EBV seronegativos, una población que incluye muchos niños jóvenes.

Infecciones serias

Los pacientes que reciben inmunosupresores, incluyendo el ácido micofenólico de liberación retardada en tabletas, están en riesgo elevado de desarrollar infecciones bacteriales, virales, micóticas y protozoarias, e infecciones virales nuevas o reactivadas incluyendo infecciones oportunistas [ver Advertencias y precauciones]. Estas infecciones pueden tener consecuencias serias, e incluso fatales. Debido al peligro de sobresupresión del sistema inmune que puede aumentar la susceptibilidad a la infección, la terapia de combinación de inmunosupresores debe ser usada con precaución.

Infecciones virales nuevas o reactivadas

Las infecciones por nefropatía asociada al poliomavirus (PVAN), por leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML) asociada al virus Jhon Cunningham (JC), o por citomegalovirus (CMV), y la reactivación de la hepatitis B (HBV) o la hepatitis C (HCV) han sido reportadas en pacientes tratados con inmunosupresores, incluyendo los derivados del ácido micofenólico (MPA) ácido micofenólico y MMF. La reducción en la inmunosupresión debe considerarse para los pacientes que desarrollen evidencia de infecciones virales nuevas o reactivadas. Los médicos también deben considerar el riesgo que la inmunosupresión reducida representa al aloinjerto funcional.

La infección por PVAN, especialmente la ocasionada por el virus BK, se asocia con serias consecuencias, incluyendo el deterioro de la función renal y la pérdida del injerto renal. El monitoreo de los pacientes puede ayudar a detectar pacientes en riesgo de PVAN.

La PML, que es fatal en algunas ocasiones, se presenta comúnmente con hemiparesia, apatía, confusión, deficiencias cognitivas y ataxia. Los factores de riesgo de PML incluyen el tratamiento con terapias inmunosupresoras y la deficiencia de la función renal. En los pacientes inmunosuprimidos, los médicos deben considerar la PML en el diagnóstico diferencial en pacientes que reporten síntomas neurológicos y debe considerarse clínicamente indicada la consulta con el neurólogo.

El riesgo de viremia por CMV y enfermedad por CMV es el más alto entre los pacientes de trasplante seronegativos por CMV en el momento del trasplante, que reciben un injerto de un donante CMV seronegativo. Existen acercamientos terapéuticos para limitar la enfermedad por CMV y deberían proporcionarse rutinariamente. El monitoreo de los pacientes puede ayudar a detectar pacientes en riesgo de enfermedad por CMV [ver Reacciones adversas].

La reactivación viral ha sido reportada en pacientes infectados con HBC o HCV. Se recomienda el monitoreo de pacientes infectados por signos clínicos y de laboratorio de HBC o HCV activos.

Discrasias sanguíneas incluyendo la aplasia pura de glóbulos rojos

Se han reportado casos de aplasia pura de glóbulos rojos (PRCA) en pacientes tratados con derivados del MPA en combinación con otros agentes inmunosupresores. El mecanismo para la PRCA inducida por los derivados del MPA es desconocido; la contribución relativa de otros inmunosupresores y sus combinaciones en un régimen inmunosupresor también es desconocida. En algunos casos, se encontró que la PRCA fue reversible con reducción de la dosis o cese de la terapia con derivados del MPA. En pacientes de trasplante, sin embargo, la reducción de la inmunosupresión puede poner en riesgo al injerto. Los cambios en la terapia con ácido micofenólico en receptores de trasplantes deberían ser llevados a cabo sólo bajo la supervisión adecuada para minimizar el riesgo de rechazo del injerto.

Los pacientes que reciben ácido micofenólico deben ser monitoreados por discrasias sanguíneas (por ejemplo, anemia y neutropenia). El desarrollo de neutropenia puede estar relacionado con el ácido micofenólico en sí, medicaciones concomitantes, infecciones virales o alguna combinación de estos. Debe realizarse un conteo sanguíneo completo semanalmente durante el primer mes, dos veces al mes en el segundo y tercer mes de tratamiento, y luego mensualmente a lo largo del primer año. Si ocurre alguna discrasia sanguínea [se desarrolla neutropenia ($ANC < 1,3 \times 10^3/mcl$) o anemia], la administración de ácido micofenólico debe ser interrumpida o la dosis reducida, hacerse las pruebas apropiadas, y el paciente manejado acordeamente.

Serías complicaciones en el tracto gastrointestinal

Se han reportado casos de sangrado gastrointestinal (con necesidad de hospitalización), perforaciones intestinales, úlceras gástricas, y úlceras duodenales en

pacientes tratados con ácido micofenólico. El ácido micofenólico debe administrarse con precaución en pacientes con enfermedades activas serias del sistema digestivo.

Inmunizaciones

El uso de vacunas vivas atenuadas debe evitarse durante el tratamiento con ácido micofenólico, los ejemplos incluyen (pero no se limitan a) los siguientes: influenza intranasal, sarampión, paperas, rubeola, polio oral, bacilo Calmette–Guérin (BCG, por sus siglas en inglés), fiebre amarilla, varicela y vacunas contra la tifoidea TY21a.

Deficiencias hereditarias raras

El ácido micofenólico es un inhibidor deshidrogenasa inosina monofosfato (IMPDH). El ácido micofenólico de liberación retardada en tabletas debe ser evitado en pacientes con deficiencia hereditaria rara de hipoxantina-guanina fosforibosiltransferasa (HGPRT) tales como los síndromes Lesch-Nyhan y Kelley-Seegmiller puesto que puede causar una exacerbación de los síntomas de la enfermedad caracterizados por la sobreproducción y acumulación de ácido úrico, lo que ocasiona síntomas asociados con la gota tales como artritis, tofos, nefrolitiasis o urolitiasis y enfermedad renal, incluyendo falla 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:

- Evaluación de Estudio de Bioequivalencia para el Ácido Micofenólico Tabletas de Liberación Retardada por 360 mg (MYCID-DR 360 mg TABLETAS) y 180 mg (MYCID-DR 180 mg TABLETAS) perteneciente a ALKEM LABORATORIES LTD., INDIA; para solicitud de Registro Sanitario.
- Inserto allegado mediante radicado No. 2016059993

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

3.2.3 KEPERTAN

Expediente : 20025587
 Radicado : 2016053708
 Fecha : 25/04/2016
 Interesado : A-H Robins S.A.S
 Fabricante : Colompack S.A.

Composición: Cada tableta contiene 500mg de Levetiracetam

Forma farmacéutica: Tabletas

Indicaciones: (Del registro) Está indicado como monoterapia en el tratamiento de las crisis parciales con o sin generalización secundaria en pacientes epilépticos desde los 16 años de edad recientemente diagnosticados. keppra está indicado como terapia coadyuvante en: el tratamiento de las crisis parciales con o sin generalización secundaria en pacientes epilépticos adultos y niños desde los 4 años de edad. en el tratamiento de crisis mioclónicas en adultos y adolescentes desde los 12 años de edad con epilepsia mioclónica juvenil, el tratamiento de crisis tónico clónicas en adultos y niños desde los 4 años de edad con epilepsia generalizada idiopática

Contraindicaciones: (Del registro) Hipersensibilidad al levetiracetam y otros derivados de la pirrolidona o algunos de los excipientes. Ajustar la dosis en pacientes con función renal comprometida. Niños menores de 4 años. Embarazo y lactancia. Se han notificado casos de suicidio, intento de suicidio, pensamientos y comportamientos suicidas en pacientes tratados con fármacos antiepilépticos.

Por tanto, los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos de depresión y/o pensamientos y comportamientos suicidas y debe considerarse el tratamiento adecuado. Se debe aconsejar a los pacientes (y a sus cuidadores) que consulten con sus médicos si aparecen signos de depresión y/o pensamientos suicidas.

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

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

3.2.4 RASAGILINE TARTRATE

Expediente : 20109472
 Radicado : 2016064508
 Fecha : 16/05/2016
 Interesado : Altadis Farmaceutica S.A.S.
 Fabricante : Atlantic Pharma S.A.

Composición: Cada tableta contiene 1.44 mg de Rasagiline tartrate

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Tratamiento de la enfermedad idiopática de parkinson (PD) en monoterapia (sin levodopa) o en terapia coadyuvante (con levodopa) en pacientes al final de las fluctuaciones de la dosis.

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

Tratamiento concomitante con otros inhibidores de la monoamino-oxidasa (MAO) (incluyendo medicamentos y productos naturales sin prescripción, ej. Hierba de San Juan) o petidina Deben transcurrir al menos 14 días entre la interrupción de la administración de rasagilina y el inicio del tratamiento con inhibidores de la MAO o petidina.

Rasagilina está contraindicada en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Advertencias: Debe evitarse el uso concomitante de rasagilina y fluoxetina o fluvoxamina Deben transcurrir al menos cinco semanas entre la interrupción de la administración de fluoxetina y el inicio del tratamiento con rasagilina. Deben transcurrir al menos 14 días entre la interrupción de la administración de rasagilina y el inicio del tratamiento con fluoxetina o fluvoxamina.

En pacientes tratados con agonistas de la dopamina y/o con tratamientos dopaminérgicos se pueden producir trastornos del control de los impulsos (TCI). Se han recibido también comunicaciones similares de TCI con rasagilina después de la comercialización. Se debe controlar regularmente la aparición de trastornos del control de los impulsos en los pacientes. Se debe informar a los pacientes y a sus cuidadores de los síntomas conductuales de los trastornos del control de los impulsos que se observaron en pacientes tratados con rasagilina, entre ellos casos de compulsión, pensamientos obsesivos, ludomanía, aumento de la libido, hipersexualidad, comportamiento impulsivo y gastos o compras compulsivos.

Como la rasagilina potencia los efectos de la levodopa, los efectos adversos de la levodopa pueden verse incrementados y se puede exacerbar una discinesia preexistente. La reducción de la dosis de levodopa puede mejorar este efecto adverso.

Se han notificado efectos hipotensores cuando se toma rasagilina de forma concomitante con levodopa. Los pacientes con enfermedad de Parkinson son especialmente vulnerables a los efectos adversos de la hipotensión debido a los problemas de marcha existentes.

No se recomienda el uso concomitante de rasagilina y dextrometorfano o simpaticomiméticos, como los que se encuentran en los descongestionantes nasales y orales o los medicamentos anticatarrales que contienen efedrina o pseudoefedrina

Durante el programa de desarrollo clínico, la aparición de casos de melanoma dio lugar a la consideración de una posible asociación con rasagilina. Los datos recogidos indican que la enfermedad de Parkinson, y no un fármaco en particular, está asociada con un riesgo elevado de cáncer de piel (no exclusivamente melanoma). Cualquier lesión cutánea sospechosa debería ser evaluada por un especialista.

Debe tenerse una precaución especial al iniciar el tratamiento con rasagilina en pacientes con insuficiencia hepática leve. El uso de rasagilina debe evitarse en pacientes con insuficiencia hepática moderada. En caso de que los pacientes progresen de insuficiencia hepática leve a moderada, la rasagilina debe interrumpirse

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:

- Estudios farmacocinéticos para el producto de la referencia.
- Inserto allegado mediante radicado No. 2016064508

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

3.2.5 ALMURA 20 mg

Expediente : 20109460
Radicado : 2016064397
Fecha : 16/05/2016
Interesado : Pisa Farmaceutica de Colombia S.A.
Fabricante : Laboratorios PiSA S.A. de C.V.

Composición: Cada tableta contiene 20mg de Leflunomida.

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Tratamiento de la artritis reumatoidea activa en adultos. Tratamiento de artritis psoriásica.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la Leflunomida o a cualquiera de los componentes del producto. En embarazo puede causar daños en el feto cuando se administra a la mujer gestante. Lactancia y menores de 18 años.

Si el paciente ya está recibiendo AINEs y/o corticosteroides a dosis bajas, puede continuarse su administración después de iniciar el tratamiento con leflunomida. El riesgo de malignidad, en particular de desórdenes infoproliferativos, podría ser aumentado con el uso de algunos medicamentos inmunosupresores.

Generales:

Debido a la prolongada vida media del metabolito activo, A771726, pueden ocurrir o persistir reacciones adversas incluso luego de la discontinuación de la administración de leflunomida. De ocurrir una reacción adversa severa por leflunomida, o si por cualquier otra razón se necesita eliminar rápidamente el A771726 del organismo, se debe iniciar el tratamiento con colestiramina o carbón activado según lo descrito (ver sobredosis) y continuarlo/repetirlo cuando sea clínicamente necesario. Para el tratamiento de sospechas de reacciones alérgicas / inmunológicas severas, puede ser necesaria la administración más prolongada de colestiramina o carbón activado para alcanzar una eliminación rápida y suficiente.

No se recomienda la administración conjunta de teriflunomida con leflunomida, como leflunomida es el compuesto original de teriflunomida.

Sistema Hepático:

Debido a que el metabolito activo del leflunomida, A771726, se fija fuertemente a las proteínas y se elimina por medio del metabolismo hepático y secreción biliar, y dado que posee un riesgo de hepatotoxicidad, leflunomida debe ser utilizada con precaución en pacientes con deterioro de la función hepática. No se recomienda el uso de leflunomida en pacientes con disfunción hepática severa o patologías hepáticas pre-existentes. Antes del inicio del tratamiento y, al menos en intervalos mensuales durante los primeros 6 meses de tratamiento, se debe verificar el valor de ALT (SGPT), posteriormente este se debe verificar cada 6-8 semanas. Los lineamientos para el ajuste de la dosis o la discontinuación en base a la severidad y persistencia de la elevación del valor de ALT son los siguientes: Para elevaciones confirmadas de ALT entre 2 a 3 veces del límite superior normal, la reducción de la dosis normal de 20 a 10 mg/día puede permitir la continuidad de la administración de leflunomida bajo estrecho monitoreo. Si la elevación de la ALT (SGPT) entre 2 a 3 veces desde límite superior normal persiste o si se confirman elevaciones de ALT de más de tres veces, se debe discontinuar la administración de leflunomida. Se debe administrar colestiramina o carbón activado para disminuir rápidamente los niveles de A771726. Durante el tratamiento con leflunomida se han reportado casos raros de lesiones hepáticas serias, en casos aislados con desenlaces fatales. La mayoría de los casos ocurrieron dentro de los primeros 6 meses de tratamiento. Aunque no se ha establecido una relación causal con la leflunomida y en la mayoría de los casos estuvieron presentes múltiples factores de confusión, se considera esencial que las recomendaciones de monitoreo se sigan muy de cerca. Debido a un potencial efecto hepatotóxico aditivo, se recomienda que el consumo del alcohol se evite durante el tratamiento con leflunomida.

Sistema inmunológico y hematopoyético:

Pacientes con anemia, leucopenia y/o trombocitopenia pre-existente así como también pacientes con disfunción de la médula ósea o aquellos en riesgo de supresión de la médula ósea, poseen un alto riesgo de reacciones hematológicas. Antes de comenzar el tratamiento con leflunomida se debe llevar a cabo un conteo completo de las células sanguíneas, incluyendo un conteo diferencial de células blancas y plaquetas, esto también se debe llevar a cabo de forma mensual por los primeros 6 meses de tratamiento y posteriormente cada 6-8 semanas. Se debe llevar a cabo monitoreo hematológico frecuente (cuadro hemático completo, incluyendo conteo diferencial de células blancas y plaquetas) en:

Pacientes con tratamientos concomitantes o recientes con medicamentos inmunosupresores o hematotóxicos, y cuando el tratamiento con leflunomida es seguido por dichas sustancias sin un periodo de lavado.

- Pacientes con historial de alteraciones hematológicas significativas.
- Pacientes con alteraciones hematológicas significativas severas al inicio del tratamiento debido a causas distintas a patologías artríticas.

Debido al potencial de inmunosupresión, aunque no existe experiencia clínica, la leflunomida no es recomendada en pacientes con: inmunodeficiencia severa (ej. SIDA), disfunción significativa de la médula ósea e infecciones severas.

Infecciones:

Los medicamentos tales como leflunomida que poseen un potencial de inmunosupresión pueden hacer a los pacientes más susceptibles a infecciones, incluyendo infecciones oportunistas. Las infecciones pueden ser más severas y por lo tanto, requerir tratamientos tempranos y agresivos.

En el evento de ocurrencia de una infección seria puede ser necesario interrumpir el tratamiento con leflunomida y administrar un procedimiento de lavado.

Antes de iniciar el tratamiento, todos los pacientes deben ser evaluados para tuberculosis activa e inactiva ("latente"), según las recomendaciones locales. Los pacientes con antecedentes de tuberculosis deben ser monitorizados cuidadosamente debido a la posibilidad de reactivación de la infección.

Aparato respiratorio:

Durante el tratamiento con leflunomida se puede presentar la enfermedad pulmonar intersticial aguda. El riesgo de que esto ocurra se ha observado principalmente en pacientes con un historial de enfermedad pulmonar intersticial. La enfermedad pulmonar intersticial es una alteración potencialmente fatal, puede ocurrir de forma aguda durante la terapia. Síntomas pulmonares, tales como tos y disnea, pueden ser una razón para la discontinuación de la terapia y realizar una adecuada investigación posterior.

Neuropatía Periférica:

Se han reportado casos de neuropatía periférica en pacientes tratados con leflunomida. La mayoría de los pacientes se recuperaron después de discontinuar leflunomida pero algunos pacientes presentaron persistencia de los síntomas. Pacientes mayores de 60 años, la administración de medicamentos neurotóxicos concomitante, y diabetes puede aumentar el riesgo de neuropatía periférica. Si un paciente que toma leflunomida desarrolla neuropatía periférica, se debe considerar la discontinuación del tratamiento y realizar el procedimiento de eliminación del medicamento.

Disfunción renal:

Actualmente la experiencia disponible no es suficiente para realizar recomendaciones de dosificación para pacientes con disfunción renal. Se debe tener precaución cuando se administra la leflunomida en esta población. Es de considerar que el metabolito activo de leflunomida, A771726, se fija fuertemente a las proteínas.

Reacciones de la piel:

Los casos de síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y reacciones de drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) han sido reportados en pacientes tratados con leflunomida. Si un paciente tratado con leflunomida desarrolla alguna de estas enfermedades de la piel, el tratamiento debe interrumpirse y los procedimientos de lavado debe iniciarse inmediatamente.

Presión sanguínea:

Se debe verificar la presión sanguínea antes de comenzar el tratamiento con leflunomida y luego de forma periódica.

Uso en pacientes del sexo masculino:

La información disponible no sugiere que la leflunomida pueda ser asociada con un incremento en la toxicidad fetal mediada por el sexo masculino. Sin embargo, no se han conducido estudios en animales para evaluar este riesgo específico. Para minimizar cualquier riesgo posible, los hombres que estén deseando ser padres deben considerar discontinuar el uso de leflunomida y realizar el procedimiento de eliminación de la droga.

Uso durante el embarazo y la lactancia:

No existen datos clínicos que evalúen leflunomida en mujeres en período de gestación. Sin embargo el A771726 es teratogénico en ratas y conejos, y puede causar daños fetales en humanos. Leflunomida está contraindicada en mujeres en periodo de gestación, o en mujeres potencialmente fértiles quienes no estén utilizando métodos anticonceptivos confiables durante el tratamiento con leflunomida y posteriormente mientras los niveles en plasma del metabolito A771726 continúen superiores a 0.02mg/L. Se debe excluir un embarazo antes de iniciar el tratamiento con leflunomida.

Se les debe aconsejar a las pacientes que si ocurriera un retraso del ciclo menstrual u otra razón de sospecha de embarazo, se debe notificar de inmediato al médico para

realizar las respectivas pruebas de embarazo, y de ser positivas el médico y la paciente deben discutir el riesgo del embarazo.

Es posible que la disminución rápida de los niveles en sangre del metabolito activo, mediante el procedimiento de eliminación de la droga descrito a continuación, en el primer retraso de la menstruación pueda disminuir el riesgo para el feto causado por leflunomida.

Se recomienda el uso de cualquiera de los siguientes procedimientos para mujeres que deseen quedar embarazadas luego de recibir el tratamiento con leflunomida:

Método 1: Luego de suspender el tratamiento con leflunomida, se debe administrar 8g de colestiramina 3 veces al día, por un periodo de 11 días.

Método 2: Luego de suspender el tratamiento con leflunomida, se debe administrar 50g de carbón activado, 4 veces al día por un periodo de 11 días.

El periodo de tiempo de 11 días no necesariamente tiene que ser consecutivo a menos que se necesite una disminución muy rápida de los niveles en plasma del metabolito A771726.

En cualquiera de los casos, los niveles en plasma del A771726 $< 0.02\text{mg/l}$ deben ser verificados por dos análisis, separados al menos 14 días entre uno y otro. Con base a los datos disponibles, se espera que los niveles en plasma humano del metabolito activo inferiores a 0.02 mg/L ($0.02\text{ }\mu\text{g/mL}$) posean un riesgo mínimo.

Sin el procedimiento de eliminación de la droga, puede tomar hasta 2 años alcanzar los niveles de A771726 $< 0.02\text{ mg/L}$, debido a la variación individual en la eliminación de la droga. Sin embargo, también luego de dicho periodo de espera, se requiere la verificación de los niveles del A771726 $< 0.02\text{ mg/L}$ por 2 pruebas separadas con un intervalo de al menos 14 días.

Se considera poco práctico el periodo de espera de aproximadamente 2 años con métodos anticonceptivos confiables, se recomienda la institución profiláctica de un procedimiento de lavado.

Los métodos anticonceptivos confiables con anticonceptivos orales pueden no ser garantía durante el procedimiento de lavado con colestiramina o carbón activado. Se recomienda el uso de métodos anticonceptivos alternativos.

El riesgo de defectos congénitos y otros desenlaces indeseables de la gestación ocurrida en mujeres quienes quedaron embarazadas de forma inadvertida mientras estuvieron tomando leflunomida durante cualquier periodo de tiempo en el 1er. trimestre del embarazo se describen en la sección de Acción Farmacológica.

Lactancia:

Los estudios en animales indican que leflunomida o sus metabolitos pasan a la leche materna. Sin embargo, se desconoce si leflunomida o sus metabolitos son excretados en la leche materna humana. Por lo tanto, las mujeres no deben lactar a sus hijos mientras estén recibiendo leflunomida. Se debe tomar una decisión sobre si proceder

con la lactancia o iniciar el tratamiento con leflunomida, tomando en consideración la importancia para la madre de la administración del medicamento.

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

- Estudios farmacocinéticos.
- Inserto / instructivo del producto respectivo allegado mediante Radicado No. 2016064397

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

3.2.6 IBUPROFENO 600 MG

Expediente : 20109150
Radicado : 2016067399
Fecha : 20/05/2016
Interesado : Pfizer S.A.S
Fabricante : Pfizer Canada INC

Composición: Cada comprimido oblongo bicapa contiene 600 mg de ibuprofeno

Forma farmacéutica: Tabletas de liberación prolongada

Indicaciones: Analgésico y antipirético

Contraindicaciones: No ingerir este producto si usted presenta: úlcera péptica recurrente o activa; sangrado gastrointestinal (GI), enfermedad intestinal inflamatoria activa (como enfermedad de Crohn o colitis), pólipos nasales (inflamación interna de la nariz) o manifestaciones alérgicas tales como asma, anafilaxia (reacción alérgica severa y repentina, potencialmente mortal), urticaria, rinitis (congestión nasal o goteo nasal posiblemente debido a alergias), erupción cutánea u otros síntomas alérgicos, deshidratación (pérdida importante de fluidos) debida a vómitos, diarrea o escasa ingesta de líquidos, diagnóstico de hipertensión arterial severa o padecimiento de arteriopatía coronaria severa; hepatopatía o nefropatía severa; lupus eritematoso sistémico o si está embarazada o lactando; si está consumiendo ácido acetilsalicílico (ASA) o cualquier otro medicamento antiinflamatorio no esteroideo (AINE), lo que incluye cualquier otro producto con ibuprofeno; si presenta o ha presentado alergia/hipersensibilidad a ASA, ibuprofeno, otros salicilatos, u otros medicamentos AINE o cualquiera de sus ingredientes.

Advertencias: Antes de ingerir este producto consulte a su médico si padece lo siguiente: úlcera péptica actual o previa, diabetes, hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca, cardiopatía o enfermedad tiroidea, asma, nefropatía o hepatopatía, glaucoma, trastorno de coagulación sanguínea (como la hemofilia), cualquier otra enfermedad seria, o si está recibiendo atención médica por cualquier afección seria, está embarazada o lactando, o está tomando cualquier otro medicamento, incluidos los medicamentos de venta libre.

Administrar con cuidado en adultos mayores. El uso continuo y a largo plazo puede aumentar el riesgo de sufrir infarto de miocardio o evento cerebro vascular. Los efectos secundarios pueden minimizarse administrando la dosis mínima durante el menor período de tiempo. Consulte a su médico si la fiebre persiste por más de 3 días o el dolor persiste por más de 5 días.

Manténgase fuera del alcance de los niños. Este empaque contiene suficiente medicamento como para causarle daño a un niño. En caso de sobredosis, contacte a su médico o al Centro de Control Toxicológico inmediatamente, incluso si no presenta síntomas.

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

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

3.2.7 IBUPROFENO 600 mg, TABLETAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA

Expediente : 20109150
 Radicado : 2016060965
 Fecha : 06/05/2016
 Interesado : Pfizer S.A.S
 Fabricante : Pfizer Canadá INC.

Composición: Cada comprimido oblongo bicapa contiene ibuprofeno 600 mg (200 mg de liberación inmediata/400 mg de liberación prolongada).

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Indicaciones: Analgésico y antipirético

Contraindicaciones:

No ingerir este producto si usted presenta: úlcera péptica recurrente o activa; sangrado gastrointestinal (GI), enfermedad intestinal inflamatoria activa (como enfermedad de Crohn o colitis), pólipos nasales (inflamación interna de la nariz) o manifestaciones alérgicas tales como asma, anafilaxia (reacción alérgica severa y repentina, potencialmente mortal), urticaria, rinitis (congestión nasal o goteo nasal posiblemente debido a alergias), erupción cutánea u otros síntomas alérgicos, deshidratación (pérdida importante de fluidos) debida a vómitos, diarrea o escasa ingesta de líquidos, diagnóstico de hipertensión arterial severa o padecimiento de arteriopatía coronaria severa; hepatopatía o nefropatía severa; lupus eritematoso sistémico o si está embarazada o lactando; si está consumiendo ácido acetilsalicílico (ASA) o cualquier otro medicamento antiinflamatorio no esteroideo (AINE), lo que incluye cualquier otro producto con ibuprofeno; si presenta o ha presentado alergia/hipersensibilidad a ASA, ibuprofeno, otros salicilatos, u otros medicamentos AINE o cualquiera de sus ingredientes

Precauciones y Advertencias:

Antes de ingerir este producto consulte a su médico si padece lo siguiente: úlcera péptica actual o previa, diabetes, hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca, cardiopatía o enfermedad tiroidea, asma, nefropatía o hepatopatía, glaucoma, trastorno de coagulación sanguínea (como la hemofilia), cualquier otra enfermedad seria, o si está recibiendo atención médica por cualquier afección seria, está embarazada o lactando, o está tomando cualquier otro medicamento, incluidos los medicamentos de venta libre.

Administrar con cuidado en adultos mayores. El uso continuo y a largo plazo puede aumentar el riesgo de sufrir infarto de miocardio o evento cerebro vascular. Los efectos secundarios pueden minimizarse administrando la dosis mínima durante el menor período de tiempo. Consulte a su médico si la fiebre persiste por más de 3 días o el dolor persiste por más de 5 días.

Manténgase fuera del alcance de los niños. Este empaque contiene suficiente medicamento como para causarle daño a un niño. En caso de sobredosis, contacte a su médico o al Centro de Control Toxicológico inmediatamente, incluso si no presenta síntomas

Reacciones adversas:

Dolor abdominal, acidez gástrica, náuseas Dolor abdominal, acidez gástrica, náuseas o vómitos, meteorismo, diarrea o estreñimiento, tinnitus o zumbido en los oídos, nerviosismo, insomnio, mareos o cualquier cambio en la visión, picazón, retención de

líquidos, disnea, sibilancia, cualquier problema respiratorio u opresión en el pecho, urticaria, inflamación o picazón, erupciones cutáneas, enrojecimiento de la piel, ampollas, vómito con sangre, heces negras o con sangre, ictericia (ojos o piel de color amarillento a causa de problemas hepáticos).

Interacciones:

No ingerir este producto si está tomando:

- Dosis baja diaria de ASA (81 mg-325 mg) sin consultar a un médico. El ibuprofeno puede interferir con los beneficios preventivos del ASA.
- ASA u otro medicamento antiinflamatorio.

Consulte a su médico si está tomando otro medicamento (ya sea recetado o no) como cualquiera de los siguientes (NO es una lista completa):

Acetaminofén, anticoagulantes (diluyentes sanguíneos), digoxina, insulina y antidiabéticos orales, diuréticos, metotrexato, litio, medicamentos unidos proteínas que incluyen probenecid, tiroxina, antibióticos (como ciclosporina), fenitoína, corticosteroides o benzodiazepinas, otros medicamentos

AINE o medicamentos para la hipertensión arterial

Dosificación y Grupo Etario:

Adultos ≥ 18 años: tomar 1 tableta cada 12 horas según necesidad. No ingerir más de 2 tabletas en 24 horas, a menos que el médico lo indique. No usar el medicamento durante más de 3 días para fiebre o más de 5 días para aliviar dolor. No consumir más de la dosis indicada ni más de 1 tableta a la vez.
No triturar, masticar ni disolver la tableta.

NO debe suministrarse a pacientes menores de 18 años de edad ya que NO se ha determinado su efectividad y seguridad

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 según CDS 1.0 de Febrero 12 de 2015
- Aprobación de Bioequivalencia

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

3.2.8 FLURESP®

Expediente : 20109772
Radicado : 2016067445
Fecha : 20/05/2016
Interesado : Laboratorios Legrand S.A.
Fabricante : Alkem Laboratories Limited

Composición: Cada tableta recubierta de liberación prolongada contiene Roflumilast 500mcg.

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Indicaciones: (Del documento) Coadyuvante en el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultos con EPOC moderado y severo asociado a bronquitis crónica e historia de exacerbaciones frecuentes.

Contraindicaciones: (Del registro) Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula. Pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave. Uso concomitante con teofilina. Embarazo y lactancia. Intolerancia a la galactosa o en pacientes con deficiencia parcial o total de lactasa.

Precauciones y advertencias: No debe ser utilizado como medicamento de rescate en el alivio del broncoespasmo, pacientes con infecciones latentes, insuficiencia cardíaca congestiva crónica, pacientes con pérdida de peso, enfermedades inmunológicas (incluyendo infección por HIV), cáncer, uso de inmunosupresores, trastornos psiquiátricos con depresión y tendencia al suicidio, trastornos gastrointestinales sin definición diagnóstica. Ver interacciones medicamentosas.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios farmacocinéticos, y estudios de Bioequivalencia del producto ROFLUMILAST 500mcg Tabletas de liberación prolongada versus el producto de referencia. DAXAS, Fabricado por Takeda GmbH.

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

3.2.9 IMUDAY

Expediente : 20109807
Radicado : 2016067757
Fecha : 20/05/2016
Interesado : Aruna Asesores Ltda.
Fabricante : Cipla Ltd.

Composición: Cada Cápsula contiene 400mg de Imatinib

Forma farmacéutica: Cápsula.

Indicaciones: Imuday está indicado en el tratamiento de:

- Pacientes adultos y pediátricos con Leucemia mielógena crónica (LMC) recién diagnosticada asociada al cromosoma Filadelfia (bcr – abl) positivo (Ph +) para quienes no se considera la posibilidad de trasplante de médula ósea como primera línea de tratamiento.
- Pacientes adultos y pediátricos con LMC Ph + en la fase crónica después de la falla de la terapia de interferón-alfa, o en la fase acelerada o en crisis blástica.
- Pacientes adultos y pediátricos con leucemia linfoblástica aguda recién diagnosticada con cromosoma Filadelfia positivo, (LLA Ph+) integrada con quimioterapia.
- Pacientes adultos con LLA Ph+ recidivante o refractaria al tratamiento, en monoterapia.
- Pacientes adultos con enfermedades mielodisplásicas/ mieloproliferativas (EMD/EMP), asociados con reordenamientos del gen del receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGFR).
- Pacientes adultos con síndrome hípereosinofílico (SHE) y/o leucemia eosinofílica crónica (LEC) con reorganización de F1P1L1-PDGFR ∞ .

El efecto de imatinib en el resultado del trasplante de médula ósea no ha sido determinado.

Imuday está indicado para:

- El tratamiento en pacientes adultos con Kit (CD 117) no resecable positivo y/o tumores gastrointestinales metastásicos malignos de estroma (TEGI).
- El tratamiento adyuvante en pacientes adultos que están en riesgo significativo de recaída después del Kit de resección (CD117) – TEGI positivo. Pacientes que tienen un riesgo bajo o muy bajo de recurrencia no deben recibir tratamiento coadyuvante.
- El tratamiento de pacientes adultos con protuberancias de dermatofibrosarcoma no resecables (DFSP) y pacientes adultos con DFSP recurrente o metastásico que no son elegibles para cirugía.

En pacientes adultos o pediátricos, la efectividad del imatinib se basa en las tasas de respuesta generales hematológicas y citogénicas y la progresión de supervivencia libre de LMC, en las tasas de respuesta hematológicas y citogénicas en LLA Ph +, EMD/EMP, en tasas de respuestas hematológicas en SHE/LEC y en tasas de respuestas objetivas en pacientes adultos con TEGI y DFSP no resecable y/o metastásico y en supervivencia recurrente libre en TEGI adyuvante. La experiencia con imatinib en pacientes con EMD/EMP asociado con las reacomodaciones del gen PDGFR limitadas (ver sección 5.1 del Inserto). Con excepción de LMC en fase crónica recién diagnosticada, no hay estudios controlados que demuestren un beneficio clínico o incremento en la supervivencia de estas enfermedades.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes. Embarazo y lactancia. Insuficiencia hepática y menores de 3 años.

Advertencias: Cuando imatinib es coadministrado con otro producto medicinal, hay un potencial de interacciones de los medicamentos. Se debe tener precaución cuando se toma imatinib junto con inhibidores de la proteasa, antifúngicos azoles, algunos macrólidos (ver sección 4.5 del Inserto), sustratos CYP3A4 con ventana terapéutica estrecha (ej: ciclosporina, pimozida, tacrolimo, sirolimo, ergotamina, dergotamina, fentanil, alfentanil, terfenadina, bortezomib, docetaxel, quinidina), o warfarina y otros derivados de la cumarina.

El uso concomitante de imatinib y otros productos medicinales que inducen CYP3A4 (ej: dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital o Hypericum perforatum, también conocido como Hierba de San Juan) puede reducir de manera significativa la exposición al Imatinib incrementando potencialmente el riesgo de falla terapéutica. Por lo tanto, el uso concomitante de inductores fuertes de CYP3A4 e imatinib debe ser evitada.

Hipotiroidismo

Los casos clínicos de hipotiroidismo que han sido reportados en pacientes con tiroidectomía que están con remplazo con levotiroxina durante el tratamiento con imatinib. Los niveles de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) deben ser monitoreados de cerca en dichos pacientes.

Hepatotoxicidad

El metabolismo del imatinib es principalmente hepático y solamente el 13% de la excreción se realiza a través de los riñones. En pacientes con disfunción hepática (ligera, moderada o severa), los recuentos en sangre periférica de las enzimas hepáticas deben ser monitoreados de cerca. Se debe tener en cuenta que pacientes con TEG1 pueden presentar metástasis hepáticas que pueden conllevar a una disfunción hepática.

Se han observado casos de una lesión en el hígado, incluyendo una falla hepática o una necrosis hepática con el uso de imatinib. Cuando el imatinib se combina con un régimen de quimioterapia de altas dosis, un incremento en las reacciones serias del hígado ha sido detectado. La función hepática debe ser cuidadosamente monitoreada en condiciones en donde el imatinib se combina con regímenes de quimioterapia que también se conoce que está asociado con la disfunción hepática (ver sección 4.5 y 4.8 de Inserto).

Retención de líquidos

Presencia de retención de líquidos severa (efusión pleural, edema, edema pulmonar, ascitis, edema superficial) ha sido reportada en aproximadamente el 2.5% de los nuevos pacientes diagnosticados con LMC que están tomando imatinib. Por lo tanto, es muy recomendable que los pacientes sean pesados con regularidad. Un incremento de peso no esperado repentino debe ser cuidadosamente investigado y si es necesario, brindar terapia de apoyo adecuada y deben ser tomadas medidas terapéuticas. En estudios clínicos, hubo un incremento en la incidencia de estos eventos en personas de la tercera edad y en aquellos pacientes que traían historia previa de enfermedad cardíaca. Por lo tanto, se debe tener precaución en pacientes que presenten disfunción cardíaca.

Pacientes con enfermedad cardíaca

Pacientes con enfermedad cardíaca, factores de riesgo para falla cardíaca o historia de falla renal deben ser monitoreados de manera cuidadosa, y cualquier paciente con signos o síntomas consistentes con falla cardíaca o renal deben ser evaluados y tratados.

En pacientes con síndrome hípereosinofílico (SHE) con infiltración oculta de células SHE dentro del miocardio, casos aislados de shock cardiogénico/ disfunción ventricular izquierdo ha sido asociado con la degranulación de las células SHE posterior al inicio

de la terapia con imatinib. La condición fue reportada como reversible con la administración de esteroides sistémicos, medidas de soporte circulatorio y pausa temporal al imatinib. Debido a que los eventos cardíacos adversos han sido reportados raramente con imatinib, una evaluación cuidadosa del riesgo / beneficio de la terapia con imatinib debe ser considerada en la población SHE/LEC antes de iniciar con el tratamiento. Enfermedades mielodisplásicas/ mieloproliferativas con la restructuración del gen de PDGFR pueden ser asociadas con altos niveles de eosinófilos antes de que imatinib sea administrado. Si cualquiera de los dos es anormal, se debe hacer seguimiento con un cardiólogo especialista y el uso profiláctico de esteroides sistémicos (1-2 mg/kg) durante una o dos semanas de manera concomitante con imatinib debe ser tenido en cuenta antes de iniciar con la terapia.

Hemorragia gastrointestinal

En el estudio en pacientes con TEGI no resecable y/o metastásico, se reportaron tanto hemorragias intratumorales como gastrointestinales. Basados en los datos disponibles, no hay factores predisponentes (ej: tamaño del tumor, localización del tumor, alteraciones en la coagulación) que hayan sido identificados que pongan a los pacientes con TEGI con mayor riesgo ante alguna de las hemorragias. Debido a que un incremento en la vascularización y ser más propenso al sangrado es parte de la naturaleza y el curso clínico de TEGI, las prácticas estándar y los procedimientos de monitoreo y manejo de la hemorragia deben ser aplicadas en todos los pacientes.

Adicionalmente, la ectasia vascular antral gástrica (GAVE), una rara causa de hemorragias gastrointestinales, ha sido reportada en la experiencia de post mercadeo en pacientes con LMC, LLA y otras enfermedades. Cuando es necesario, la suspensión del tratamiento con imatinib, debe ser tomada en cuenta.

Síndrome de lisis tumoral

Debido a la posible ocurrencia de síndrome de lisis del tumor (TLS), la corrección de una deshidratación clínicamente significativa y el tratamiento de niveles altos de ácido úrico son recomendados antes del inicio del tratamiento con imatinib.

Pruebas de laboratorio

Recuentos celulares completos deben ser realizados de manera regular durante el tratamiento con imatinib. El tratamiento de pacientes con LMC con imatinib ha sido asociado con neutropenia o trombocitopenia. Sin embargo, la ocurrencia de estas citopenias posiblemente están relacionadas con el estado de la enfermedad que está siendo tratada y fueron más frecuentes en pacientes en la fase crónica de LMC. El tratamiento con imatinib puede ser interrumpido o la dosis puede ser reducida tal como se recomienda en la sección 4.2 del Inserto.

El funcionamiento hepático (transaminasas, bilirrubina, fosfatasa alcalina) debe ser monitoreado con regularidad en pacientes que están recibiendo tratamiento con imatinib.

En pacientes con falla en el funcionamiento renal, la exposición de imatinib en plasma parece ser mayor a la de aquellos pacientes que presentan un funcionamiento renal normal, posiblemente debido a un elevado nivel plasmático de la glicoproteína alfa ácida (AGP), una proteína de unión de imatinib, en estos pacientes. Los pacientes con falla renal deben iniciar con la dosis mínima de inicio. Pacientes con falla renal severa deben recibir el tratamiento con precaución. La dosis puede ser reducida si no es tolerada.

Tratamientos a largo plazo con imatinib pueden estar asociados con una disminución clínicamente significativa del funcionamiento renal. La función renal, por lo tanto, deben ser evaluada previo al inicio de la terapia con imatinib y debe ser monitoreada de cerca durante el tratamiento, con una atención particular en aquellos pacientes que presentan factores de riesgo para falla renal. Si se observa una falla renal, se debe prescribir un tratamiento y un manejo adecuado de acuerdo con las directrices estándar de tratamiento.

Población pediátrica

Se han reportado casos de retardo de crecimiento presente en niños y preadolescentes recibiendo imatinib. Los efectos a largo plazo de tratamientos prolongados con imatinib sobre el crecimiento de los niños no son conocidos. Por lo tanto, se debe monitorear de cerca el crecimiento de los niños que están bajo tratamiento con imatinib

Excipientes

IMUDAY contiene lactosa. Los pacientes con raros problemas hereditarios de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa (Lapp) o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

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

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

3.2.10 TIROXIN

Expediente : 19943979

Radicado : 2015150715 / 2016064602

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

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

Acta No. 18 de 2016 SEMPB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V0 01/04/2015



Fecha : 16/05/2016
Interesado : Laboratorios Siegfried S.A.S.

Composición: Cada tableta contiene 157.5mg de Levotiroxina Sódica.

Forma farmacéutica: Tabletas.

Indicaciones: (Del registro) Suplemento de la hormona tiroidea.

Contraindicaciones: (Del registro) La levotiroxina está contraindicada en pacientes con tirotoxicosis subclínica (nivel suprimido de la TSH en suero y con niveles normales de t3 y t4) o tirotoxicosis manifiesta no tratadas de cualquier etiología y en pacientes con infarto agudo del miocardio. La levotiroxina está contraindicada en pacientes con insuficiencia suprarrenal sin tratamiento, ya que las hormonas de la tiroides pueden precipitar una crisis suprarrenal aguda al incrementar la depuración metabólica de los glucocorticoides. El tiroxin[®] está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a cualquier ingrediente inactivo presente en las tabletas del el tiroxin[®]. **Precauciones y advertencias:** las hormonas de la tiroides, incluyendo el tiroxin[®], administrado solo o con otros agentes terapéuticos, no se debe usar para el tratamiento de la obesidad ni para la pérdida de peso. En pacientes eutiroideos las dosis dentro del rango de los requerimientos hormonales diarios son inefectivas para la reducción de peso. Las dosis mayores pueden producir manifestaciones de toxicidad, serias o aún amenazantes de la vida, especialmente cuando se administran con amins simpaticomiméticas, tal como las que se emplean por sus efectos anoréxicos. No debe usarse la levotiroxina en el tratamiento de la infertilidad masculina ni femenina, a menos que esta condición esté asociada con el hipotiroidismo. Agentes tales como los suplementos de hierro y calcio, los antiácidos, el orlistat, entre otros pueden disminuir la absorción de las tabletas de levotiroxina sódica. - general: la levotiroxina tiene un índice terapéutico estrecho. Independiente de la indicación de uso, es necesaria una valoración cuidadosa de la dosificación para evitar las consecuencias de sobre-tratamiento o de subtratamiento. Estas consecuencias incluyen, entre otras, efectos sobre el desarrollo y crecimiento, función cardiovascular, metabolismo óseo, función reproductiva, función cognitiva, estado emocional, función gastrointestinal, y sobre el metabolismo de la glucosa y de los lípidos. Muchas drogas interactúan con la levotiroxina de sodio, requiriendo ajustes en la dosis para mantener la respuesta terapéutica. - efectos sobre la densidad mineral ósea: en las mujeres, la terapia a largo plazo de la levotiroxina se ha asociado con una resorción ósea incrementada, disminuyendo así la densidad mineral ósea, especialmente en las mujeres en la post-menopausia, en mayor proporción que en las dosis de reemplazo o en mujeres que están recibiendo dosis supresoras de la levotiroxina de sodio. La resorción ósea incrementada puede estar asociada con niveles crecientes en suero y excreción urinaria del calcio y del fósforo, elevaciones en la fosfatasa alcalina del hueso y niveles suprimidos de la hormona paratiroide en suero. Por consiguiente, se recomienda que a las pacientes que reciben la levotiroxina de

sodio se les administre la mínima dosis necesaria para alcanzar las respuestas clínica y bioquímica deseadas. - pacientes con enfermedad cardiovascular subyacente: ejercer precaución al administrar la levotiroxina de sodio a pacientes con trastornos cardiovasculares y a ancianos en quienes existe un riesgo creciente de enfermedad cardíaca oculta. En estos pacientes debe comenzarse la terapia de la levotiroxina de sodio, a dosis más bajas que las recomendadas en individuos más jóvenes o en pacientes sin enfermedad cardíaca. Si se desarrollan o empeoran los síntomas cardíacos, la dosis de la levotiroxina de sodio debe reducirse o mantenerse por una semana y luego restablecerse cuidadosamente a una dosis más baja. El sobretratamiento con la levotiroxina de sodio puede tener efectos cardiovasculares adversos, tales como un aumento en la frecuencia cardíaca, engrosamiento de la pared cardíaca y contractilidad cardíaca y puede precipitar angina o arritmias. Los pacientes con enfermedad de la arteria coronaria que están recibiendo terapia con la levotiroxina de sodio, deben ser monitoreados muy de cerca durante los procedimientos quirúrgicos, ya que la posibilidad de precipitar arritmias cardíacas puede ser mayor en aquellos pacientes tratados con levotiroxina. La administración concomitante de la levotiroxina y de agentes simpaticomiméticos a pacientes con enfermedad de la arteria coronaria puede precipitar insuficiencia coronaria. - pacientes con enfermedad nodular de la tiroides o bocio difuso no tóxico: en los pacientes con bocio difuso no tóxico o con enfermedad nodular de la tiroides, particularmente los ancianos o aquellos con enfermedad cardiovascular subyacente, la terapia con la levotiroxina está contraindicada si el nivel de la TSH en suero está ya suprimido, debido al riesgo de precipitar una tirotoxicosis evidente. Si no está deprimido el nivel de la TSH en suero, el tiroxin[®] debe usarse con precaución en conjunción con un monitoreo cuidadoso de la función de la tiroides por evidencia de hipertiroidismo y monitoreo clínico de los potenciales signos y síntomas cardiovasculares del hipertiroidismo. - trastornos endocrinos asociados: deficiencias de la hormona de la pituitaria o del hipotálamo: en pacientes con hipotiroidismo secundario o terciario, deben considerarse las deficiencias adicionales del hipotálamo o de la hormona de la pituitaria y si es diagnosticado, debe ser tratado por insuficiencia suprarrenal. Síndrome poliglandular autoinmune: ocasionalmente puede ocurrir tiroiditis autoinmune crónica en asociación con otros trastornos autoinmunes, tales como la insuficiencia suprarrenal, anemia perniciosa y diabetes mellitus, dependiente de insulina. Los pacientes con insuficiencia suprarrenal concomitante deben ser tratados con glucocorticoides de remplazo antes del comienzo del tratamiento con la levotiroxina de sodio. No hacerlo puede precipitar una crisis suprarrenal aguda al comenzar la terapia de la hormona tiroides, debido a una depuración metabólica incrementada de los glucocorticoides con la hormona tiroides. Los pacientes con diabetes mellitus pueden requerir ajustes ascendentes de sus regímenes terapéuticos antidiabéticos al ser tratados con levotiroxina de sodio - otras condiciones médicas asociadas: los infantes con hipotiroidismo congénito parecen estar en riesgo incrementado de otras anomalías congénitas, como las anomalías cardiovasculares (estenosis pulmonar, defecto septal atrial y defecto septal ventricular), que es la asociación más común.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016004548 Emitido mediante Acta No. 03 de 2016 numeral 3.2.11, con el fin de continuar con el proceso de aprobación del estudio de Bioequivalencia de levotiroxina sodica en forma de tabletas dos preparaciones comerciales; Eutirox[®] fabricado por laboratorios Merck, el cual se denominará como producto de referencia y Tiroxin[®] fabricado por Laboratorios Siegfried S.A.S., el cual se denomina producto prueba.

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

3.2.11 TAMFENAX 20 mg

Expediente : 20099221
 Radicado : 2015125965 / 2016063837
 Fecha : 13/05/2016
 Interesado : Pisa Farmacéutica de Colombia S.A.
 Fabricante : Laboratorios Pisa S.A. de C.V.

Composición: Cada tableta contiene 20mg de tamoxifeno.

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Tamoxifeno está indicado en el manejo de enfermedades oncológicas y no oncológicas:

-Indicaciones no Oncológicas:

- Trastornos Mamarios no malignos.
- Ginecomastia.
- Mastalgia.
- Infertilidad anovulatoria.
- Osteoporosis.

-Indicaciones Oncológicas

- Tratamiento adyuvante en mujeres con cáncer de mama.
- Tratamiento neoadyuvante en mujeres con cáncer de mama operables o no seguidas de tratamiento estándar.

- Tratamiento paliativo de mujeres con cáncer mama metastásico.
- Tratamiento de cáncer endometrial.
- Reducción en la incidencia de cáncer de mama en mujeres con alto riesgo.

Tratamiento de otros cánceres (hepatocarcinoma) en conjunto con quimioterapia.

Contraindicaciones: El uso de Tamoxifeno está contraindicado durante el embarazo y en caso de hipersensibilidad al producto o cualquiera de sus componentes.

Advertencias:

- En ocasiones ha sido reportado que en pacientes tratadas con Tamoxifeno por cáncer de mama presentan una reducción de plaquetas, siendo generalmente de 50,000 – 100,000 / mm³, por lo que se recomienda practicar recuentos sanguíneos y análisis de los parámetros hepáticos.
- En pacientes que en la actualidad o con anterioridad han tomado Tamoxifeno y presenten sangrado vaginal anormal, deben informar de manera inmediata a su médico para su investigación oportuna.
- El Tamoxifeno no deberá ser empleado durante el embarazo, así como en el manejo de otras neoplasias malignas, no hormono-dependientes.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016003274 emitido mediante Acta No. 03 de 2016, numeral 3.2.4, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los estudios farmacocinéticos para el principio activo Tamoxifeno.

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

3.2.12 CAPEGARD

Expediente : 20104147
 Radicado : 2015171578 / 2016063718
 Fecha : 13/05/2016
 Interesado : Raman Wattamwar

Composición: Cada tableta contiene 500 mg de Capecitabina.

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: No informa

Contraindicaciones: Antecedentes de reacciones adversas intensas e inesperadas al tratamiento con una fluoropirimidina

- Hipersensibilidad a la capecitabina o a cualquiera de los excipientes listados en la sección 6.1 o al fluorouracilo
- Pacientes con deficiencia completa conocida de actividad de dihidropirimidina-deshidrogenasa (DPD)
- Durante el embarazo y la lactancia
- Pacientes con leucocitopenia, neutrocitopenia o trombocitopenia intensas
- Pacientes con deterioro hepático grave
- Pacientes con alteración renal grave (depuración de creatinina inferior a 30 ml/min)
- Tratamiento con sorivudina o sus análogos con estructura química afín, como la brivudina
- Si existe alguna contraindicación con cualquiera de los medicamentos incluidos en la pauta en combinación, no debe utilizarse ese fármaco.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016004255 emitido mediante Acta No. 05 de 2016, numeral 3.2.23, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de la evaluación farmacológica para el producto de la referencia:

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

3.2.13 RASAGILINA

Expediente : 20101576
 Radicado : 2015148526 / 2016067322
 Fecha : 20/05/2016
 Interesado : Xinetix Pharma S.A.S.
 Fabricante : Macleods Pharmaceuticals Ltd.

Composición: Cada tableta contiene 1mg de Rasagilina

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Tratamiento de la enfermedad idiopática de Parkinson (PD) en monoterapia (sin Levodopa) o en terapia coadyuvante (con Levodopa) en pacientes con fluctuaciones al final de la dosis.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a algunos de los excipientes. Tratamiento concomitante con otros inhibidores de la Monoamino-Oxidasa (MAO) o Peptidina. Deben transcurrir al menos 14 días entre la interrupción de la administración de Rasagilina y el inicio del tratamiento con inhibidores de la MAO o peptidina. Pacientes con insuficiencia hepática grave.

Precauciones y Advertencias:

El empleo concomitante de Rasagilina y Fluoxetina o Fluvoxamina:

- Deben transcurrir al menos 5 semanas entre la interrupción de la administración de Fluoxetina y el inicio del tratamiento con Rasagilina.
- Deben transcurrir al menos 14 días entre la interrupción de la administración de Rasagilina y el inicio del tratamiento con Fluoxetina o Fluvoxamina.
- No se recomienda el empleo concomitante con Dextrometorfano o simpaticomiméticos, como los que se encuentran en los descongestionantes nasales y orales o los medicamentos anticatarrales que contienen Efedrina o Pseudoefedrina.
- Debe tenerse precaución especial al iniciar tratamiento con Rasagilina en pacientes con insuficiencia hepática leve. Su uso debe evitarse en pacientes con insuficiencia hepática moderada. En los casos de progresión de insuficiencia hepática leve a moderada debe interrumpirse el tratamiento.

No se recomienda en niños ni adolescentes menores de 18 años puesto que no se ha establecido su seguridad y eficacia en esta población.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016004251 emitido mediante Acta No. 05 de 2016, numeral 3.2.26 con el fin de continuar con el proceso de aprobación del estudio de bioequivalencia de Rasagilina 1mg en comparación con Azilect 1mg y perfiles de disolución de Rasagilina 0,5mg previo a la solicitud de registro sanitario.

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

3.2.14 LACOTEM

Expediente : 20101826
 Radicado : 2015151194 / 2016058311
 Fecha : 03/05/2016
 Interesado : Industrial Farmacéutica Unión de Vértices de Tecnofarma S.A.

Composición: Cada comprimido contiene 200mg de Lacosamida.

Forma farmacéutica: Comprimido recubierto

Indicaciones: Terapia concomitante en el tratamiento de la crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en pacientes con epilepsia a partir de los 16 años.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo, a los cacahuates a la soja o a alguno de los excipientes. Bloqueo auriculoventricular (AV) de segundo o tercer grado conocido. Embarazo, lactancia, niños menores de 16 años.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la respuesta al Auto No. 2016003154 emitido mediante el Acta No. 03 de 2016, numeral 3.2.10, con el fin de continuar con el proceso de aprobación del Estudio de Bioequivalencia del producto Lacotem® (lacosamida 200 mg comprimidos recubiertos) frene al producto innovador Vimpat® (lacosamida 200 mg comprimidos recubiertos) y la Bioxencion para las concentraciones del producto lacotem® (lacosamida 50,100,150 mg) comprimidos recubiertos, para lo cual se allegan perfiles de Disolución comparativos en medios Biorelevantes así 200 mg vs 50 mg, 200 mg vs 100 mg , 200 mg vs 150.

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

3.2.15 NIFETABS®

Expediente : 20098885
 Radicado : 2015122306 / 2016020682 / 2016042068 / 16025194
 Fecha : 04/04/2016
 Interesado : Laboratorios Expofarma S.A
 Fabricante : Laboratorios Expofarma S.A

Composición: Cada capsula contiene 30mg de Nifedipino.

Forma farmacéutica: Cápsula

Indicaciones: Antianginoso, Antihipertensivo.

Contraindicaciones: Contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a este principio activo y shock cardiovascular.

No se administrará concomitantemente con Rifampicina ya que la inducción enzimática de la misma reduce los niveles plasmáticos de Nifedipino

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016000104 emitido mediante Acta No. 23 de 2015, numeral 3.2.6, con el fin de continuar con el proceso de aprobación del estudio de Biodisponibilidad de Nifedipino LP (Liberación Prolongada 30mg).

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

3.2.16 TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO 300 MG

Expediente : 20098543
Radicado : 2015118681
Fecha : 2016/05/16
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos y Productos Biológicos

Composición: Cada tableta recubierta contiene 300mg de Tenofovir disoproxil fumarato.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: Indicado en combinación con otros antirretrovirales para el tratamiento de la infección por el VIH-1 en adultos y pacientes pediátricos de 12 años o más. Indicado para el tratamiento de la hepatitis b crónica en adultos.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de sus componentes.

Precauciones y advertencias:

- Acidosis láctica/hepatomegalia severa con esteatosis.
- Exacerbación de la hepatitis después de la suspensión del tratamiento.
- Nueva aparición o empeoramiento de la disfunción renal.
- Coadministración con otros productos.
- Pacientes coinfectados por el VIH-1 y el VHB.
- Disminución de la densidad mineral ósea.
- Redistribución de las grasas.
- Síndrome de reconstitución inmunitaria.
- Fracaso virológico temprano.

El Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar acerca de los estudios de Bioequivalencia e inserto versión febrero de 2014 del producto de la referencia.

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

3.2.17. TIROXIN 75 mcg TABLETAS

Expediente : 19953972
 Radicado : 2015157089
 Fecha : 25/11/2015
 Interesado : Laboratorios Siegfried S.A.S.
 Fabricante : Laboratorios Siegfried S.A.S

Composición: Cada tableta contiene 75mg de Levotiroxina Sodica

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Suplemento de la hormona tiroidea

Contraindicaciones: Tirotoxicosis, insuficiencia renal. Adminístrese con precaución en enfermedad cardiaca, hipertensión y en pacientes ancianos.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los perfiles de disolución entre los productos Tiroxin 75 mcg Tabletas Vs Tiroxin 150 mcg Tabletas, con el fin de continuar con el trámite de renovación del registro sanitario del producto Tiroxin 75 mcg Tabletas

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto hasta tanto no se de respuesta al requerimiento emitido mediante Acta No. 03 de 2016, numeral 3.2.11

3.2.18. TIROXIN 50 mcg TABLETAS

Expediente : 19960116

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

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

Acta No. 18 de 2016 SEMPB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V0 01/04/2015



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1

Radicado : 2015157849
Fecha : 26/11/2015
Interesado : Laboratorios Siegfried S.A.S.
Fabricante : Laboratorios Siegfried S.A.S.

Composición: Cada tableta contiene 0.50mg de Levotiroxina Sódica

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Suplemento de la hormona tiroidea.

Contraindicaciones: Tirotoxicosis, hipersensibilidad a los componentes. Insuficiencia suprarrenal sin tratamiento y en pacientes con infarto agudo de miocardio.

Precauciones y advertencias: producto de uso delicado. Adminístrese por prescripción y bajo vigilancia médica. Se recomienda seguimiento clínico del paciente y determinar los niveles de t4 y TSH basal después de 6 semanas de iniciado el tratamiento. Administrar con precaución en hipertensión y en pacientes ancianos.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los perfiles de disolución entre los productos Tiroxin 50 mcg Tabletas Vs Tiroxin 150 mcg Tabletas, Con el fin de continuar con el trámite de renovación del registro sanitario del producto Tiroxin 50 mcg Tabletas.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto hasta tanto no se de respuesta al requerimiento emitido mediante Acta No. 03 de 2016, numeral 3.2.11.

3.2.19. TIROXIN 100 mcg TABLETAS

Expediente : 42722
Radicado : 2015170504
Fecha : 17/12/2015
Interesado : Laboratorios Siegfried S.A.S.
Fabricante : Laboratorios Siegfried S.A.S

Composición: Cada tableta contiene 105mcg de Levotiroxina Sódica

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Suplemento de hormona tiroidea

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento. Tirotoxicosis, insuficiencia renal. Administrar con precaución a pacientes con enfermedad cardíaca, hipertensión y en pacientes ancianos, diabéticos o que estén recibiendo anticoagulantes.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los perfiles de disolución entre los productos TIROXIN 100 mcg Tabletas Vs TIROXIN 150 mcg Tabletas, Con el fin de continuar con el trámite de renovación del registro sanitario del producto TIROXIN 100 mcg Tabletas.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto hasta tanto no se de respuesta al requerimiento emitido mediante Acta No. 03 de 2016, numeral 3.2.11.

3.2.20. PIROXICAM GEL

Expediente : 51779
Radicado : 2016035340
Fecha : 17/03/2016
Interesado : Memphis Products S.A.
Fabricante : Coaspharma S.A.S

Composición: Cada 100g de gel contiene 0.50g de Piroxicam.

Forma Farmacéutica: Gel tópico

Indicaciones: Tratamiento sintomático del dolor, secundario a traumatismos leves y moderados.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes.
- Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico.
- Reacciones alérgicas a ácido acetil salicílico o aines.
- Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica.
- Disfunción hepática severa.
- No aplicar en los ojos, mucosas o lesiones abiertas de piel, o cuando existen otras lesiones de piel que afecten el área de aplicación, ni en niños menores de 12 años.

Advertencias:

- Tercer trimestre de embarazo y lactancia.
- Insuficiencia renal grave. (Depuración de creatinina <30 ml/min)

- Insuficiencia hepática moderada.
- Se recomienda que debe iniciar tratamiento con las dosis más bajas.
- El uso concomitante con el ácido acetil salicílico (ASA) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora Aprobación de la información farmacéutica experimental y clínica (eficacia), para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera insuficiente un estudio de este tipo para demostrar bioequivalencia de un producto de administración tópica. Sin embargo dado que a la fecha el principio activo no se encuentra dentro del listado para el cual es exigible la presentación de estudios de bioequivalencia el interesado puede continuar con la solicitud de registro sanitario para el producto de la referencia

3.2.21. JANUMET XR 100/1000 mg

Expediente : 20068050
 Radicado : 2015113077
 Fecha : 2015/08/28
 Interesado : Merck Sharp & Dohme Corp.

Composición: Cada tableta recubierta de liberación prolongada contiene clorhidrato de metformina 1000 mg, fosfato de sitagliptina equivalente a sitagliptina base 100 mg

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Indicaciones: Janumet® XR está indicado como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glicémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que no están controlados adecuadamente y que siguen tratamiento con metformina o sitagliptina sola, o en pacientes que ya están siendo tratados con una combinación de sitagliptina y metformina.

Janumet® XR está indicado como parte de una terapia de triple combinación con una sulfonilúrea (ej. Terapia de triple combinación) como complemento de la dieta y el ejercicio en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 inadecuadamente controlados con cualquiera de las dos o de los tres agentes siguientes: metformina, sitagliptina o una sulfonilúrea.

Janumet® XR está indicado como parte de una terapia de triple combinación con agonistas ppary (p. Ej. Tiazolidinedionas) como complemento a la dieta y el ejercicio en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 inadecuadamente controlados con dos de los tres agentes: metformina, sitagliptina o un agonista PPARY.

Janumet® XR está indicado en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glicémico en combinación con insulina.

Contraindicaciones: Janumet XR (fosfato de sitagliptina/clorhidrato de metformina de liberación prolongada) están contraindicados en pacientes con:

- Diabetes Tipo I. Enfermedad renal o disfunción renal, por ejemplo, según sugieren los niveles de creatinina sérica $\geq 1,5$ mg/dl [hombres], $\geq 1,4$ mg/dl [mujeres], o depuración de creatinina anormal, que también pueden originarse como consecuencia de condiciones tales como colapso (shock) cardiovascular, infarto de miocardio agudo y septicemia.
- Hipersensibilidad conocida al fosfato de sitagliptina, clorhidrato de metformina o a cualquier otro componente de Janumet® XR.
- Acidosis metabólica aguda o crónica, incluso la cetoacidosis diabética, con coma o sin éste.
- Insuficiencia cardíaca congestiva que requiere un agente farmacológico.

El grupo técnico de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar acerca de los estudios comparativos allegados como respuesta al auto emitido dentro del trámite de adición del fabricante MSD International GMBH (Puerto Rico Branch) LLC con domicilio en Las Piedras, Puerto Rico para la manufactura del producto en cuestión.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar el protocolo y la metodología analítica empleada. Adicionalmente el interesado debe aclarar si los perfiles para los dos fabricantes fueron realizados en tiempos diferentes. Adicionalmente el interesado debe reportar los números de lotes y fechas de fabricación de los mismos.

3.2.22. METOPROLOL TARTRATO 50 mg TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20086741

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

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

Acta No. 18 de 2016 SEMPB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V0 01/04/2015



GP 202 - 1

SC 7341 - 1

CO-SC-7341-1

Radicado : 2014163521 / 2015059520 / 2015071664
Fecha : 05/06/2015
Fecha C.R. : 09/03/2016
Interesado : Laboratorios La Santé S.A.
Fabricante : Laboratorios La Santé S.A.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 50 mg de metoprolol tartrato

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas

Indicaciones: El metoprolol es un betabloqueante cardioselectivo. Se ha descrito que no tiene actividad simpaticomimética intrínseca y que tiene una pequeña o nula actividad como estabilizador de membrana. Se emplea en el tratamiento de la hipertensión, angina de pecho, arritmias cardíacas, infarto del miocardio e insuficiencia cardíaca.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes. También está contraindicado en pacientes con asma bronquial, broncoespasmo, acidosis metabólica, hipoglicemia, embarazo y lactancia.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2015004318, emitido mediante Acta No. 03 de 2015, numeral 3.2.7 en el sentido de allegar los siguientes puntos con el fin de continuar con el proceso de aprobación para el producto de la referencia:

- Se adjuntan los perfiles tanto del metoprolol tartrato 50mg tableta recubierta lote 3138073 (laboratorios La Sante) como del Betaloc 50mg tabletas recubiertas lote 34323 (Astrazeneca), donde se evidencia que para los dos medios (pH 4,5 y pH6, 8) el producto a los 30 minutos ha liberado más del 85% por lo tanto se considera de rápida disolución y no aplica el cálculo de F1 y F2.
- Se adjuntan los resultados de valoración tanto del metoprolol tartrato 50mg tabletas recubiertas lote 3138073 (Laboratorios La Sante) obteniéndose un valor de 101.5mg/tableta como del Betaloc 50mg tabletas recubiertas lote 34323 (Astrazeneca) obteniéndose un valor de 97.5mg/tableta, valores que se encuentran cercanos y dentro de especificación.

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

3.2.23. DABIGATRAN CÁPSULA

Expediente : 20103350
Radicado : 2015166036 / 2016045552
Fecha : 11/12/2015
Interesado : Laboratorios Legrand S.A.

Composición:

Cada cápsula contiene	dabigatran etexilato mesilato equivalente a dabigatran 150 mg
Cada cápsula contiene	dabigatran etexilato mesilato equivalente a dabigatran 110 mg
Cada cápsula contiene	dabigatran etexilato mesilato equivalente a dabigatran 75 mg

Forma farmacéutica: Cápsula Dura.

Indicaciones: Prevención del accidente cerebro vascular y del embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular. Alternativo a la warfarina en el tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) aguda. Alternativo a la warfarina en la prevención de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) recurrente.

Contraindicaciones:

1. Hipersensibilidad conocida al Dabigatran o a alguno de los excipientes del producto.
2. Pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina < 30 ml/min).
3. Manifestaciones hemorrágicas, pacientes con diátesis hemorrágica o pacientes con alteración espontánea o farmacológica de la hemostasia.
4. Lesiones en órganos con riesgo de sangrado clínicamente significativo, incluyendo accidente cerebrovascular hemorrágico dentro de los últimos 6 meses.
5. Pacientes con intervención espinal o catéter epidural durante la primera hora después de su remoción.
6. Tratamiento sistémico concomitante con inhibidores fuertes de la glicoproteína P, por ejemplo: ketoconazol.
7. Pacientes con prótesis de válvulas cardíacas que requieran tratamiento anticoagulante.
8. Combinación con otros anticoagulante incluyendo:
Heparina no fraccionada, excepto a dosis usadas para mantener un catéter arterial o venoso central abierto.
Heparinas de bajo peso molecular como enoxaparina y dalteparina
Derivados de heparina
Agentes antitrombóticos
Anticoagulantes orales como warfarina, excepto en circunstancias como el cambio de terapia desde o hacia Dabigatran Etexilato.
9. Pacientes con prótesis de válvula cardíaca que requiera anticoagulación debido al estado de la válvula misma

Advertencias: Insuficiencia hepática: Los pacientes con elevación de enzimas hepáticas > 2 LSN se excluyeron de los ensayos clínicos controlados que investigan la prevención del TEV siguientes a la cirugía de reemplazo de cadera o rodilla.

No se dispone de experiencia en el tratamiento para esta subpoblación de pacientes y por lo tanto no se recomienda el uso de dabigatrán etexilato en esta población.

Riesgo hemorrágico: El dabigatrán etexilato se debe utilizar con precaución en condiciones con un aumento del riesgo de hemorragia y en situaciones con el uso concomitante de fármacos que afectan la hemostasia mediante la inhibición de la agregación plaquetaria. El sangrado puede ocurrir en cualquier sitio durante la terapia con dabigatrán etexilato. Una caída inexplicable en la hemoglobina y / o hematocrito o la presión sanguínea debe conducir a la búsqueda de un sitio de la hemorragia.

El uso concomitante de ticagrelor aumenta la exposición a dabigatrán y puede mostrar interacción farmacodinámica, que puede resultar en un aumento del riesgo de hemorragia.

El uso de ácido acetilsalicílico (ASA), clopidogrel o cualquier fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE), así como la presencia de esofagitis, gastritis o aumento del reflujo gastroesofágico incrementa el riesgo de sangrado gastrointestinal.

El riesgo de sangrado puede ser mayor en los pacientes tratados concomitantemente con la administración de inhibidores de la recaptación selectiva de serotonina o inhibidores selectivos de la recaptación de norepinefrina serotonina.

Se recomienda una estrecha monitorización clínica (en busca de signos de sangrado o anemia) durante todo el periodo de tratamiento, especialmente si se combinan los factores de riesgo.

La presencia de lesiones, condiciones, procedimientos y / o tratamiento farmacológico (como AINE, antiagregantes plaquetarios, que aumentan significativamente el riesgo de sangrado mayor y requiere una evaluación beneficio -riesgo. Dabigatrán etexilato se debe dar solamente si los beneficios superan los riesgos de sangrado

Dabigatrán etexilato no requiere en general, una monitorización anticoagulante de rutina. Sin embargo, la medición de la anticoagulación relacionada con el dabigatran puede ser útil para evitar la excesiva exposición en presencia de factores de riesgo adicionales.

Los pacientes que desarrollan insuficiencia renal aguda deben discontinuar el dabigatrán etexilato.

No hay suficientes datos disponibles en pacientes con peso corporal inferior a 50 kg.

Cuando se producen sangrados severos el tratamiento debe interrumpirse y se debe investigar la razón de la hemorragia

Los medicamentos que pueden aumentar el riesgo de hemorragia no deben administrarse concomitante o se deben administrar con precaución al usar dabigatrán etexilato.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la Aprobación de los estudios farmacocinéticos, perfiles de disolución y estudios de Bioequivalencia del producto Dabigatran Cápsulas versus el producto de referencia Pradaxa Cápsulas en las concentraciones por 150, 110 y 75mg.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe indicar cómo se calculó el número de voluntarios empleado en el estudio *in vivo*. Adicionalmente aclarar por qué no se determinó el tiempo de protrombina PT ni la depuración de creatinina a los voluntarios teniendo en cuenta el mecanismo de acción de dabigatrán y sus posibles eventos adversos.

La Sala considera que el interesado debe indicar cuál fue el tiempo de lavado entre período del estudio y allegar la fórmula cualicuantitativa de las 3 formulaciones solicitadas.

Por último el interesado debe adjuntar los perfiles de disolución comparativos para las concentraciones de 110mg y 75mg frente a la concentración de 150mg con su respectiva validación de la metodología analítica.

3.2.24. METFORMINA CLORHIDRATO 850 mg

Expediente : 19944665
Radicado : 2014142585
Fecha : 31/10/2014
Fecha CRC : 18/04/2016
Interesado : Procaps S.A

Principio activo: Cada tableta recubierta contiene 850 mg de metformina clorhidrato

Forma Farmacéutica: Tableta Recubierta

Indicaciones:

1. Coadyuvante en el manejo de diabetes mellitus tipo 2 en pacientes adultos y pediátricos que no responde a medidas generales de dieta, ejercicio y sulfonil-urea.
2. Coadyuvante en el manejo de diabetes tipo 1 (insulino dependiente), según criterio del especialista.
3. Coadyuvante del síndrome de ovario poliquístico.
4. Coadyuvante en el manejo de diabetes mellitus tipo ii que no ha respondido a medidas generales de dieta, ejercicio y sulfonilúreas.

Contraindicaciones y advertencias (del registro): Hipersensibilidad al medicamento. Grave desestabilización de la diabetes, ya sea con pre-coma o cetoacidosis. No está indicado en el tratamiento del coma diabético ni de la diabetes juvenil. Insuficiencia renal o disfunción renal (depuración de la creatinina < 60 mL / min). Condiciones agudas con el potencial de alterar la función renal como: deshidratación, infección severa, shock, administración intravascular de materiales de contraste yodados. Enfermedad que pueda causar hipoxia tisular (insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio reciente, insuficiencia respiratoria). Alcoholismo crónico, agudo o consumo excesivo de bebidas alcohólicas. Cirugía mayor electiva. Embarazo y lactancia. Insuficiencia hepática y/o cardiovascular. Anorexia, náusea y diarrea.

El grupo de registro sanitarios de medicamentos de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Comisión Revisora conceptuar sobre los perfiles de disolución allegados mediante radicado No 2015089946 del 14/07/2015.

Así mismo se solicita conceptuar sobre los perfiles de disolución allegados mediante radicado No. 2016024555 del 26/02/2016 en respuesta al concepto emitido mediante Acta 21 de 2015 numeral 3.2.5.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar los perfiles de disolución presentados por cuanto no se dio cumplimiento al requerimiento emitido en Acta No. 21 de 2015, numeral 3.2.5 la validación fue realizada únicamente para el pH 6.8 y no se presentó la validación correspondiente a los pHs 1.2 y 6.8.

Adicionalmente dado que se trata de un fármaco del grupo III los excipientes deben ser similares cuali y cuantitativamente de acuerdo con la Resolución 1124 de 2016, lo que no se cumple en este caso, por lo cual debe realizarse un estudio in vivo frente al producto de la referencia.

3.2.25. LIPOGRAS® 60 mg CAPSULA CON CONTENIDO LIQUIDO

Expediente : 20075572

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

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

Acta No. 18 de 2016 SEMPB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V0 01/04/2015



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1

Radicado : 2014041109
Fecha : 13/04/2016
Fecha CRC : 18/04/2016
Interesado : Novamed

Principio activo: Cada cápsula dura con contenido líquido contiene 60 mg de Orlistat

Forma farmacéutica: Capsula dura

Indicaciones (del registro): Tratamiento a largo plazo, junto con una dieta hipocalórica moderada, de pacientes obesos o con sobrepeso, incluidos los que presentan factores de riesgo asociados a la obesidad como aquellos pacientes con diabetes tipo 2 que reciben tratamiento antidiabético.

Contraindicaciones y advertencias (del registro): Pacientes con síndrome de mala absorción crónica, así como los que presentan hipersensibilidad conocida al Orlistat o a cualquiera de los componentes de la capsula. Embarazo, colestasis.

Advertencias: Raramente se ha presentado casos de compromiso hepático severo. Contacte a su médico en caso de presentar sensación de picazón, ojo y/o piel amarilla, orina oscura, pérdida de apetito o deposiciones de color claro.

El grupo de registros sanitarios de medicamentos de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, evaluar los perfiles de disolución.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debido a que el principio activo orlistat no pertenece al grupo I ni al grupo III del sistema de clasificación biofarmacéutica, el producto no puede optar a bioexención. Por lo anterior, es necesario presentar un estudio de bioequivalencia in vivo frente al producto de referencia Xenical de Hoffmann La Roche.

Adicionalmente se recomienda revisar los lineamientos establecidos en la Resolución 1124 de 2015.

3.2.26. PLENICA® 300 mg

Expediente : 20107937
Radicado : 2016046711
Fecha : 12/04/2016
Interesado : Laboratorios Siegfried S.A.S.

Fabricante : Roemmers S.A..I.C.F.

Composición: Cada cápsula contiene 300mg de Pregabalina

Forma farmacéutica: Cápsula

Indicaciones: Pregabalina está indicada para el tratamiento de dolor neuropático en adultos. Pregabalina está indicada como terapia coadyuvante de convulsiones parciales, con ó sin generalización secundaria, en pacientes a partir de los 12 años de edad. Está indicada en el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada. Tratamiento de dolor neuropático central en adultos. Manejo del síndrome de fibromialgia.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida al principio activo o a cualquiera de los excipientes. Trastornos neuropsiquiátricos y comportamiento e ideación suicida. El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aprobar el estudio de Bioequivalencia de Pregabalina fabricado por Roemmers S.A.I.C.F. cápsula 300 mg con respecto al producto de referencia Lyrica® cápsula 300mg producido por Pfizer, ciego simple, cruzado de dos fases, dos secuencias, aleatorizado, unidosis, en voluntarios sanos en ayuno. Lo anterior con el fin de realizar la solicitud de registro sanitario del producto Plenica® Cápsulas 300 mg.

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

**3.2.27. LEFLUNEX 10mg
LEFLUNEX 20mg
LEFLUNEX 100mg**

Expediente : 20107854
Radicado : 2016045539
Fecha : 08/04/2016
Interesado : Laboratorios Legrand S.A.
Fabricante : Sanofi-Aventis

Composición:
Cada tableta contiene 10mg de Leflunomida.
Cada tableta contiene 20mg de Leflunomida
Cada tableta contiene 100mg de Leflunomida

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Tratamiento de la artritis reumatoidea activa en adultos. Tratamiento de artritis psoriásica.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la leflunomida o a cualquiera de los componentes del producto. En embarazo (puede causar daños en el feto cuando se administra a la mujer gestante), lactancia y menores de 18 años.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios de Bioequivalencia de los Productos Leflunex 10mg, 20mg y 100mg, los cuales demuestran la Bioequivalencia con el producto de Referencia Arava* de Aventis.

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

3.2.28. LEVETIRACETAM

Expediente : 20108203
Radicado : 2016050561
Fecha : 18/04/2016
Interesado : Laboratorios Laproff S.A.
Fabricante : Laboratorios Laproff S.A.

Composición: Cada tableta contiene 1000mg de Levetiracetam.

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Está indicado como monoterapia en el tratamiento de las crisis parciales con o sin generalización secundaria en pacientes epilépticos desde los 16 años de edad recientemente diagnosticados. Está indicado como terapia coadyuvante en: el tratamiento de las crisis parciales con o sin generalización secundaria en pacientes epilépticos adultos y niños desde los 4 años de edad. En el tratamiento de crisis mioclónicas en adultos y adolescentes desde los 12 años de edad con epilepsia mioclónica juvenil, el tratamiento de crisis tónico clónicas en adultos y niños desde los 4 años de edad con epilepsia generalizada idiopática.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al Levetiracetam o cualquier otro derivado de la pirrolidona o a cualquiera de los excipientes. Niños menores de 4 años, embarazo y lactancia. Se recomienda ajustar la dosis en pacientes con función renal comprometida

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación del estudio farmacocinético de Levetiracetam 1000 mg tabletas recubiertas liberación inmediata.

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

**3.2.29. PROPANOLOL CLORHIDRATO 40 mg TABLETAS
 PROPANOLOL CLORHIDRATO 80 mg TABLETAS**

Expediente : 19963704
Radicado : 2016039408
Fecha : 29/03/2016
Interesado : Genfar S.A
Fabricante : Genfar S.A

Composición: Cada tableta contiene 40mg de Propranolol Clorhidrato. C.S. Cada tableta contiene 80mg de Propranolol Clorhidrato

Forma farmacéutica: Tabletas

Indicaciones: Antianginoso, antiaritmico, antihipertensor, profilaxis de la migraña. Coadyuvante en la profilaxis para disminuir la morbilidad post infarto del miocardio.

Contraindicaciones: Asma bronquial o broncoespasmo, hipoglicemia, acidosis metabólica, bradicardia sinusal o bloqueo cardíaco parcial, embarazo, lactancia, insuficiencia cardíaca incipiente o manifiesta, a menos que el paciente haya sido previamente digitalizado.

Contiene tartrazina que puede producir reacciones alérgicas tipo angioedema, asma, urticaria y shock anafiláctico.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aprobar el Estudio de Bioequivalencia del medicamento Propranolol 80mg y perfiles de disolución para Propranolol 40mg.

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

3.2.30. DEXOGAST

Expediente : 20107487
Radicado : 2016040799
Fecha : 31/03/2016
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 60mg de Dexlansoprazol

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Curación y mejoría sintomática de la Esofagitis Erosiva (EE) de todos los grados.

Mantenimiento de la Esofagitis Erosiva curada y/o cicatrizada.

Enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) sintomático no erosivo

Contraindicaciones: Pacientes con hipersensibilidad conocida al principio activo y/o a cualquiera de los excipientes de la fórmula.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación del estudio de equivalencia *in vitro*, en el cual se comparó el perfil de disolución durante la etapa ácida en HCl 0.1 N y en medio buffer pH 7.0, según FDA, del producto Dexogast Tabletas recubiertas de liberación retardada, que contiene Dexlansoprazol 60 mg de liberación retardada, contra el producto innovador o referencia en el mercado, Dexilant cápsulas, equivalentes a 60 mg de Dexlansoprazol de liberación retardada

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que teniendo en cuenta que la forma farmacéutica del producto es de liberación retardada, el producto no puede optar a bioexención. Por lo anterior, para declarar la condición de bioequivalente es necesario presentar un estudio de bioequivalencia *in vivo* frente al producto de referencia Dexilant de Takeda Pharms, en condiciones de ayuno y postprandiales.

Adicionalmente se recomienda revisar los lineamientos establecidos en la Resolución 1124 de 2016.

3.2.31. LETROZOL DENK 2,5 mg

Expediente : 20096333
Radicado : 2016053142
Fecha : 22/04/2016
Interesado : Arias Fajardo Abogados Ltda.
Fabricante : Douglas Pharmaceuticals Fiji Ltd y Douglas Manufacturing Ltd

Composición: Cada comprimido recubierto contiene 2.5mg de Letrozol

Forma farmacéutica: Comprimido recubierto con película

Indicaciones:

Tratamiento adyuvante en mujeres posmenopáusicas que sufren cáncer de mama incipiente con receptores hormonales. Tratamiento adyuvante de continuación del cáncer de mama incipiente en mujeres posmenopáusicas que han recibido previamente tratamiento adyuvante de referencia con tamoxifeno. Tratamiento de primera línea en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama hormonodependiente avanzado. Tratamiento del cáncer de mama avanzado en mujeres que se encuentran en un estado posmenopáusico natural o inducido artificialmente y que han recibido con anterioridad tratamiento con antiestrógenos. Tratamiento preoperatorio en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama con receptores hormonales localizado, a fin de permitir la posterior cirugía conservadora de la mama en pacientes a las que originalmente no se considera idóneas para este tipo de intervención. El tratamiento posquirúrgico ulterior debe adjuntarse al tratamiento de referencia.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida al principio activo o a cualquiera de los excipientes. Estado endocrino premenopáusico, embarazo, lactancia.

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

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

3.2.32. EVEROLIMUS

Expediente : 20108478
 Radicado : 2016053488
 Fecha : 22/04/2016
 Interesado : Xinetix Pharma S.A.S.
 Fabricante : BDR Pharmaceuticals International Pvt. Ltd

Composición:

Cada tableta contiene 5mg de Everolimus
 Cada tableta contiene 10mg de Everolimus

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Tratamiento de pacientes con carcinomas de células renales en estadio avanzado. Únicamente para pacientes que han fracasado en tratamientos con por lo menos un inhibidor de tirosin quinasa Tratamiento de pacientes con astrocitoma subependimario de células gigantes (ASCG) asociado a esclerosis tuberosa (ET). Tumores neuroendocrinos avanzados de origen gastrointestinal, pulmonar o pancreático (NET por sus siglas en inglés). Mujeres postmenopáusicas con cáncer de seno avanzado con receptores hormonales positivos, en combinación con un inhibidor de la aromatasa, después de terapia endocrina previa. Pacientes con complejo de esclerosis tuberosa (TSC) asociado a un angiomiolipoma renal que no requiere cirugía inmediata.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo, o a otros derivados de la rapamina o a cualquiera de los excipientes.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación del estudio de bioequivalencia de Everolimus 10 mg en comparación con Afinitor 10mg y perfiles de disolución de Everolimus 5mg previo a la solicitud de registro sanitario.

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

3.2.33. KEPERTAN

Expediente : 20025588
Radicado : 2016047684
Fecha : 13/04/2016
Interesado : A-H Robins S.A.S
Fabricante : Colompack S.A.

Composición: Cada tableta contiene 1000mg de Levetiracetam

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:

- Como monoterapia en el tratamiento de crisis parciales con o sin generalización secundaria en paciente epilépticos desde los 16 años de edad recientemente diagnosticada.
- Como terapia coadyuvante en el tratamiento de las crisis parciales con o sin generalización secundaria en pacientes epilépticos adultos y niños desde los 4 años de edad.
- En el tratamiento de crisis mioclónicas en adultos y adolescentes desde los 12 años de edad con epilepsia mioclónica juvenil.
- El tratamiento de crisis tónico clónicas en adultos y niños desde los 4 años de edad con epilepsia generalizada idiopática.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al levetiracetam y otros derivados de la pirrolidona o alguno de los excipientes. Se recomienda ajustar la dosis en los pacientes con función renal comprometida. Niños menores de 4 años. Embarazo y lactancia. Se han notificado casos de suicidio, intento de suicidio, pensamientos y comportamientos suicidas en pacientes tratados con fármacos antiepilépticos. Por tanto, los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos de depresión y/o pensamientos y comportamientos suicidas y debe considerarse el tratamiento adecuado. Se debe aconsejar a los pacientes (y a sus cuidadores) que consulten con su médico si aparecen signos de depresión y/o pensamientos suicidas.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación del estudio de bioequivalencia (in vitro), perfiles de disolución para el producto de la referencia.

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

3.2.34. FRAMEBIN

Expediente : 20100205
Radicado : 2015134300 / 2016052046
Fecha : 20/04/2016
Interesado : Pisa Farmacéutica de Colombia S.A.
Fabricante : Laboratorios Pisa S.A. de C.V.

Composición:

Cada cápsula contiene 1mg de Tacrolimus

Cada cápsula contiene 5mg de Tacrolimus

Forma farmacéutica: cápsula

Indicaciones: Tacrolimus está indicado para la profilaxis del rechazo de órganos en pacientes que recibieron trasplante alogénico de hígado o riñón. Se recomienda que se utilice de manera concomitante con corticoesteroides.

Contraindicaciones: Está contraindicado su uso en pacientes con hipersensibilidad al tacrolimus

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016002769, emitido mediante Acta No. 03 de 2016, numeral 3.2.6 con el fin de continuar con el proceso de aprobación del estudio de bioequivalencia entre Framebin 1mg, 5mg y Prograf 5mg cápsulas.

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

3.2.35. ERLOTINIB

Expediente : 20107770
Radicado : 2016044595
Fecha : 07/04/2016
Interesado : Corealis Pharma, Canada for Pharmascience INC.,
Fabricante : Willow Pharma S.A.S

Composición: Cada tableta contiene 163.92 mg de Erlotinib

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Erlotinib está indicado como monoterapia para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón localmente avanzado o metastásico de células no pequeñas (CPCNP) después del fracaso de, al menos, un régimen de quimioterapia previo y cuyo estado de expresión de EGFR es positivo o desconocido. También está indicado como tratamiento de mantenimiento en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado o metastásico con enfermedad estable después de 4 ciclos de quimioterapia de primera línea estándar basada en platino y como monoterapia para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC localmente avanzado (estadio III b, no susceptible de tratamiento curativo) o metastásica (etapa IV) con activación de las mutaciones de EGFR. Erlotinib debe administrarse bajo la supervisión de un profesional de salud calificado con experiencia en el tratamiento y manejo de pacientes con cáncer

Contraindicaciones: Erlotinib está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad severa a erlotinib o a cualquiera de los componentes.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación del estudio de biodisponibilidad y aprobación del inserto versión 1 del 8 de Diciembre de 2014 producto de la referencia.

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

3.3. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

A) PRODUCTOS DE SÍNTESIS

3.3.1. GIOTRIF 20 mg GIOTRIF 30 mg GIOTRIF 40 mg GIOTRIF 50 mg

Expediente : 20066634 / 20093590 / 20093591 / 20093592
Radicado : 2016056138 / 2016056140 / 2016056142 / 2016056146
Fecha : 28/04/2016
Interesado : Boehringer Ingelheim S.A

Composición:

Cada tableta recubierta contiene Afatinib 20mg
Cada tableta recubierta contiene Afatinib 30mg
Cada tableta recubierta contiene Afatinib 40mg

Cada tableta recubierta contiene Afatinib 50mg

Forma farmacéutica: Tableta Recubierta

Indicaciones: Tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de célula no pequeña localmente avanzado o metastásico con mutación(ES) del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR)

Contraindicaciones: Pacientes con hipersensibilidad al afatinib o a cualquiera de los componentes del medicamento.

Advertencias y precauciones:

- Mutaciones del EGFR: al evaluar las mutaciones del EGFR es importante emplear una metodología bien validada y robusta para evitar determinaciones falsamente negativas o falsamente positivas.

- Diarrea:

La diarrea es un evento adverso frecuente con el uso de afatinib. La diarrea puede causar deshidratación con o sin insuficiencia renal, que en raras ocasiones, se ha traducido en resultados fatales. La diarrea se produjo normalmente dentro de las dos primeras semanas de tratamiento. Se recomienda iniciar un manejo proactivo de la diarrea para prevenir la deshidratación.

- Eventos adversos cutáneos:

Se ha informado la ocurrencia de rash/acné durante el tratamiento. En general, se manifiesta como una erupción eritematosa leve o moderada y una erupción acneiforme, que puede ocurrir o empeorar en las zonas expuestas al sol. Se recomienda el uso de protección anti-solar.

- Lactosa:

Este producto contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, deficiencia de lactasa o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

- Uso pediátrico:

La seguridad y la eficacia de afatinib en menores de 18 años no han sido estudiadas. Por lo tanto, su uso no es recomendable en niños o adolescentes.

- Mujeres, bajo peso y deterioro renal subyacente:

Se ha observado una mayor exposición de afatinib en pacientes de sexo femenino, pacientes con un peso corporal más bajo y aquellos con un deterioro renal subyacente. Esto podría resultar en un mayor riesgo de desarrollar eventos adversos tales como

diarrea, rash/acné y estomatitis. Se recomienda un seguimiento más detallado en pacientes con estos factores de riesgo.

Advertencias: insuficiencia hepática:

La exposición a afatinib no cambia significativamente en pacientes con insuficiencia hepática leve (child pugh a) o moderada (child pugh b) por lo tanto, no se requiere de ajustes a la dosis inicial en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. El uso de afatinib no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave (child pugh c) y su uso en esta población no se recomienda.

- Insuficiencia renal:

Afatinib no ha sido estudiado específicamente en sujetos con insuficiencia renal, sin embargo, los datos obtenidos sobre la extensión de su depuración renal permiten afirmar que no es necesario realizar ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No se recomienda el tratamiento con afatinib en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min).

Reacciones adversas:

- Diarrea
- Rash / acné
- Estomatitis
- Alteración de las uñas

Interacciones:

El afatinib se excreta, en su mayoría, de forma inalterada y su dependencia de las enzimas cyp450 para su metabolismo es insignificante. Por lo tanto, no se espera que existan interacciones con fármacos metabolizados por éstas u otras enzimas metabólicas. Por otra parte, afatinib no inhibe ni induce las enzimas cyp450 por lo que resulta poco probable que se produzcan interacciones con otros fármacos que sí son sus sustratos.

La administración simultánea de ritonavir con afatinib puede incrementar la exposición sistémica (ABC) de afatinib en un 47.6% sin que se afecte el tmax.

El uso simultáneo de afatinib con los inhibidores potentes de la glicoproteína p (gp-p) puede conducir a una mayor exposición a afatinib por lo que debe utilizarse con precaución. No existe ninguna interacción clínicamente relevante con los alimentos. **dosificación y grupo etario:** en pacientes adultos, para el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico (cpnm), la dosis recomendada de afatinib es de 40 mg por vía oral, una vez al día, cuando se usa como tratamiento de primera línea o en pacientes no tratados previamente con un egfr-tki.

Para los pacientes con cpnm que recibieron tratamiento previo con un egfr-tki, la dosis recomendada de afatinib es de 50 mg por vía oral una vez al día.

Es posible reducir la dosis (basado en la gravedad y la duración de los eventos adversos relacionados con el tratamiento) a una dosis mínima de afatinib de 20 mg una vez al día. Existe la opción de incrementar la dosis a 50 mg una vez al día en aquellos pacientes no tratados previamente con egfr-tkis y que toleren bien la dosis de afatinib de 40 mg.

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, precauciones y advertencias.
- Inserto versión No. 20160209
- Información para prescribir versión No.0281-05 de 09/02/2016

Nuevas indicaciones:

Giotrif® está indicado para el tratamiento de pacientes con

- Cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) localmente avanzado o metastásico con mutación(es) del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR).
- Cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) localmente avanzado o metastásico de histología escamosa, con progresión al recibir quimioterapia basada en platino o posteriormente.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones:

Giotrif® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a afatinib o a cualquiera de los excipientes.

Advertencias y precauciones especiales:

Evaluación del estado de mutación del EGFR

Cuando se evalúe el estado de mutación del EGFR de un paciente, es importante elegir una metodología bien validada y robusta para evitar resultados falsos negativos o falsos positivos.

Diarrea

Se ha informado diarrea, incluso diarrea grave, durante el tratamiento con Giotrif®. La diarrea puede causar deshidratación con o sin insuficiencia renal, cuadro éste que, en casos raros, ha tenido un desenlace fatal. La diarrea usualmente se presentó dentro de las 2 primeras semanas de tratamiento. La diarrea de Grado 3 se presentó con mayor frecuencia dentro de las primeras 6 semanas de tratamiento. El tratamiento proactivo de la diarrea, incluyendo la hidratación adecuada combinada con agentes antidiarreicos, en especial dentro de las primeras 6 semanas de tratamiento, es importante y debe iniciarse cuando aparecen los primeros signos de diarrea. Deben utilizarse antidiarreicos (p. ej., loperamida) y, de ser necesario, debe aumentarse gradualmente la dosis hasta llegar a la dosis aprobada recomendada máxima. Los antidiarreicos deben estar fácilmente asequibles para los pacientes, de manera que el tratamiento pueda iniciarse ante los primeros signos de diarrea y continuarse hasta que las deposiciones blandas hayan cesado durante 12 horas. Puede ser necesario que los pacientes con diarrea grave tengan que suspender o reducir la dosis o interrumpir el tratamiento con Giotrif®. En caso de deshidratación, puede ser necesario que los pacientes reciban electrolitos y líquidos por vía intravenosa.

Eventos adversos cutáneos

En pacientes tratados con Giotrif® se ha informado exantema/acné. En general, el exantema se manifiesta como una erupción eritematosa y acneiforme leve o moderada, que puede producirse o empeorar en las zonas expuestas al sol. Se aconseja el uso de ropa de protección y/o el uso de pantalla solar en los pacientes que se expongan al sol. La intervención temprana (p. ej., emolientes, antibióticos) de las reacciones dermatológicas puede facilitar la continuación del tratamiento con Giotrif®.

Los pacientes con reacciones cutáneas graves o prolongadas también pueden requerir la suspensión temporaria del tratamiento, una reducción de la dosis, intervenciones terapéuticas adicionales o derivación a un especialista con experiencia en el manejo de estos efectos dermatológicos. Se han notificado cuadros cutáneos bullosos, vesiculares y exfoliativos, incluyendo casos raros indicativos de síndrome de Stevens-Johnson. Se debe suspender o interrumpir el tratamiento con Giotrif® si el paciente presenta cuadros bullosos, vesiculares o exfoliativos graves.

Sexo femenino, bajo peso corporal e insuficiencia renal subyacente

Se ha observado una mayor exposición a afatinib en pacientes de sexo femenino, en pacientes con bajo peso corporal y en pacientes con insuficiencia renal subyacente. Esto podría dar como resultado un mayor riesgo de padecer eventos adversos mediados por el EGFR, como diarrea, exantema/acné y estomatitis. Se recomienda un monitoreo más estrecho en los pacientes con dichos factores de riesgo.

Enfermedad pulmonar intersticial (ILD)

Se han informado casos de ILD o eventos similares a la ILD (como infiltración pulmonar, neumonitis, síndrome de distrés respiratorio agudo, alveolitis alérgica), incluyendo

casos con desenlace fatal, en pacientes que recibieron GIOTRIF® para el tratamiento del NSCLC. Los eventos similares a la ILD relacionados con el fármaco se informaron en el 0,7% de pacientes tratados con Giotrif® en todos los estudios clínicos (incluyendo el 0,5% de pacientes con reacciones adversas similares a la ILD de Grado ≥ 3 según los CTCAE). No se han estudiado pacientes con antecedentes de ILD. Se debe realizar una evaluación cuidadosa de todos los pacientes con un comienzo agudo y/o un empeoramiento inexplicable de los síntomas pulmonares (disnea, tos, fiebre) para excluir la posibilidad de un cuadro de ILD. Se debe suspender la administración de Giotrif® mientras se investigan dichos síntomas. Si se diagnostica ILD, Giotrif® se interrumpirá de forma permanente y se instaurará el tratamiento adecuado según sea necesario.

Insuficiencia hepática grave

Se ha notificado insuficiencia hepática, incluyendo casos con desenlace fatal, durante el tratamiento con Giotrif® en menos del 1% de los pacientes. En dichos pacientes, existían variables de distorsión tales como hepatopatía preexistente y/o comorbilidades asociadas con la progresión de la enfermedad maligna subyacente. Se recomienda la realización de pruebas de función hepática periódicas en los pacientes con afecciones hepáticas preexistentes. La suspensión de la dosis de Giotrif® puede llegar a resultar necesaria en pacientes que presenten empeoramiento de la función hepática. Se debe interrumpir el tratamiento con Giotrif® en los pacientes que desarrollen una insuficiencia hepática grave mientras reciban dicho fármaco.

Queratitis

Los pacientes que presenten síntomas como inflamación ocular aguda o empeoramiento de la misma, lagrimeo, sensibilidad a la luz, visión borrosa, dolor ocular y/u ojos rojos deben ser derivados sin demora a un especialista en oftalmología. Si se confirma un diagnóstico de queratitis ulcerativa, se debe suspender o interrumpir el tratamiento con Giotrif®. Si se diagnostica queratitis, los beneficios y riesgos de continuar el tratamiento deben ser cuidadosamente sopesados. GIOTRIF® debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de queratitis, queratitis ulcerativa o sequedad ocular severa. El uso de lentes de contacto constituye también un factor de riesgo para la queratitis y la ulceración.

Función ventricular izquierda

La disfunción ventricular izquierda se ha asociado con la inhibición del HER2. Sobre la base de los datos de estudios clínicos disponibles, no existen indicios de que Giotrif® provoque efectos adversos sobre la contractilidad cardíaca. Sin embargo, Giotrif® no ha sido estudiado en pacientes con anomalías de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) o antecedentes de afecciones cardíacas importantes. En los pacientes que tengan factores de riesgo cardíacos y en los pacientes con trastornos que puedan afectar la FEVI, debe considerarse un control cardíaco, incluyendo una evaluación de la FEVI al inicio del tratamiento con Giotrif® y durante el mismo. En los pacientes que

desarrollan signos/síntomas cardíacos relevantes durante el tratamiento, debe considerarse un control cardíaco, que incluya la evaluación de la FEVI.

En los pacientes cuya fracción de eyección sea menor que el límite normal inferior de la institución, debe considerarse la realización de una consulta cardiológica y la suspensión o interrupción del tratamiento con Giotrif®.

Interacciones con la glucoproteína P (P-gp)

Los inhibidores potentes de la P-gp pueden conducir a una mayor exposición a afatinib si se administran antes de la toma de Giotrif®, y es por ello que se deben utilizar con precaución. Si fuera necesario administrar inhibidores de la P-gp, deben administrarse en forma simultánea con la toma de Giotrif® o posteriormente. El tratamiento concomitante con inductores potentes de la P-gp puede reducir la exposición a afatinib.

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

- **Modificación de Indicaciones.**
- **Modificación de Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias.**

Las cuales en adelante figurarán:

Indicaciones:

Giotrif® está indicado para el tratamiento de pacientes con

- **Cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) localmente avanzado o metastásico con mutación(es) del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR).**
- **Cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) localmente avanzado o metastásico de histología escamosa, con progresión al recibir quimioterapia basada en platino.**

Contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones:

Giotrif® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a afatinib o a cualquiera de los excipientes.

Advertencias y precauciones especiales:

Evaluación del estado de mutación del EGFR

Cuando se evalúe el estado de mutación del EGFR de un paciente, es importante elegir una metodología bien validada y robusta para evitar resultados falsos negativos o falsos positivos.

Diarrea

Se ha informado diarrea, incluso diarrea grave, durante el tratamiento con Giotrif®. La diarrea puede causar deshidratación con o sin insuficiencia renal, cuadro éste que, en casos raros, ha tenido un desenlace fatal. La diarrea usualmente se presentó dentro de las 2 primeras semanas de tratamiento. La diarrea de Grado 3 se presentó con mayor frecuencia dentro de las primeras 6 semanas de tratamiento. El tratamiento proactivo de la diarrea, incluyendo la hidratación adecuada combinada con agentes antidiarreicos, en especial dentro de las primeras 6 semanas de tratamiento, es importante y debe iniciarse cuando aparecen los primeros signos de diarrea. Deben utilizarse antidiarreicos (p. ej., loperamida) y, de ser necesario, debe aumentarse gradualmente la dosis hasta llegar a la dosis aprobada recomendada máxima. Los antidiarreicos deben estar fácilmente asequibles para los pacientes, de manera que el tratamiento pueda iniciarse ante los primeros signos de diarrea y continuarse hasta que las deposiciones blandas hayan cesado durante 12 horas. Puede ser necesario que los pacientes con diarrea grave tengan que suspender o reducir la dosis o interrumpir el tratamiento con Giotrif®. En caso de deshidratación, puede ser necesario que los pacientes reciban electrolitos y líquidos por vía intravenosa.

Eventos adversos cutáneos

En pacientes tratados con Giotrif® se ha informado exantema/acné. En general, el exantema se manifiesta como una erupción eritematosa y acneiforme leve o moderada, que puede producirse o empeorar en las zonas expuestas al sol. Se aconseja el uso de ropa de protección y/o el uso de pantalla solar en los pacientes que se expongan al sol. La intervención temprana (p. ej., emolientes, antibióticos) de las reacciones dermatológicas puede facilitar la continuación del tratamiento con Giotrif®.

Los pacientes con reacciones cutáneas graves o prolongadas también pueden requerir la suspensión temporaria del tratamiento, una reducción de la dosis, intervenciones terapéuticas adicionales o derivación a un especialista con experiencia en el manejo de estos efectos dermatológicos. Se han notificado cuadros cutáneos bullosos, vesiculares y exfoliativos, incluyendo casos raros indicativos de síndrome de Stevens-Johnson. Se debe suspender o interrumpir el tratamiento con Giotrif® si el paciente presenta cuadros bullosos, vesiculares o exfoliativos graves.

Sexo femenino, bajo peso corporal e insuficiencia renal subyacente

Se ha observado una mayor exposición a afatinib en pacientes de sexo femenino, en pacientes con bajo peso corporal y en pacientes con insuficiencia renal subyacente. Esto podría dar como resultado un mayor riesgo de padecer eventos adversos mediados por el EGFR, como diarrea, exantema/acné y estomatitis. Se recomienda un monitoreo más estrecho en los pacientes con dichos factores de riesgo.

Enfermedad pulmonar intersticial (ILD)

Se han informado casos de ILD o eventos similares a la ILD (como infiltración pulmonar, neumonitis, síndrome de distrés respiratorio agudo, alveolitis alérgica), incluyendo casos con desenlace fatal, en pacientes que recibieron GIOTRIF® para el tratamiento del NSCLC. Los eventos similares a la ILD relacionados con el fármaco se informaron en el 0,7% de pacientes tratados con Giotrif® en todos los estudios clínicos (incluyendo el 0,5% de pacientes con reacciones adversas similares a la ILD de Grado ≥ 3 según los CTCAE). No se han estudiado pacientes con antecedentes de ILD. Se debe realizar una evaluación cuidadosa de todos los pacientes con un comienzo agudo y/o un empeoramiento inexplicable de los síntomas pulmonares (disnea, tos, fiebre) para excluir la posibilidad de un cuadro de ILD. Se debe suspender la administración de Giotrif® mientras se investigan dichos síntomas. Si se diagnostica ILD, Giotrif® se interrumpirá de forma permanente y se instaurará el tratamiento adecuado según sea necesario.

Insuficiencia hepática grave

Se ha notificado insuficiencia hepática, incluyendo casos con desenlace fatal, durante el tratamiento con Giotrif® en menos del 1% de los pacientes. En dichos pacientes, existían variables de distorsión tales como hepatopatía preexistente y/o comorbilidades asociadas con la progresión de la enfermedad maligna subyacente. Se recomienda la realización de pruebas de función hepática periódicas en los pacientes con afecciones hepáticas preexistentes. La suspensión de la dosis de Giotrif® puede llegar a resultar necesaria en pacientes que presenten empeoramiento de la función hepática. Se debe interrumpir el tratamiento con Giotrif® en los pacientes que desarrollen una insuficiencia hepática grave mientras reciban dicho fármaco.

Queratitis

Los pacientes que presenten síntomas como inflamación ocular aguda o empeoramiento de la misma, lagrimeo, sensibilidad a la luz, visión borrosa, dolor ocular y/u ojos rojos deben ser derivados sin demora a un especialista en oftalmología. Si se confirma un diagnóstico de queratitis ulcerativa, se debe suspender o interrumpir el tratamiento con Giotrif®. Si se diagnostica queratitis, los beneficios y riesgos de continuar el tratamiento deben ser cuidadosamente sopesados. GIOTRIF® debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de queratitis, queratitis ulcerativa o sequedad ocular severa. El uso

de lentes de contacto constituye también un factor de riesgo para la queratitis y la ulceración.

Función ventricular izquierda

La disfunción ventricular izquierda se ha asociado con la inhibición del HER2. Sobre la base de los datos de estudios clínicos disponibles, no existen indicios de que Giotrif® provoque efectos adversos sobre la contractilidad cardíaca. Sin embargo, Giotrif® no ha sido estudiado en pacientes con anomalías de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) o antecedentes de afecciones cardíacas importantes. En los pacientes que tengan factores de riesgo cardíacos y en los pacientes con trastornos que puedan afectar la FEVI, debe considerarse un control cardíaco, incluyendo una evaluación de la FEVI al inicio del tratamiento con Giotrif® y durante el mismo. En los pacientes que desarrollan signos/síntomas cardíacos relevantes durante el tratamiento, debe considerarse un control cardíaco, que incluya la evaluación de la FEVI.

En los pacientes cuya fracción de eyección sea menor que el límite normal inferior de la institución, debe considerarse la realización de una consulta cardiológica y la suspensión o interrupción del tratamiento con Giotrif®.

Interacciones con la glucoproteína P (P-gp)

Los inhibidores potentes de la P-gp pueden conducir a una mayor exposición a afatinib si se administran antes de la toma de Giotrif®, y es por ello que se deben utilizar con precaución. Si fuera necesario administrar inhibidores de la P-gp, deben administrarse en forma simultánea con la toma de Giotrif® o posteriormente. El tratamiento concomitante con inductores potentes de la P-gp puede reducir la exposición a afatinib.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto y la información para prescribir a las indicaciones conceptuadas.

3.3.2 VIDAZA®

Expediente : 20012115
 Radicado : 2016054143
 Fecha : 26/04/2016
 Interesado : Industrial Farmacéutica Unión de Vértices de Tecnofarma S.A

Composición: Cada vial contiene 100mg de Azacitidina

Forma farmacéutica: Polvo estéril para reconstituir a suspensión inyectable

Indicaciones: Vidaza está indicado para el tratamiento de pacientes adultos que no se consideran aptos para el trasplante de células madre hematopoyéticas y que padecen: síndromes mielodisplásicos (SMD) intermedios 2 y de alto riesgo, según el sistema internacional de puntuación pronóstica (IPSS).

Leucemia mielomonocítica crónica (LMMC) con el 10 al 29 % de blastos medulares sin trastorno mieloproliferativo.

Leucemia mieloide aguda (LMA) con el 20 al 30 % de blastos y displasia multilínea, según la clasificación de la organización mundial de la salud (OMS).

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida al principio activo o a alguno de los excipientes. Tumores hepáticos malignos avanzados. Lactancia.

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

- Modificación de indicaciones.
- Información para prescribir versión 3.

Nuevas indicaciones:

Vidaza está indicado para el tratamiento de pacientes adultos, que no están aptos para recibir un trasplante de células madre hematopoyéticas (HSCT, por sus siglas en inglés), con:

- Síndromes mielodisplásicos (SMD) intermedio 2 y de alto riesgo según el Sistema Internacional de Puntaje Pronóstico (IPSS),
- Leucemia mielomonocítica crónica (CMML) con entre 10-29% de blastos en la médula sin trastorno mieloproliferativo.
- Leucemia mieloide aguda (LMA) con entre 20-30 % de blastos y displasia multilineal de acuerdo con la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS)

Vidaza está indicado para el tratamiento de pacientes adultos de 65 años o más que no son elegibles para el HSCT con >30 % de blastos en la médula de acuerdo con la clasificación de la OMS.

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:

- Información para prescribir versión 3.
- Modificación de indicaciones las cuales en adelante figurarán:

Indicaciones:

Vidaza está indicado para el tratamiento de pacientes adultos, que no están aptos para recibir un trasplante de células madre hematopoyéticas (HSCT, por sus siglas en inglés), con:

- Síndromes mielodisplásicos (SMD) intermedio 2 y de alto riesgo según el Sistema Internacional de Puntaje Pronóstico (IPSS).
- Leucemia mielomonocítica crónica (CMML) con entre 10-29% de blastos en la médula sin trastorno mieloproliferativo.
- Leucemia mieloide aguda (LMA) con entre 20-30 % de blastos y displasia multilineal de acuerdo con la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS)

Vidaza está indicado para el tratamiento de pacientes adultos de 65 años o más que no son elegibles para el HSCT con >30 % de blastos en la médula de acuerdo con la clasificación de la OMS.

3.3.3 ZEMIGLO® 50mg TABLETA RECUBIERTA

Expediente : 20079040
 Radicado : 2016063171
 Fecha : 12/05/2016
 Interesado : Stendhal Colombia S.A.S.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 50mg de Gemigliptina

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: Indicado como un complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2 en monoterapia, o en combinación con metformina en pacientes con control glucémico inadecuado con metformina sola.

Contraindicaciones: Pacientes con antecedentes de una reacción seria de hipersensibilidad, es decir, angioedema o anafilaxia, a otro inhibidor de dipeptidil peptidasa-4 (dpp4). Pacientes con diabetes tipo i o cetoacidosis diabética.

Precauciones y advertencias: insuficiencia renal. Insuficiencia cardiaca. Insuficiencia hepática. Reacciones de hipersensibilidad. Pancreatitis aguda.

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

- Modificación de indicaciones.
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Modificación de reacciones adversas.
- Inserto: Versión: 2 Fecha de la versión: 06-Abr-2016 Revisión: 2 Fecha de la revisión: 21-Abr-2016.
- Información para prescribir: Versión: 2 Fecha de la versión: 06-Abr-2016 Revisión: 3 Fecha de la revisión: 22-Abr-2016

Nuevas indicaciones:

Zemiglo[®] de 50 mg es un inhibidor de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4) indicado como un complemento a la dieta y ejercicio para mejorar el control glucémico en adultos mayores de 18 años con diabetes mellitus tipo 2 (DMT2).

Zemiglo[®] de 50 mg puede administrarse:

1. Como monoterapia, o
2. En combinación con:

- Metformina, en pacientes sin tratamiento farmacológico previo que no han podido controlarse solamente con dieta y ejercicio.
- Metformina, en pacientes con control glucémico inadecuado a pesar de utilizar la dosis máxima tolerada de metformina sola.
- Metformina y sulfonilurea, en pacientes con control glucémico inadecuado a pesar de utilizar la dosis máxima tolerada de metformina y sulfonilurea.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Zemiglo[®] está contraindicado para pacientes con:

- Antecedentes de una reacción seria de hipersensibilidad a otro inhibidor de dipeptidil peptidasa-4 (DPP4), como angioedema o anafilaxia (véase la sección de Reacciones adversas).
- Diabetes tipo I o cetoacidosis diabética.

Precauciones y Advertencias:

- Insuficiencia renal

- Insuficiencia cardiaca
- Insuficiencia hepática
- Reacciones de hipersensibilidad
- Pancreatitis aguda
- Uso con medicamentos que producen hipoglucemia
- Artralgias severas e incapacitantes
- Excipientes.

Nuevas reacciones adversas:

Clase de órganos y sistemas Reacción adversa	Frecuencia n= 1080
Trastornos gastrointestinales	
Molestias abdominales inespecíficas	Infrecuente
Dolor abdominal alto	Infrecuente
Estreñimiento	Infrecuente
Diarrea	Infrecuente
Dispepsia	Común
Eructación	Infrecuente
Trastorno gástrico	Infrecuente
Úlcera gástrica	Infrecuente
Gastritis hemorrágica	Infrecuente
Trastorno gastrointestinal	Infrecuente
Hiperclorhidria	Infrecuente
Náusea	Infrecuente
Trastornos generales y en el sitio de administración	
Malestar general	Infrecuente
Edema	Infrecuente
Infecciones e infestaciones	
Bacteriuria asintomática	Infrecuente
Nasofaringitis	Infrecuente
Infección de vías aéreas superiores	Infrecuente
Infección de vías urinarias	Infrecuente
Estudios de laboratorio	
Alanino aminotransferasa anormal	Infrecuente
Alanino aminotransferasa elevada	Infrecuente
Amilasa elevada	Infrecuente
Creatina fosfoquinasa sanguínea elevada	Infrecuente
Enzimas hepáticas elevadas	Infrecuente

Lipasa elevada	Infrecuente
Enzimas pancreáticas elevadas	Infrecuente
Peso disminuido	Infrecuente
Trastornos del metabolismo y la nutrición	
Apetito reducido	Infrecuente
Hipertrigliceridemia	Infrecuente
Hipoglucemia	Infrecuente
Hipoglucemia asintomática	Infrecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	
Artralgias	Infrecuente
Mialgias	Infrecuente
Trastornos del sistema nervioso	
Neuropatía diabética	Infrecuente
Mareos	Infrecuente
Dolor de cabeza	Infrecuente
Hipoestesias	Infrecuente
Dolor de cabeza tensional	Infrecuente
Trastornos psiquiátricos	
Insomnio	Infrecuente
Trastornos del sistema reproductor y mamas	
Prurito vulvovaginal	Infrecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	
Epistaxis	Infrecuente
Trastornos de piel y tejidos subcutáneos	
Reacción por fotosensibilización	Infrecuente
Prurito	Infrecuente
Prurito generalizado	Infrecuente
Rash	Infrecuente
Urticaria	Infrecuente

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:

- **Inserto: Versión: 2 Fecha de la versión: 06-Abr-2016 Revisión: 2 Fecha de la revisión: 21-Abr-2016.**

- Información para prescribir: Versión: 2 Fecha de la versión: 06-Abr-2016
Revisión: 3 Fecha de la revisión: 22-Abr-2016
- Modificación de Indicaciones.
- Modificación de Contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Modificación de Reacciones adversas.

Las cuales en adelante figurarán:

Indicaciones:

Zemiglo® de 50 mg es un inhibidor de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4) indicado como un complemento a la dieta y ejercicio para mejorar el control glucémico en adultos mayores de 18 años con diabetes mellitus tipo 2 (DMT2).

Zemiglo® de 50 mg puede administrarse:

1. Como monoterapia, o
2. En combinación con:

- Metformina, en pacientes sin tratamiento farmacológico previo que no han podido controlarse solamente con dieta y ejercicio.
- Metformina, en pacientes con control glucémico inadecuado a pesar de utilizar la dosis máxima tolerada de metformina sola.
- Metformina y sulfonilurea, en pacientes con control glucémico inadecuado a pesar de utilizar la dosis máxima tolerada de metformina y sulfonilurea.

Contraindicaciones, Precauciones y advertencias:

Zemiglo® está contraindicado para pacientes con:

- Antecedentes de una reacción seria de hipersensibilidad a otro inhibidor de dipeptidil peptidasa-4 (DPP4), como angioedema o anafilaxia.
- Diabetes tipo I o cetoacidosis diabética.

Precauciones y Advertencias:

- Insuficiencia renal
- Insuficiencia cardíaca
- Insuficiencia hepática
- Reacciones de hipersensibilidad
- Pancreatitis aguda
- Uso con medicamentos que producen hipoglucemia
- Artralgias severas e incapacitantes
- Excipientes.

Reacciones adversas:

Tabla 1. Frecuencia de las reacciones adversas por grupo de órganos y sistemas observados en pacientes tratados con gemigliptina.

Clase de órganos y sistemas Reacción adversa	Frecuencia n= 1080
Trastornos gastrointestinales	
Molestias abdominales inespecíficas	Infrecuente
Dolor abdominal alto	Infrecuente
Estreñimiento	Infrecuente
Diarrea	Infrecuente
Dispepsia	Común
Eructación	Infrecuente
Trastorno gástrico	Infrecuente
Úlcera gástrica	Infrecuente
Gastritis hemorrágica	Infrecuente
Trastorno gastrointestinal	Infrecuente
Hiperclorhidria	Infrecuente
Náusea	Infrecuente
Trastornos generales y en el sitio de administración	
Malestar general	Infrecuente
Edema	Infrecuente
Infecciones e infestaciones	
Bacteriuria asintomática	Infrecuente
Nasofaringitis	Infrecuente
Infección de vías aéreas superiores	Infrecuente
Infección de vías urinarias	Infrecuente
Estudios de laboratorio	
Alanino aminotransferasa anormal	Infrecuente
Alanino aminotransferasa elevada	Infrecuente
Amilasa elevada	Infrecuente
Creatina fosfoquinasa sanguínea elevada	Infrecuente
Enzimas hepáticas elevadas	Infrecuente
Lipasa elevada	Infrecuente
Enzimas pancreáticas elevadas	Infrecuente
Peso disminuido	Infrecuente
Trastornos del metabolismo y la nutrición	
Apetito reducido	Infrecuente

Hipertrigliceridemia	Infrecuente
Hipoglucemia	Infrecuente
Hipoglucemia asintomática	Infrecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	
Artralgias	Infrecuente
Mialgias	Infrecuente
Trastornos del sistema nervioso	
Neuropatía diabética	Infrecuente
Mareos	Infrecuente
Dolor de cabeza	Infrecuente
Hipoestesias	Infrecuente
Dolor de cabeza tensional	Infrecuente
Trastornos psiquiátricos	
Insomnio	Infrecuente
Trastornos del sistema reproductor y mamas	
Prurito vulvovaginal	Infrecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	
Epistaxis	Infrecuente
Trastornos de piel y tejidos subcutáneos	
Reacción por fotosensibilización	Infrecuente
Prurito	Infrecuente
Prurito generalizado	Infrecuente
Rash	Infrecuente
Urticaria	Infrecuente

3.3.4 GLIVEC® 100 mg COMPRIMIDOS CON CUBIERTA PELICULAR GLIVEC® 400 mg COMPRIMIDOS CON CUBIERTA PELICULAR

Expediente : 19939440 / 19939438
 Radicado : 2016066066 / 2016066073
 Fecha : 18/05/2016
 Interesado : Novartis de Colombia S.A

Composición:

Cada tableta cubierta con película contiene 100mg de Imatinib

Cada tableta cubierta con película contiene 400mg de Imatinib

Forma farmacéutica: Tableta cubierta con película

Indicaciones: Tratamiento de los pacientes adultos y pediátricos con leucemia mielógena crónica recién diagnosticada asociada al cromosoma filadelfia (Imc ph+).

Pacientes adultos y pediátricos con LMC en crisis blástica, en fase acelerada o en fase crónica tras el fracaso de un tratamiento con interferón α .

Tratamiento de los pacientes adultos y pediátricos con leucemia linfocítica aguda recién diagnosticada asociada al cromosoma Filadelfia (LLA PH+), integrado en la quimioterapia**

Adultos con LLA PH+ recidivante o resistente al tratamiento, en monoterapia.

Tratamiento de los pacientes adultos con síndromes mielodisplásicos o trastornos mieloproliferativos (SMD/TMP) asociados con reordenamientos del gen del receptor del factor de crecimiento derivado de los trombocitos (PDGFR).

Tratamiento de los pacientes adultos con mastocitosis sistémica (MS) sin la mutación d816v de c-kit o con estado mutacional desconocido de c- kit.

Tratamiento de los pacientes adultos con síndrome hipereosinofílico (SHE) o leucemia eosinofílica crónica (LEC).

Tratamiento de los pacientes adultos con tumores malignos del estroma gastrointestinal (TEGI) de carácter irresecable o metastásico asociados a kit (cd117), es decir, con TEGI kit+.

Tratamiento adyuvante de los pacientes adultos en los que se ha practicado la resección del TEGI kit+.

Tratamiento de los pacientes adultos con dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) de carácter irresecable, recidivante o metastásico.

Contraindicaciones: contraindicaciones glivec está contraindicado en los pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a uno de los excipientes.

Advertencias y precauciones pueden producirse interacciones farmacológicas al coadministrar glivec con otros medicamentos. Se recomienda cautela al administrar glivec con la rifampicina u otros inductores potentes de la cyp3a4, el ketoconazol u otros inhibidores potentes de la cyp3a4, sustratos de cyp3a4 con un estrecho margen terapéutico (por ejemplo, la ciclosporina o la pimozida) o sustratos de cyp2c9 con un estrecho margen terapéutico (por ejemplo, la warfarina y otros derivados cumarínicos).

Hipotiroidismo

Se han notificado casos clínicos de hipotiroidismo en pacientes tiroidectomizados que recibieron una terapia sustitutiva con levotiroxina durante el tratamiento con glivec. En estos pacientes deben vigilarse de cerca las concentraciones de tirotropina (TSH).

Hepatotoxicidad

En los pacientes con disfunción hepática (leve, moderada o grave) deben vigilarse los recuentos en sangre periférica y las enzimas hepáticas.

Al combinar glivec con regímenes de quimioterapia de dosis elevadas, se ha observado toxicidad hepática transitoria que se manifiesta con elevaciones de las transaminasas e hiperbilirrubinemia. Además, se han notificado casos infrecuentes de insuficiencia hepática aguda. Se recomienda vigilar la función hepática al combinar glivec con regímenes de quimioterapia que también pueden provocar disfunción hepática.

Retención de líquido

Se han registrado casos de retención importante de líquido (derrame pleural, edema, edema pulmonar, ascitis, edema superficial) en aproximadamente el 2,5 % de los pacientes con lmc recién diagnosticada que tomaban glivec. Por lo tanto, se recomienda pesar regularmente a los pacientes. Cualquier aumento rápido de peso debe ser cuidadosamente investigado y, en caso necesario, deben emprenderse cuidados complementarios y medidas terapéuticas adecuadas. En los ensayos clínicos se observó una mayor incidencia de estos acontecimientos en los pacientes de edad avanzada o con antecedentes de cardiopatía.

Pacientes con cardiopatía o insuficiencia renal

Deben vigilarse de cerca los pacientes con cardiopatía, factores de riesgo de insuficiencia cardíaca o antecedentes de insuficiencia renal, y los que presenten signos o síntomas característicos de insuficiencia cardíaca o renal deben ser objeto de una evaluación y recibir un tratamiento.

En los pacientes con síndrome hipereosinofílico (SHE) e infiltración oculta de células del she en el miocardio, el inicio del tratamiento con glivec se ha asociado con casos aislados de shock cardiogénico disfunción ventricular izquierda. Se ha informado que esta reacción es reversible con la administración de corticoesteroides sistémicos se adoptan medidas de apoyo circulatorio y se suspende momentáneamente la administración de glivec. Los trastornos mielodisplásicos o mieloproliferativos y la mastocitosis sistémica pueden asociarse a las concentraciones elevadas de eosinófilos. Por lo tanto, debe considerarse la posibilidad de efectuar un ecocardiograma y determinar las concentraciones séricas de troponina en los pacientes con she/lec y en los pacientes con smd/tmp o ms asociados a las concentraciones elevadas de eosinófilos. Si alguno evidencia anomalías, debe considerarse el uso profiláctico de corticoesteroides sistémicos (de 1 a 2 mg/kg) durante una o dos semanas al principio del tratamiento con glivec.

Hemorragia gastrointestinal

En los ensayos de fase iii sobre los TEGI malignos de carácter irresecable o metastásico, 211 pacientes (12.9 %) presentaron algún tipo de hemorragia de grado 3/4. En el ensayo de fase ii sobre los TEGI malignos de carácter irresecable o metastásico (ensayo b2222) se registraron hemorragias gastrointestinales en ocho pacientes (5,4 %) y hemorragias en la zona de metástasis tumorales en cuatro de ellos (2.7 %). Las hemorragias tumorales eran intraabdominales o intrahepáticas según la

localización anatómica de las lesiones tumorales. La ubicación gastrointestinal del tumor pudo haber sido la causa de las hemorragias gastrointestinales en esta población de pacientes. En consecuencia, los síntomas gastrointestinales deben vigilarse de cerca al principio del tratamiento.

Síndrome de lisis tumoral

Se han notificado casos de síndrome de lisis tumoral (SLT) en pacientes tratados con glivec. Dado el riesgo de SLT, se recomienda corregir cualquier deshidratación de importancia clínica y tratar la hiperuricemia antes de comenzar el tratamiento con glivec. Pruebas de laboratorio

Durante el tratamiento con glivec deben efectuarse periódicamente recuentos sanguíneos completos. El tratamiento con glivec en pacientes con LMC se ha asociado con neutropenia y trombocitopenia. No obstante, la incidencia de estas citopenias depende del estadio de la enfermedad tratada: son más frecuentes en los pacientes con LMC en fase acelerada o en crisis blástica que en los pacientes con LMC en fase crónica. En este caso se puede interrumpir el tratamiento o reducir la dosis de glivec. La función hepática (transaminasas, bilirrubina, fosfatasa alcalina) debe ser objeto de un control regular en los pacientes que reciben glivec, estas anomalías de laboratorio deben contrarrestarse con la interrupción del tratamiento o la reducción de la dosis de glivec.

Glivec y sus metabolitos no se excretan de manera significativa por la vía renal. Aunque la depuración de creatinina (CRCL) disminuye con la edad, ésta no afecta la cinética de glivec de forma significativa. En los pacientes con disfunción renal, la exposición plasmática al imatinib parece ser mayor que en los que tienen una función renal normal. Probablemente porque tales pacientes presentan concentraciones plasmáticas elevadas de glucoproteína ácida a (AGP, proteína transportadora del imatinib). Según la clasificación basada en la depuración de creatinina entre los pacientes con disfunción renal leve (CRCL de 40-59 ml/min) y disfunción renal grave (CRCL <20 ml/min), no existe una correlación entre la exposición al imatinib y el grado de disfunción renal. Sin embargo, puede reducirse la dosis inicial de glivec en caso de intolerancia.

Niños y adolescentes

Se han notificado casos de retraso del crecimiento en niños y preadolescentes que recibieron glivec. Se desconocen los efectos a largo plazo del tratamiento prolongado con glivec en el crecimiento de los niños. Por consiguiente, se recomienda una vigilancia estrecha del crecimiento en los niños que reciben glivec.

Conducción y uso de máquinas

Se han recibido informes de accidentes de tráfico en pacientes tratados con glivec. Aunque no se sospecha de glivec como causa de la mayoría de estos accidentes, se debe prevenir al paciente acerca de posibles efectos secundarios tales como mareos,

vista borrosa o somnolencia durante el tratamiento con glivec. Se recomienda cautela al conducir un vehículo o utilizar máquinas.

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

- Modificación de indicaciones.
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Modificación de reacciones adversas.
- Información para el prescriptor, Prospecto Internacional (IPL) Ref. No. 2015-PSB/GLC-0789-s de fecha de distribución 23 de Marzo de 2016.
- Declaración Sucinta (BSS) Ref. No. 2015-PSB/GLC-0789-s de fecha de distribución 23 de Marzo de 2016.

Nuevas indicaciones:

Tratamiento de los pacientes adultos y pediátricos con leucemia mieloide (mielógena) crónica recién diagnosticada asociada al cromosoma Filadelfia (LMC Ph+).

- Tratamiento de los pacientes adultos y pediátricos con LMC en crisis blástica, en fase acelerada o en fase crónica tras el fracaso de un tratamiento con interferón α
- Tratamiento de los pacientes adultos y pediátricos con leucemia linfoblástica aguda recién diagnosticada asociada al cromosoma Filadelfia (LLA Ph+), integrado en la quimioterapia.
- Tratamiento de los pacientes adultos con LLA Ph+ recidivante o resistente al tratamiento, en monoterapia.
- Tratamiento de los pacientes adultos con síndromes mielodisplásicos o trastornos mieloproliferativos (SMD/TMP) asociados a reordenamientos del gen del receptor del factor de crecimiento derivado de los trombocitos (PDGFR).
- Tratamiento de los pacientes adultos con mastocitosis sistémica (MS) sin la mutación D816V de c-KIT o con estado mutacional desconocido de c-KIT.
- Tratamiento de los pacientes adultos con síndrome hipereosinofílico (SHE) o leucemia eosinofílica crónica (LEC).
- Tratamiento de los pacientes adultos con tumores malignos del estroma gastrointestinal (TEGI) de carácter irresecable o metastásico asociados a KIT (CD117), es decir, con TEGI KIT+.
- Tratamiento adyuvante de los pacientes adultos en los que se ha practicado la resección del TEGI KIT+.
- Tratamiento de los pacientes adultos con dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) de carácter irresecable, recidivante o metastásico.

Glivec está contraindicado en los pacientes con hipersensibilidad a la sustancia activa o a alguno de los excipientes.

Nuevas precauciones y advertencias:

Pueden producirse interacciones farmacológicas al administrar Glivec con otros medicamentos. Se recomienda cautela al administrar Glivec con rifampicina u otros inductores potentes del CYP3A4, ketoconazol u otros inhibidores potentes del CYP3A4, sustratos del CYP3A4 de estrecho margen terapéutico (por ejemplo, ciclosporina o pimozida) o sustratos del CYP2C9 de estrecho margen terapéutico (por ejemplo, warfarina y otros derivados cumarínicos).

Hipotiroidismo

Se han notificado casos clínicos de hipotiroidismo en pacientes tiroidectomizados que recibieron una terapia sustitutiva con levotiroxina durante el tratamiento con Glivec. En estos pacientes deben vigilarse minuciosamente las concentraciones de tirotropina (TSH).

Hepatotoxicidad

En los pacientes con disfunción hepática (leve, moderada o grave) deben supervisarse minuciosamente las cifras en sangre periférica y las enzimas hepáticas

Se han observado casos de toxicidad hepática transitoria en forma de aumentos de las transaminasas e hiperbilirrubinemia cuando Glivec se administró con una quimioterapia de dosis elevadas. Además, se han recibido comunicaciones esporádicas de insuficiencia hepática aguda. Se recomienda vigilar la función hepática cuando Glivec se administre asociado a una quimioterapia que pueda provocar disfunción hepática.

Retención de líquido

Se han registrado casos de retención importante de líquido (derrame pleural, edema, edema pulmonar, ascitis y edema superficial) en aproximadamente el 2,5% de los pacientes con LMC recién diagnosticada que tomaban Glivec. Por lo tanto, se recomienda pesar periódicamente a los pacientes. Cualquier aumento rápido de peso debe ser minuciosamente investigado y, en caso necesario, deben emprenderse los cuidados complementarios y las medidas terapéuticas que sean adecuados. En los estudios clínicos se observó una mayor incidencia de tales eventos en los pacientes de edad avanzada o con antecedentes de cardiopatía.

Pacientes con cardiopatía o insuficiencia renal

Se debe supervisar atentamente a los pacientes con cardiopatía, factores de riesgo de insuficiencia cardíaca o antecedentes de insuficiencia renal. Los que presenten signos o

síntomas característicos de insuficiencia cardíaca o renal deben ser objeto de una evaluación y recibir tratamiento.

En los pacientes con síndrome hipereosinofílico (SHE) e infiltración oculta de células del SHE en el miocardio, al inicio del tratamiento con Glivec se han observado casos esporádicos de choque cardíaco o disfunción del ventrículo izquierdo que guardaban relación con la desgranulación de dichas células. Esta reacción puede revertir si se administran corticoesteroides sistémicos, se adoptan medidas de apoyo circulatorio y se suspende momentáneamente la administración de Glivec. Los trastornos mielodisplásicos o mieloproliferativos y la mastocitosis sistémica pueden asociarse a concentraciones elevadas de eosinófilos. Por lo tanto, debe considerarse la posibilidad de efectuar un ecocardiograma y determinar las concentraciones séricas de troponina en los pacientes con SHE/LEC y en los pacientes con SMD/TMP o MS asociados a concentraciones elevadas de eosinófilos. Si algún valor presenta anomalías, debe considerarse el uso profiláctico de corticoesteroides sistémicos (de 1 a 2 mg/kg) durante una o dos semanas al principio del tratamiento con Glivec.

Hemorragia gastrointestinal

En los estudios clínicos de fase III efectuados en pacientes con TEGI malignos de carácter irresecable o metastásico, 211 pacientes (el 12,9%) presentaron hemorragias de grado 3/4 en alguna zona. En el estudio clínico de fase II realizado en pacientes con TEGI malignos de carácter irresecable o metastásico (estudio B2222) se registraron hemorragias gastrointestinales en ocho pacientes (5,4%) y hemorragias en la zona de metástasis tumorales en cuatro de ellos (2,7%). Las hemorragias tumorales eran intrabdominales o intrahepáticas según la localización anatómica de las lesiones tumorales. La localización gastrointestinal del tumor puede haber contribuido a la hemorragia gastrointestinal en esta población de pacientes. Además, desde la comercialización del producto se ha notificado una ectasia vascular antral gástrica (GAVE), causa poco frecuente de hemorragia gastrointestinal, en pacientes con LMC, LLA y otras enfermedades. Por consiguiente, es necesario vigilar la presencia de síntomas gastrointestinales en el paciente al principio del tratamiento con Glivec y durante el mismo. Si fuera necesario, se puede considerar la posibilidad de retirar el tratamiento con Glivec.

Síndrome de lisis tumoral

Se han notificado casos de síndrome de lisis tumoral (SLT) en pacientes tratados con Glivec. Por ello se recomienda corregir cualquier deshidratación de importancia clínica y tratar la hiperuricemia antes de comenzar el tratamiento con Glivec.

Reactivación de la hepatitis B

Se han producido reactivaciones de la hepatitis B en pacientes que son portadores crónicos de este virus después de que dichos pacientes recibieran inhibidores de la tirosina-cinasa BCR-ABL, como imatinib. Algunos casos relativos a los fármacos de la clase de inhibidores de la tirosina-cinasa BCR-ABL desencadenaron una insuficiencia hepática aguda o una hepatitis fulminante que dieron lugar a un trasplante de hígado o a un desenlace mortal.

Es necesario hacer una prueba de detección de la infección por el virus de la hepatitis B en los pacientes antes de iniciar el tratamiento con imatinib. Los pacientes que en la actualidad estén recibiendo un tratamiento con imatinib deben someterse a una prueba de detección inicial de la infección por el virus de la hepatitis B a fin de identificar los portadores crónicos del virus. Es necesario consultar a un experto en hepatopatías y en el tratamiento de la hepatitis B antes de iniciar el tratamiento en los pacientes con serología positiva de anticuerpos contra el virus de la hepatitis B (incluidos los pacientes con enfermedad activa) y en los pacientes que den positivo en una prueba de detección de la hepatitis B durante el tratamiento. Los portadores del virus de la hepatitis B que necesiten tratamiento con imatinib deben ser vigilados estrechamente en busca de signos o síntomas de infección activa por el virus de la hepatitis B durante la terapia y varios meses después de haberla finalizado.

Pruebas de laboratorio

Se deben realizar de forma periódica hemogramas completos durante el tratamiento con Glivec. El tratamiento con Glivec de pacientes con LMC se ha asociado a neutropenia y trombocitopenia.

No obstante, la manifestación de estas citopenias depende del estadio de la enfermedad en tratamiento; las citopenias son más frecuentes en los pacientes con LMC en fase acelerada o en crisis blástica que en los pacientes con LMC en fase crónica. En tales casos se puede interrumpir el tratamiento o reducir la dosis de Glivec, como se recomienda en el apartado posología y administración.

En los pacientes que reciben Glivec es necesario controlar de forma asidua la función hepática (transaminasas, bilirrubina, fosfatasa alcalina). Como se indica en el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN (véanse las reacciones adversas no hemáticas), tales anomalías de laboratorio deben contrarrestarse con la interrupción del tratamiento o la reducción de la dosis de Glivec.

Glivec y sus metabolitos no se eliminan de manera significativa por vía renal. Aunque la depuración de creatinina disminuye con la edad, ésta no afecta la cinética de Glivec en sumo grado. En los pacientes con disfunción renal, la exposición plasmática al imatinib es aparentemente mayor que en los pacientes con función renal normal debido probablemente a las concentraciones plasmáticas elevadas de glucoproteína ácida α

(AGP, proteína transportadora del imatinib) que se observan en esas personas. A juzgar por la depuración de creatinina (CrCl), no hay correlación entre la exposición al imatinib y el grado de disfunción renal entre los pacientes con disfunción renal leve (CrCl: 40-59 ml/min) y los pacientes con disfunción renal grave (CrCl <20 ml/min). No obstante, como se recomienda en el apartado posología y administración, cabe la posibilidad de reducir la dosis inicial de imatinib si no es tolerada.

Niños y adolescentes

Se han notificado casos de retraso del crecimiento en niños y preadolescentes que recibieron Glivec. Se desconocen los efectos a largo plazo del tratamiento prolongado con imatinib en el crecimiento de los niños. Por consiguiente, se recomienda la vigilancia estrecha del crecimiento de los niños que reciben Glivec

Conducción y uso de máquinas

Se han recibido notificaciones de accidentes de tráfico en pacientes tratados con Glivec. Aunque no se sospecha que Glivec haya sido la causa de la mayoría de tales casos, se debe advertir a los pacientes acerca de la posibilidad de sufrir mareos, visión borrosa o somnolencia durante el tratamiento con Glivec. Por consiguiente, se aconseja cautela a la hora de conducir vehículos o de operar máquinas

Nuevas reacciones adversas:

Infecciones e infestaciones

<u>De frecuencia desconocida</u>	<u>Reactivación de la hepatitis B</u>
Trastornos del sistema nervioso	
Infrecuente	Edema cerebral
Trastornos oculares	
Raro	Hemorragia vítrea
Trastornos cardíacos	
Raro	Pericarditis, taponamiento cardíaco
Trastornos vasculares	
Infrecuente	Trombosis o embolia
Muy raro	Choque anafiláctico
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	
Infrecuente	Insuficiencia respiratoria aguda ¹ , neumopatía intersticial
Trastornos gastrointestinales	
Infrecuente	Íleo u obstrucción intestinal, hemorragia o necrosis tumoral, perforación gastrointestinal ²
Raro	Diverticulitis, ectasia vascular antral gástrica (GAVE)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	

Infrecuente	Eritrodisestesia palmoplantar (síndrome mano-pie)
Raro	Queratosis liquenoide, liquen plano
Muy raro	Necrólisis epidérmica tóxica
De frecuencia desconocida	Exantema medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)
Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo	
Raro	Necrosis avascular u osteonecrosis de la cadera, rabdomiólisis o miopatía
De frecuencia desconocida	Retraso del crecimiento infantil
Trastornos del aparato reproductor	
Muy raro	Cuerpo lúteo hemorrágico o quiste ovárico hemorrágico
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos los quistes y los pólipos)	
Raro	Síndrome de lisis tumoral

¹ Se han notificado casos mortales en pacientes con enfermedad avanzada, infecciones severas, neutropenia severa y otras afecciones concomitantes severas.

² Se han notificado casos mortales de perforación gastrointestinal.

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:

- Información para el prescriptor, Prospecto Internacional (IPL) Ref. No. 2015-PSB/GLC-0789-s de fecha de distribución 23 de Marzo de 2016.
- Declaración Sucinta (BSS) Ref. No. 2015-PSB/GLC-0789-s de fecha de distribución 23 de Marzo de 2016.
- Modificación de Indicaciones.
- Modificación de Contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Modificación de Reacciones adversas.

Los cuales en adelante figurarán:

Indicaciones:

- Tratamiento de los pacientes adultos y pediátricos con leucemia mieloide (mielógena) crónica recién diagnosticada asociada al cromosoma Filadelfia (LMC Ph+).
- Tratamiento de los pacientes adultos y pediátricos con LMC en crisis blástica, en fase acelerada o en fase crónica tras el fracaso de un tratamiento con interferón α

- 
- CO-SC-7341-1

En los pacientes con disfunción hepática (leve, moderada o grave) deben supervisarse minuciosamente las cifras en sangre periférica y las enzimas hepáticas.

Se han observado casos de toxicidad hepática transitoria en forma de aumentos de las transaminasas e hiperbilirrubinemia cuando Glivec se administró con una quimioterapia de dosis elevadas. Además, se han recibido comunicaciones esporádicas de insuficiencia hepática aguda. Se recomienda vigilar la función hepática cuando Glivec se administre asociado a una quimioterapia que pueda provocar disfunción hepática.

Retención de líquido

Se han registrado casos de retención importante de líquido (derrame pleural, edema, edema pulmonar, ascitis y edema superficial) en aproximadamente el 2,5% de los pacientes con LMC recién diagnosticada que tomaban Glivec. Por lo tanto, se recomienda pesar periódicamente a los pacientes. Cualquier aumento rápido de peso debe ser minuciosamente investigado y, en caso necesario, deben emprenderse los cuidados complementarios y las medidas terapéuticas que sean adecuados. En los estudios clínicos se observó una mayor incidencia de tales eventos en los pacientes de edad avanzada o con antecedentes de cardiopatía.

Pacientes con cardiopatía o insuficiencia renal

Se debe supervisar atentamente a los pacientes con cardiopatía, factores de riesgo de insuficiencia cardíaca o antecedentes de insuficiencia renal. Los que presenten signos o síntomas característicos de insuficiencia cardíaca o renal deben ser objeto de una evaluación y recibir tratamiento.

En los pacientes con síndrome hipereosinofílico (SHE) e infiltración oculta de células del SHE en el miocardio, al inicio del tratamiento con Glivec se han observado casos esporádicos de choque cardíogeno o disfunción del ventrículo izquierdo que guardaban relación con la desgranulación de dichas células. Esta reacción puede revertir si se administran corticoesteroides sistémicos, se adoptan medidas de apoyo circulatorio y se suspende momentáneamente la administración de Glivec. Los trastornos mielodisplásicos o mieloproliferativos y la mastocitosis sistémica pueden asociarse a concentraciones elevadas de eosinófilos. Por lo tanto, debe considerarse la posibilidad de efectuar un ecocardiograma y determinar las concentraciones séricas de troponina en los pacientes con SHE/LEC y en los pacientes con SMD/TMP o MS asociados a concentraciones elevadas de eosinófilos. Si algún valor presenta anomalías, debe considerarse el uso profiláctico de corticoesteroides sistémicos (de 1 a 2 mg/kg) durante una o dos semanas al principio del tratamiento con Glivec.

Hemorragia gastrointestinal

En los estudios clínicos de fase III efectuados en pacientes con TEGl malignos de carácter irresecable o metastásico, 211 pacientes (el 12,9%) presentaron hemorragias de grado 3/4 en alguna zona. En el estudio clínico de fase II realizado en pacientes con TEGl malignos de carácter irresecable o metastásico (estudio B2222) se registraron hemorragias gastrointestinales en ocho pacientes (5,4%) y hemorragias en la zona de metástasis tumorales en cuatro de ellos (2,7%). Las hemorragias tumorales eran intrabdominales o intrahepáticas según la localización anatómica de las lesiones tumorales. La localización gastrointestinal del tumor puede haber contribuido a la hemorragia gastrointestinal en esta población de pacientes. Además, desde la comercialización del producto se ha notificado una ectasia vascular antral gástrica (GAVE), causa poco frecuente de hemorragia gastrointestinal, en pacientes con LMC, LLA y otras enfermedades. Por consiguiente, es necesario vigilar la presencia de síntomas gastrointestinales en el paciente al principio del tratamiento con Glivec y durante el mismo. Si fuera necesario, se puede considerar la posibilidad de retirar el tratamiento con Glivec.

Síndrome de lisis tumoral

Se han notificado casos de síndrome de lisis tumoral (SLT) en pacientes tratados con Glivec. Por ello se recomienda corregir cualquier deshidratación de importancia clínica y tratar la hiperuricemia antes de comenzar el tratamiento con Glivec.

Reactivación de la hepatitis B

Se han producido reactivaciones de la hepatitis B en pacientes que son portadores crónicos de este virus después de que dichos pacientes recibieran inhibidores de la tirosina-cinasa BCR-ABL, como imatinib. Algunos casos relativos a los fármacos de la clase de inhibidores de la tirosina-cinasa BCR-ABL desencadenaron una insuficiencia hepática aguda o una hepatitis fulminante que dieron lugar a un trasplante de hígado o a un desenlace mortal.

Es necesario hacer una prueba de detección de la infección por el virus de la hepatitis B en los pacientes antes de iniciar el tratamiento con imatinib. Los pacientes que en la actualidad estén recibiendo un tratamiento con imatinib deben someterse a una prueba de detección inicial de la infección por el virus de la hepatitis B a fin de identificar los portadores crónicos del virus. Es necesario consultar a un experto en hepatopatías y en el tratamiento de la hepatitis B antes de iniciar el tratamiento en los pacientes con serología positiva de anticuerpos contra el virus de la hepatitis B (incluidos los pacientes con enfermedad activa) y en los pacientes que den positivo en una prueba de detección de la hepatitis B durante el tratamiento. Los portadores del virus de la hepatitis B que necesiten tratamiento con imatinib deben ser vigilados estrechamente en busca de signos o

síntomas de infección activa por el virus de la hepatitis B durante la terapia y varios meses después de haberla finalizado.

Pruebas de laboratorio

Se deben realizar de forma periódica hemogramas completos durante el tratamiento con Glivec. El tratamiento con Glivec de pacientes con LMC se ha asociado a neutropenia y trombocitopenia. No obstante, la manifestación de estas citopenias depende del estadio de la enfermedad en tratamiento; las citopenias son más frecuentes en los pacientes con LMC en fase acelerada o en crisis blástica que en los pacientes con LMC en fase crónica. En tales casos se puede interrumpir el tratamiento o reducir la dosis de Glivec.

En los pacientes que reciben Glivec es necesario controlar de forma asidua la función hepática (transaminasas, bilirrubina, fosfatasa alcalina). Tales anomalías de laboratorio deben contrarrestarse con la interrupción del tratamiento o la reducción de la dosis de Glivec.

Glivec y sus metabolitos no se eliminan de manera significativa por vía renal. Aunque la depuración de creatinina disminuye con la edad, ésta no afecta la cinética de Glivec en sumo grado. En los pacientes con disfunción renal, la exposición plasmática al imatinib es aparentemente mayor que en los pacientes con función renal normal debido probablemente a las concentraciones plasmáticas elevadas de glucoproteína ácida α (AGP, proteína transportadora del imatinib) que se observan en esas personas. A juzgar por la depuración de creatinina (CrCl), no hay correlación entre la exposición al imatinib y el grado de disfunción renal entre los pacientes con disfunción renal leve (CrCl: 40-59 ml/min) y los pacientes con disfunción renal grave (CrCl <20 ml/min). No obstante, como se recomienda en el apartado posología y administración, cabe la posibilidad de reducir la dosis inicial de imatinib si no es tolerada.

Niños y adolescentes

Se han notificado casos de retraso del crecimiento en niños y preadolescentes que recibieron Glivec. Se desconocen los efectos a largo plazo del tratamiento prolongado con imatinib en el crecimiento de los niños. Por consiguiente, se recomienda la vigilancia estrecha del crecimiento de los niños que reciben Glivec.

Conducción y uso de máquinas

Se han recibido notificaciones de accidentes de tráfico en pacientes tratados con Glivec. Aunque no se sospecha que Glivec haya sido la causa de la mayoría de tales casos, se debe advertir a los pacientes acerca de la posibilidad de sufrir mareos, visión borrosa o somnolencia durante el tratamiento con Glivec. Por consiguiente, se aconseja cautela a la hora de conducir vehículos o de operar máquinas.

Reacciones adversas:

Tabla 3. Reacciones adversas desde la comercialización del producto

<u>Infecciones e infestaciones</u>	
<u>De frecuencia desconocida</u>	<u>Reactivación de la hepatitis B</u>
Trastornos del sistema nervioso	
Infrecuente	Edema cerebral
Trastornos oculares	
Raro	Hemorragia vítrea
Trastornos cardíacos	
Raro	Pericarditis, taponamiento cardíaco
Trastornos vasculares	
Infrecuente	Trombosis o embolia
Muy raro	Choque anafiláctico
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	
Infrecuente	Insuficiencia respiratoria aguda ¹ , neumopatía intersticial
Trastornos gastrointestinales	
Infrecuente	Íleo u obstrucción intestinal, hemorragia o necrosis tumoral, perforación gastrointestinal ²
Raro	Diverticulitis, ectasia vascular antral gástrica (GAVE)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Infrecuente	Eritrodisestesia palmoplantar (síndrome mano-pie)
Raro	Queratosis liquenoide, liquen plano
Muy raro	Necrólisis epidérmica tóxica
De frecuencia desconocida	Exantema medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)
Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo	
Raro	Necrosis avascular u osteonecrosis de la cadera, rabdomiólisis o miopatía
De frecuencia desconocida	Retraso del crecimiento infantil
Trastornos del aparato reproductor	
Muy raro	Cuerpo lúteo hemorrágico o quiste ovárico hemorrágico
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos los quistes y los pólipos)	
Raro	Síndrome de lisis tumoral

¹ Se han notificado casos mortales en pacientes con enfermedad avanzada, infecciones severas, neutropenia severa y otras afecciones concomitantes severas.

² Se han notificado casos mortales de perforación gastrointestinal.

3.3.5 ARAKOR[®] 120mg TABLETAS RECUBIERTAS ARAKOR[®] 60mg TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20092601 / 20063491
Radicado : 2016066931
Fecha : 19/05/2016
Interesado : Stendhal Colombia S.A.S.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 60mg de Fimasartán Potásico
Cada tableta recubierta contiene 120mg de Fimasartán Potásico

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: Arakor® es un bloqueador del receptor angiotensina II (ARB) indicado para el tratamiento de la hipertensión arterial sistémica.

Contraindicaciones: Sujetos que tienen hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de este producto. Mujeres embarazadas o lactantes. Pacientes con hemodiálisis (no existe experiencia en esta población de pacientes). Insuficiencia renal (no existe experiencia en esta población de pacientes). Insuficiencia hepática (no existe experiencia en esta población de pacientes). Obstrucción hepatobiliar. Pacientes con trastornos genéticos tales como intolerancia a la galactosa, deficiencia de galactosa 4-epimerasa (GALT), o malabsorción de glucosa-galactosa (arakor® contiene lactosa)

Precauciones:

Hipertensión renovascular. Inhibición doble del sistema de renina-angiotensina. Hipotensión sintomática transitoria. Hipotensión durante la anestesia y procedimientos quirúrgicos. Reducción excesiva de la presión sanguínea. Efectos sobre conducción de vehículos y la operación de máquinas. Estenosis de la válvula.

Advertencias:

Toxicidad fetal. Insuficiencia renal. Hipotensión y desequilibrio de líquidos y electrolitos. No administrar en combinación con aliskireno en pacientes diabéticos y/o en pacientes con insuficiencia renal moderada a severa.

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 LATAM/0515 Núm. de la revisión: 4 Fecha de la revisión: 09 May 2016.
- Información para prescribir versión: 2 Fecha de la versión: Jul 2015 Revisión: 2
Fecha de la revisión: 16 May 2016

Arakor® es un bloqueador del receptor de angiotensina II (ARA2) indicado, como monoterapia o en combinación con otros agentes antihipertensivos, para el tratamiento de la hipertensión arterial sistémica.

Nuevas contraindicaciones: • Pacientes con hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de este producto

- Mujeres embarazadas o en lactancia (véase sección 8)
- Pacientes en hemodiálisis (no existe experiencia en esta población de pacientes)
- Pacientes con insuficiencia renal grave o terminal (depuración de creatinina <30 mL/min)
- Pacientes con insuficiencia hepática de moderada a severa
- Pacientes con obstrucción hepatobiliar
- Combinación de aliskireno con IECA o ARA II en pacientes con diabetes y/o con insuficiencia renal moderada a severa (depuración de creatinina <60 mL/min)
- Aldosteronismo primario
- Pacientes con trastornos genéticos tales como intolerancia a la galactosa, deficiencia de galactosa en población Laponia (LAPP), o malabsorción de glucosa-galactosa. Arakor contiene lactosa

Precauciones y Advertencias:

- Insuficiencia renal
- Hipotensión y desequilibrio de líquidos y electrolitos
- Hiperkalemia (Hiperpotasemia)
- Hipertensión renovascular
- Inhibición doble del sistema renina-angiotensina
- No administrar en combinación con Aliskireno en pacientes diabéticos y/o en pacientes con insuficiencia renal moderada a severa.
- Hipotensión sintomática transitoria
- Hipotensión durante la anestesia y procedimientos quirúrgicos
- Reducción excesiva de la presión arterial
- Estenosis de la válvula mitral o aórtica
- Aldosteronismo primario
- Alergia o hipersensibilidad a tartrazina (colorante amarillo N°5; sólo para Arakor 60 mg).
- Efectos sobre conducción de vehículos y la operación de máquinas.
- Toxicidad fetal

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe incluir en Precauciones y advertencias lo relacionado con: estenosis de la arteria renal. Allegar inserto e información para prescribir

corregidos en el sentido de incluir en advertencias lo relacionado con: estenosis de la arteria renal.

3.3.6 VICTOZA® 6 MG/ML

Expediente : 20028798
Radicado : 2016067186
Fecha : 20/05/2016
Interesado : Novo Nordisk Colombia S.A.S

Composición: Cada mL de solución contiene 6 mg de liraglutida. 1 pluma prellenada contiene 18 mg de liraglutida en 3 mL.

Forma farmacéutica: Solución para inyección

Indicaciones: Victoza® está indicado para el tratamiento con diabetes mellitus tipo 2 para lograr el control glicémico:

- Como monoterapia junto con dieta y ejercicio o en combinación con: metformina o una sulfonilúrea, en pacientes con control glicémico insuficiente a pesar de la dosis máxima tolerada de la monoterapia con metformina o sulfonilúrea.

metformina y una sulfonilúrea o metformina y una tiazolidinediona en pacientes con un control glicémico insuficiente a pesar del tratamiento dual.

Terapia combinada con insulina basal en pacientes que no logran un adecuado control glicémico con victoza® y metformina.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes.

Advertencias especiales y precauciones especiales de uso: victoza no debe utilizarse en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o para el tratamiento de la cetoacidosis diabética. Hay experiencia limitada en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva, hay experiencia limitada en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal y gastroparesia diabética, por lo que no se recomienda victoza en estos pacientes. El uso de victoza se asocia con reacciones adversas gastrointestinales pasajeras, incluyendo náuseas vómito y diarrea.

El uso de otros análogos de glp-1 es asociado con el riesgo de pancreatitis. Se han reportado algunos eventos de pancreatitis aguda.

Debe informar a los pacientes sobre los síntomas característicos de pancreatitis aguda: persistente dolor abdominal grave. Si se sospecha de pancreatitis, debe discontinuarse el uso de victoza y de otros posibles productos medicinales sospechosos. En ensayos clínicos se han descrito eventos adversos tiroideos, incluyendo el aumento en la calcitonina sanguínea, bocio y neoplasia tiroidea, en particular en pacientes con enfermedad tiroidea pre-existente. Los pacientes que recibieron victoza en combinación con una sulfonilúrea pueden aumentar el riesgo de hipoglucemia. Puede disminuirse el riesgo de hipoglucemia mediante la reducción de la dosis de sulfonilúrea.

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

- Modificación de indicaciones.
- Modificación de Precauciones y advertencias.
- Inserto profesional para usuario y prescriptor basado en CCDS Versión 19 del 11-Dic-2015.

Nuevas indicaciones:

Victoza® está indicado como complemento a la dieta y el ejercicio para lograr un control glucémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2. Victoza® está indicado para administración una vez al día como:

- Monoterapia
- Tratamiento combinado con uno o más antidiabéticos orales (metformina, sulfonilureas o tiazolidinediona) cuando el tratamiento anterior no consigue un control glucémico adecuado.

Tratamiento combinado con insulina basal en pacientes que no logran un adecuado control glucémico con Victoza® y metformina.

Nuevas precauciones y advertencias:

Victoza® no se debe administrar a pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o para el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

Victoza® no es un sustituto de la insulina.

Existe poca experiencia en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva de clase I-II según la New York Heart Association (NYHA), por lo que Victoza® se debe administrar con precaución. No existe experiencia en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva de clase III-IV según la NYHA, por lo que Victoza® no está recomendado para estos pacientes.

Existe poca experiencia en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal y gastroparesis diabética. No se recomienda la administración de Victoza® en estos pacientes debido a que se asocia con reacciones adversas gastrointestinales transitorias, incluidos náuseas, vómito y diarrea

Pancreatitis aguda

El uso de agonistas del receptor de GLP-1 (como este producto) se ha asociado con el riesgo de desarrollar pancreatitis aguda. Se notificaron casos de pancreatitis aguda en estudios clínicos y en el uso comercial. Antes de iniciar el tratamiento es necesario preguntar al paciente acerca de enfermedades pancreáticas previas, cálculos biliares, alcoholismo o hipertrigliceridemia severa, ya que estos pueden ser factores desencadenantes de pancreatitis. Se debe extremar la precaución en pacientes con antecedentes de pancreatitis. Se debe informar a los pacientes de los síntomas característicos de la pancreatitis aguda como: dolor abdominal grave y persistente. El dolor se puede extender desde el estómago o el abdomen hacia la espalda y estar acompañado o no de vómitos. Si se sospecha de pancreatitis, se debe descontinuar el tratamiento con Victoza®; si se confirma la pancreatitis aguda, no se debe reanudar Victoza®. En ausencia de otros signos y síntomas de pancreatitis aguda, las elevaciones en enzimas pancreáticas por sí solas no son un factor predictivo de pancreatitis aguda.

Enfermedad tiroidea

Se han notificado reacciones adversas tiroideas en estudio s clínicos, incluidos aumento de calcitonina en sangre, bocio y neoplasias tiroideas, en particular en pacientes con enfermedad pre-existente tiroidea; por consiguiente, Victoza® se debe administrar con precaución en estos pacientes

Hipoglucemia

Los pacientes que reciben Victoza® en combinación con una sulfonilurea o una insulina basal pueden presentar un aumento en el riesgo de hipoglucemia. El riesgo de hipoglucemia puede disminuir, reduciendo la dosis de la sulfonilurea o la insulina basal.

Deshidratación

Se han informado casos de signos y síntomas de deshidratación, incluidos insuficiencia renal e insuficiencia renal aguda en pacientes tratados con Victoza®. Los pacientes tratados con Victoza® deben conocer el posible riesgo de deshidratación por los efectos secundarios gastrointestinales y tomar precauciones para evitar la disminución de líquidos

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:

- **Inserto profesional para usuario y prescriptor basado en CCDS Versión 19 del 11-Dic-2015.**
- **Modificación de Indicaciones.**
- **Modificación de Precauciones y advertencias.**

Los cuales en adelante figurarán:

Indicaciones:

Victoza® está indicado como complemento a la dieta y el ejercicio para lograr un control glucémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2.

Victoza® está indicado para administración una vez al día como:

- **Monoterapia**
- **Tratamiento combinado con uno o más antidiabéticos orales (metformina, sulfonilureas o tiazolidinediona) cuando el tratamiento anterior no consigue un control glucémico adecuado.**
- **Tratamiento combinado con insulina basal en pacientes que no logran un adecuado control glucémico con Victoza® y metformina.**

Precauciones y advertencias:

Victoza® no se debe administrar a pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o para el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

Victoza® no es un sustituto de la insulina.

Existe poca experiencia en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva de clase I-II según la New York Heart Association (NYHA), por lo que Victoza® se debe administrar con precaución. No existe experiencia en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva de clase III-IV según la NYHA, por lo que Victoza® no está recomendado para estos pacientes. Existe poca experiencia en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal y gastroparesis diabética. No se recomienda la administración de Victoza® en estos pacientes debido a que se asocia con reacciones adversas gastrointestinales transitorias, incluidos náuseas, vómito y diarrea.

Pancreatitis aguda:

El uso de agonistas del receptor de GLP-1 (como este producto) se ha asociado con el riesgo de desarrollar pancreatitis aguda. Se notificaron casos de

pancreatitis aguda en estudios clínicos y en el uso comercial. Antes de iniciar el tratamiento es necesario preguntar al paciente acerca de enfermedades pancreáticas previas, cálculos biliares, alcoholismo o hipertrigliceridemia severa, ya que estos pueden ser factores desencadenantes de pancreatitis. Se debe extremar la precaución en pacientes con antecedentes de pancreatitis. Se debe informar a los pacientes de los síntomas característicos de la pancreatitis aguda como: dolor abdominal grave y persistente. El dolor se puede extender desde el estómago o el abdomen hacia la espalda y estar acompañado o no de vómitos. Si se sospecha de pancreatitis, se debe descontinuar el tratamiento con Victoza®; si se confirma la pancreatitis aguda, no se debe reanudar Victoza®. En ausencia de otros signos y síntomas de pancreatitis aguda, las elevaciones en enzimas pancreáticas por sí solas no son un factor predictivo de pancreatitis aguda.

Enfermedad tiroidea:

Se han notificado reacciones adversas tiroideas en estudios clínicos, incluidos aumento de calcitonina en sangre, bocio y neoplasias tiroideas, en particular en pacientes con enfermedad pre-existente tiroidea; por consiguiente, Victoza® se debe administrar con precaución en estos pacientes

Hipoglucemia:

Los pacientes que reciben Victoza® en combinación con una sulfonilurea o una insulina basal pueden presentar un aumento en el riesgo de hipoglucemia. El riesgo de hipoglucemia puede disminuir, reduciendo la dosis de la sulfonilurea o la insulina basal.

Deshidratación:

Se han informado casos de signos y síntomas de deshidratación, incluidos insuficiencia renal e insuficiencia renal aguda en pacientes tratados con Victoza®. Los pacientes tratados con Victoza® deben conocer el posible riesgo de deshidratación por los efectos secundarios gastrointestinales y tomar precauciones para evitar la disminución de líquidos.

3.3.7 REVLIMID®

Expediente : 19999772
Radicado : 2015126551 / 2016066593
Fecha : 19/05/2016
Interesado : Industrial Farmacéutica Unión de Vértices de Tecnofarma S.A.

Composición:

Cada cápsula dura contiene 25mg de Lenalidomida

Forma farmacéutica: cápsula dura

Indicaciones: Síndrome mielodisplásico de riesgo bajo a intermedio y con delección 5 q y en mieloma múltiple en combinación con dexametasona en pacientes que han recibido una terapia anterior.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes, embarazo y lactancia, menores de 18 años y pacientes con insuficiencia renal. Acontecimientos tromboembólicos arteriales y venosos asociados al uso de este medicamento.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016002415, emitido mediante Acta No 27 de 2015, numeral 3.3.1, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para los productos de la referencia:

- Modificación de indicaciones
- Aprobación de inserto versión REV PI COL_SIN MCL_003/MAR/15 (REV 20 03/15)_Abril 2016

Nuevas indicaciones:

Síndrome mielodisplásico de riesgo bajo a intermedio y con delección 5 q.

En mieloma múltiple en combinación con dexametasona

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada como respuesta al requerimiento emitido en el Acta No. 27 de 2015, numeral 3.3.1 la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Inserto versión REV PI COL_SIN MCL_003/MAR/15 (REV 20 03/15)_Abril 2016
- Modificación de indicaciones las cuales en adelante figurarán:

Indicaciones:

Síndrome mielodisplásico de riesgo bajo a intermedio y con delección 5 q.

En mieloma múltiple en combinación con dexametasona

3.3.8 REVLIMID®

Expediente : 19999700
Radicado : 2015126546 / 2016066590
Fecha : 19/05/2016
Interesado : Industrial Farmacéutica Unión de Vértices de Tecnofarma S.A.

Composición:
Cada cápsula dura contiene 10mg de Lenalidomida

Forma farmacéutica: cápsula dura

Indicaciones: Síndrome mielodisplásico de riesgo bajo a intermedio y con delección 5 q y en mieloma múltiple en combinación con dexametasona en pacientes que han recibido una terapia anterior.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes, embarazo y lactancia, menores de 18 años y pacientes con insuficiencia renal. Acontecimientos tromboembólicos arteriales y venosos asociados al uso de este medicamento.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016002041, emitido mediante Acta No 27 de 2015, numeral 3.3.1, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para los productos de la referencia:

- Modificación de indicaciones
- Aprobación de inserto versión REV PI COL_SIN MCL_003/MAR/15 (REV 20 03/15)_Abril 2016

Nuevas indicaciones:

Síndrome mielodisplásico de riesgo bajo a intermedio y con delección 5 q.
En mieloma múltiple en combinación con dexametasona

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada como respuesta al requerimiento emitido en el Acta No. 27 de 2015, numeral 3.3.1 la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Inserto versión REV PI COL_SIN MCL_003/MAR/15 (REV 20 03/15)_Abril 2016
- Modificación de indicaciones las cuales en adelante figurarán:

Indicaciones:

Síndrome mielodisplásico de riesgo bajo a intermedio y con delección 5 q.

En mieloma múltiple en combinación con dexametasona

3.3.9 SANDOSTATIN LAR 20 MG MICROESFERAS PARA INYECCIÓN SANDOSTATIN LAR 30 MG MICROESFERAS PARA INYECCIÓN

Expediente : 228254 / 228256
Radicado : 2016062422 / 2016062426
Fecha : 11/05/2016
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición:
Cada vial contiene 20mg de Octreotida.
Cada vial contiene 30mg de Octreotida.

Forma farmacéutica: Polvo para reconstituir a solución inyectable.

Indicaciones: Tratamiento de pacientes con acromegalia.
Que han conseguido un control adecuado con sandostatin®
En quienes la cirugía o la radioterapia son inadecuadas o ineficaces o
Durante el tiempo necesario para que la radioterapia alcance su eficiencia máxima
Tratamiento de pacientes con síntomas asociados con tumores endocrinos funcionales
gastroenteropancreáticos, que han conseguido un control adecuado con sandostatin.

Subcutánea:
Tumores carcinoides con características del síndrome carcinoide Vipomas
Glucagonomas

Gastrinomas y síndrome de Zollinger – Ellison

Insulinomas, para el control prequirúrgico de la hipoglucemia y el tratamiento de mantenimiento.

Grfomas
El tratamiento con sandostatina lar produce una mejoría de los síntomas relacionados con tumores Neuroendocrinos gastroenteropancreáticos funcionales. Sandostatina lar estabiliza el crecimiento del tumor y prolonga el tiempo transcurrido hasta la progresión del tumor en los pacientes con tumores carcinoides del intestino medio.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento, embarazo y lactancia.

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

- Modificación de dosificación.
- Modificación de indicaciones.
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Modificación de poblaciones especiales, reacciones adversas, interacciones, embarazo, lactancia y fecundidad, sobredosis.
- Inserto (NPI) No. Ref.: N/A de fecha de Distribución 29 de Mayo de 2015
- Declaración sucinta (BSS) No. Ref.: N/A de fecha de Distribución 29 de Mayo de 2015.

Nueva dosificación:

Sandostatin LAR sólo puede administrarse por inyección intraglútea profunda. En la administración repetida, las inyecciones deben alternarse entre los glúteos izquierdo y derecho

Acromegalia

Se recomienda iniciar el tratamiento con 20 mg de Sandostatin LAR administrado cada 4 semanas durante 3 meses. Los pacientes en tratamiento con Sandostatin subcutáneo pueden comenzar el tratamiento con Sandostatin LAR al día siguiente de haber recibido la última dosis de Sandostatin subcutáneo. Posteriormente, el ajuste de la dosis debe basarse en las concentraciones séricas de somatotropina (hormona del crecimiento; GH) y de somatomedina C (factor de crecimiento insulínico de tipo 1; IGF-1), así como en los síntomas clínicos.

Si durante los 3 primeros meses de tratamiento no se ha conseguido un control completo de los síntomas clínicos y las magnitudes bioquímicas (GH, IGF-1), es decir, si las concentraciones de GH son todavía superiores a 2,5 µg/l, la dosis puede aumentarse a 30 mg cada 4 semanas. Si al cabo de 3 meses, la GH, el IGF-1 o los síntomas no se han controlado lo suficiente con una dosis de 30 mg, se puede aumentar la dosis a 40 mg cada 4 semanas.

Si, por el contrario, las concentraciones de GH son constantemente inferiores a 1 µg/l, las concentraciones séricas de IGF-1 son normales y la mayoría de los signos y síntomas reversibles de la acromegalia han cedido al cabo de 3 meses de tratamiento con 20 mg, se puede administrar una dosis de 10 mg de Sandostatin LAR cada 4 semanas. En este grupo de pacientes, no obstante, se recomienda vigilar de cerca las concentraciones séricas de GH e IGF-1, así como los signos y síntomas clínicos, durante el tratamiento con esta dosis baja de Sandostatin LAR.

En los pacientes que reciben una dosis fija de Sandostatin LAR, se determinarán la GH y el IGF-1 cada 6 meses.

Tumores endocrinos gastroenteropancreáticos

Tratamiento de los pacientes con síntomas asociados a tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos funcionales

Se recomienda iniciar el tratamiento con 20 mg de Sandostatin LAR administrado cada 4 semanas. Los pacientes en tratamiento con Sandostatin subcutáneo deben seguir recibiendo la dosis previamente eficaz durante las dos semanas posteriores a la primera inyección de Sandostatin LAR.

En los pacientes con síntomas y marcadores biológicos adecuadamente controlados al cabo de 3 meses de tratamiento, la dosis puede reducirse a 10 mg de Sandostatin LAR cada 4 semanas.

En los pacientes en los que sólo se ha logrado un control parcial de los síntomas al cabo de 3 meses de tratamiento, la dosis puede aumentarse a 30 mg de Sandostatin cada 4 semanas.

En los días en que los síntomas asociados a los tumores gastroenteropancreáticos puedan aumentar durante el tratamiento con Sandostatin LAR, se recomienda la administración adicional de Sandostatin subcutáneo a la dosis utilizada antes del tratamiento con Sandostatin LAR. Ello puede suceder principalmente durante los dos primeros meses de tratamiento, hasta que se alcanzan las concentraciones terapéuticas de octreotida.

Tratamiento de los pacientes aquejados de tumores neuroendocrinos avanzados con tumor primario localizado en el intestino medio o de origen desconocido.

La dosis recomendada de Sandostatin LAR es de 30 mg cada 4 semanas. El tratamiento con Sandostatin LAR para el control de un tumor debe continuar en ausencia de progresión tumoral.

Nuevas indicaciones:

Tratamiento de los pacientes con acromegalia:

- En quienes la cirugía o la radioterapia son inadecuadas o ineficaces, o durante el tiempo necesario para que la radioterapia alcance su eficacia máxima.

Tratamiento de los pacientes con síntomas asociados a tumores endocrinos gastroenteropancreáticos funcionales:

- Tumores carcinoides con características del síndrome carcinoideo.
- VIPomas.
- Glucagonomas.

- Gastrinomas o síndrome de Zollinger-Ellison.
- Insulinomas, para el control prequirúrgico de la hipoglucemia y el tratamiento de mantenimiento.
- GRFomas.

Tratamiento de los pacientes aquejados de tumores neuroendocrinos avanzados con tumor primario localizado en el intestino medio o de origen desconocido.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones

Hipersensibilidad conocida a la octreotida o a cualquiera de sus excipientes.

Advertencias y precauciones

Generales

Dado que los tumores hipofisarios secretores de somatotropina pueden expandirse y producir complicaciones graves (por ejemplo, defectos del campo visual) es esencial vigilar de cerca a todos los pacientes. Si aparecen signos de expansión tumoral, se aconsejan otros procedimientos.

Los beneficios terapéuticos de la disminución de las concentraciones de somatotropina (GH) y de la normalización de la concentración de la somatomedina C (IGF-1) en las mujeres acromegálicas podrían traducirse en una restauración de la fecundidad. En consecuencia, debe aconsejarse a las pacientes con posibilidad de quedar embarazadas que, de ser necesario, utilicen un método anticonceptivo adecuado durante el tratamiento con la octreotida (véanse también los apartados EMBARAZO, LACTANCIA Y FECUNDIDAD).

En los pacientes que reciben un tratamiento prolongado con la octreotida debe vigilarse la función tiroidea.

Acontecimientos cardiovasculares

Se han registrado casos de bradicardia (categoría de frecuencia: frecuentes). Podría ser necesario ajustar la dosis de los betabloqueantes, los antagonistas del calcio o los agentes que regulan el equilibrio hidroelectrolítico.

Vesícula biliar y acontecimientos biliares

En un 15-30% de los pacientes en tratamiento prolongado con Sandostatin subcutáneo se ha notificado la formación de cálculos biliares (colelitiasis). La prevalencia en la población general (de 40 a 60 años de edad) es de entre el 5 y el 20%. La exposición a

largo plazo a Sandostatin LAR de pacientes con acromegalia o con tumores gastroenteropancreáticos indica que, en comparación con el tratamiento subcutáneo, la terapia con Sandostatin LAR no aumenta la incidencia de colelitiasis. Sin embargo, se recomienda realizar una ecografía de la vesícula biliar antes de iniciar el tratamiento con Sandostatin LAR y aproximadamente cada 6 meses durante el mismo. Cuando se forman cálculos biliares, éstos suelen ser asintomáticos; los cálculos sintomáticos deben disolverse con ácidos biliares o eliminarse quirúrgicamente (véase el apartado RECOMENDACIONES RELATIVAS A LA COLELITIASIS DURANTE EL TRATAMIENTO CON SANDOSTATIN LAR, al final de este prospecto.)

Metabolismo de la glucosa

Dado su efecto inhibitor sobre la somatotropina, el glucagón y la liberación de insulina, Sandostatin LAR puede alterar la regulación de la glucosa. Puede disminuir la tolerancia a la glucosa posprandial. En algunos pacientes tratados con Sandostatin subcutáneo se ha visto que la administración crónica del medicamento puede inducir un estado de hiperglucemia persistente. También se ha comunicado hipoglucemia.

En los pacientes con diabetes mellitus concomitante de tipo I, Sandostatin LAR probablemente afecte la regulación de la glucosa, y podrían disminuir las necesidades de insulina. En los pacientes no diabéticos y en los diabéticos de tipo II con reservas parcialmente íntegras de insulina, la administración subcutánea de Sandostatin puede aumentar la glucemia posprandial. Por consiguiente, se recomienda vigilar la tolerancia a la glucosa y el tratamiento antidiabético.

En los pacientes con insulinomas, la octreotida, al inhibir la secreción de GH y de glucagón con relativa mayor potencia que la insulina, y dado que su acción inhibitoria de la insulina dura menos tiempo, puede acrecentar el grado de la hipoglucemia y prolongar su duración. Estos pacientes deben ser objeto de una estrecha observación.

Nutrición

La octreotida puede alterar la absorción de grasas alimenticias en algunos pacientes. Se han observado concentraciones reducidas de vitamina B₁₂ y resultados anormales en las pruebas de Schilling en algunos pacientes tratados con la octreotida. En los pacientes que han padecido una carencia de vitamina B₁₂ en el pasado se recomienda vigilar la concentración de dicha vitamina durante el tratamiento con Sandostatin LAR

Nuevas poblaciones especiales, reacciones adversas, interacciones, embarazo, lactancia y fecundidad, sobredosis:

Poblaciones especiales

Disfunción renal

La disfunción renal no altera la exposición total (AUC) a la octreotida cuando ésta se administra por vía subcutánea en forma de Sandostatin. Por consiguiente, no se considera necesario ajustar la dosis de Sandostatin LAR.

Disfunción hepática

En un estudio con Sandostatin administrado por vía subcutánea e intravenosa se demostró que la capacidad de eliminación puede ser menor en los pacientes con cirrosis hepática, pero no en los pacientes con esteatosis hepática. Dado el amplio margen terapéutico de la octreotida, no se considera necesario ajustar la dosis de Sandostatin LAR en los pacientes con cirrosis hepática.

Población pediátrica

Se tienen pocos antecedentes de uso de Sandostatin LAR en niños.

Población geriátrica

En un estudio con Sandostatin subcutáneo, no fue necesario ajustar la dosis en los sujetos ≥ 65 años de edad. Por consiguiente, tampoco se considera necesario ajustar la dosis de Sandostatin LAR en este grupo de pacientes.

Reacciones adversas

Resumen del perfil toxicológico

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia durante el tratamiento con la octreotida son trastornos gastrointestinales, trastornos del sistema nervioso, trastornos hepato biliares y trastornos del metabolismo y la nutrición.

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en los ensayos clínicos con la octreotida fueron la diarrea, el dolor abdominal, las náuseas, la flatulencia, la cefalea, la colestitis, la hiperglucemia y el estreñimiento. Otras reacciones adversas frecuentes son los mareos, el dolor localizado, el sedimento biliar, la disfunción tiroidea (p. ej., disminución de las concentraciones de tirotrópica, de T4 total y de T4 libre), las heces sueltas, la hipotolerancia («intolerancia») a la glucosa, los vómitos, la astenia y la hipoglucemia.

En raras ocasiones, los efectos secundarios gastrointestinales pueden semejarse a una obstrucción intestinal aguda, con distensión abdominal progresiva, dolor epigástrico intenso, dolor con la palpación abdominal y defensa abdominal.

Aunque es posible que aumente la eliminación fecal de las grasas, hasta la fecha no hay pruebas de que el tratamiento prolongado con la octreotida cause deficiencias nutricionales por hipoabsorción.

Se han descrito casos muy infrecuentes de pancreatitis aguda que apareció en las primeras horas o días de tratamiento con Sandostatin subcutáneo y se resolvió al retirar el medicamento. También se han notificado casos de pancreatitis inducida por coleditiasis en pacientes que recibían un tratamiento subcutáneo prolongado con Sandostatin.

En los pacientes acromegálicos y los pacientes con síndrome carcinoideo se observaron alteraciones del ECG tales como prolongación del intervalo QT, desviación del eje, repolarización precoz, bajo voltaje, transición R/S, progresión precoz de la onda R y alteraciones inespecíficas del segmento ST-T. Sin embargo, dado que muchos de estos pacientes padecían cardiopatías subyacentes, no se ha podido confirmar la relación de causalidad entre estas observaciones y el acetato de octreotida.

La Tabla 1 agrupa las reacciones adversas observadas durante los ensayos clínicos con la octreotida.

Resumen tabulado de reacciones adversas descritas en ensayos clínicos

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

Tabla 1. Reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos.

Trastornos endocrinos	
Frecuente:	Hipotiroidismo, disfunción tiroidea (p. ej., disminuciones de las concentraciones de TSH, de T4 total y de T4 libre).
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuente:	Hiperglucemia.
Frecuente:	Hipoglucemia, hipotolerancia («intolerancia») a la glucosa, disminución del apetito.
Infrecuente:	Deshidratación.
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuente:	Cefalea.
Frecuente:	Mareos.
Trastornos cardíacos	
Frecuente:	Bradicardia.
Infrecuente:	Taquicardia.
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	
Frecuente:	Disnea.
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuente:	Diarrea, dolor abdominal, náuseas, estreñimiento, flatulencia.
Frecuente:	Dispepsia, vómitos, distensión abdominal, esteatorrea, heces sueltas, cambio de color de las heces.
Trastornos hepatobiliares	
Muy frecuente:	Colelitiasis.
Frecuente:	Colecistitis, sedimento biliar, hiperbilirrubinemia.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuente:	Prurito, exantema, alopecia.
Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración	
Muy frecuente:	Reacción en el lugar de la inyección.
Frecuente:	Astenia.
Pruebas complementarias	
Frecuente:	Elevación de las transaminasas.

Reacciones adversas procedentes de comunicaciones espontáneas y de casos publicados (de frecuencia desconocida). Las reacciones adversas siguientes se han obtenido de comunicaciones espontáneas y de casos publicados en la literatura médica desde la comercialización de Sandostatin LAR. Como dichas reacciones se comunican de forma voluntaria en una población de tamaño incierto, no es posible estimar de forma fiable su frecuencia y por lo tanto ésta se considera desconocida. Las reacciones adversas se enumeran según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA, y dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema se presentan por orden de gravedad decreciente.

Tabla 2. Reacciones adversas procedentes de comunicaciones espontáneas y casos publicados (de frecuencia desconocida)

Trastornos del sistema inmunitario

Reacción anafiláctica, reacciones alérgicas o de hipersensibilidad.

Trastornos cardíacos

Arritmias.

Trastornos hepatobiliares

Pancreatitis aguda, hepatitis aguda sin colestasis, hepatitis colestásica, colestasis, ictericia, ictericia colestásica.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Urticaria.

Pruebas complementarias

Elevación de la fosfatasa alcalina, elevación de la γ -glutamyltransferasa.

Interacciones

Podría ser necesario ajustar la dosis de los betabloqueantes, los antagonistas del calcio o los agentes que regulan el equilibrio hidroelectrolítico cuando dichos fármacos se administren con Sandostatin LAR.

También podría ser preciso ajustar la dosis de insulina y de los medicamentos antidiabéticos cuando éstos se administren con Sandostatin LAR.

Se ha observado que la octreotida disminuye la absorción intestinal de la ciclosporina y retarda la de la cimetidina.

La administración simultánea de octreotida y bromocriptina aumenta la biodisponibilidad de esta última.

Algunos datos publicados indican que los análogos de la somatostatina pueden reducir la depuración metabólica de los compuestos metabolizados por las enzimas del citocromo P450, lo cual quizás se deba a una inhibición de la somatotropina. Como no se puede excluir que la octreotida ejerza este efecto, se han de utilizar con cautela los fármacos metabolizados principalmente por la CYP3A4 y cuyo índice terapéutico sea pequeño (p. ej., quinidina, terfenadina).

Embarazo, lactancia y fecundidad

Embarazo

No se han realizado estudios comparativos adecuados en embarazadas. Desde la comercialización del producto, se ha tenido conocimiento de un escaso número de embarazos en pacientes acromegálicas expuestas al medicamento, pero en la mitad de estos casos se desconoce el desenlace del embarazo. La mayoría de las mujeres recibieron la octreotida durante el primer trimestre de la gestación en dosis que variaban entre 100 y 300 μ g diarios de Sandostatin subcutáneo o entre 20 y 30 mg

mensuales de Sandostatin LAR. En alrededor de dos tercios de los casos cuyo desenlace se conoce, las mujeres decidieron continuar el tratamiento con la octreotida durante el embarazo. En la mayoría de estos casos, los recién nacidos fueron normales aunque también se notificaron varios abortos espontáneos durante el primer trimestre y unos cuantos abortos inducidos.

No se registraron anomalías congénitas ni malformaciones debidas al uso de la octreotida en ninguno de los embarazos de desenlace conocido.

Los estudios efectuados con Sandostatin en animales de laboratorio no han revelado que la octreotida ejerza efectos tóxicos sobre la función reproductora. En las crías de ratas se ha observado un retraso pasajero del crecimiento, pero ello se debía probablemente a las características endocrinas específicas de la especie estudiada.

Sandostatin debe prescribirse a las gestantes únicamente en casos de fuerza mayor.

Lactancia

No se sabe si la octreotida pasa a la leche humana. Los estudios en animales han demostrado que la octreotida se excreta en la leche materna. Por lo tanto, las mujeres no deben amamantar durante el tratamiento con Sandostatin.

Fecundidad

No se sabe si la octreotida afecta la fecundidad humana. No alteró la fecundidad de ratas macho o hembra que recibieron dosis de hasta 1 mg/kg de peso corporal al día.

Sobredosis

Se han notificado algunos casos de sobredosis accidentales de Sandostatin LAR. Las dosis variaron de 100 a 163 mg mensuales de Sandostatin LAR. La única reacción adversa notificada fueron los sofocos.

Se han descrito casos de pacientes de cáncer que recibieron dosis de Sandostatin LAR de hasta 60 mg al mes y de hasta 90 mg cada 2 semanas. Estas dosis fueron generalmente bien toleradas, pero se registraron las siguientes reacciones adversas: polaquiuria, fatiga, depresión, angustia y falta de concentración.

El tratamiento de las sobredosis debe ser sintomático.

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:

- Inserto (NPI) No. Ref.: N/A de fecha de Distribución 29 de Mayo de 2015
- Declaración sucinta (BSS) No. Ref.: N/A de fecha de Distribución 29 de Mayo de 2015.

- **Modificación de Dosificación.**
- **Modificación de Indicaciones.**
- **Modificación de Contraindicaciones, Precauciones y advertencias.**
- **Modificación de información farmacológica relacionada con poblaciones especiales**
- **Modificación de Reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones**
- **Modificación de información farmacológica relacionada con embarazo, lactancia y fecundidad.**
- **Modificación de información farmacológica relacionada con sobredosis.**

Los cuales en adelante figurarán:

Dosificación:

Población destinataria general

Sandostatin LAR sólo puede administrarse por inyección intraglútea profunda. En la administración repetida, las inyecciones deben alternarse entre los glúteos izquierdo y derecho.

Acromegalia

Se recomienda iniciar el tratamiento con 20 mg de Sandostatin LAR administrado cada 4 semanas durante 3 meses. Los pacientes en tratamiento con Sandostatin subcutáneo pueden comenzar el tratamiento con Sandostatin LAR al día siguiente de haber recibido la última dosis de Sandostatin subcutáneo. Posteriormente, el ajuste de la dosis debe basarse en las concentraciones séricas de somatotropina (hormona del crecimiento; GH) y de somatomedina C (factor de crecimiento insulínico de tipo 1; IGF-1), así como en los síntomas clínicos.

Si durante los 3 primeros meses de tratamiento no se ha conseguido un control completo de los síntomas clínicos y las magnitudes bioquímicas (GH, IGF-1), es decir, si las concentraciones de GH son todavía superiores a 2,5 µg/l, la dosis puede aumentarse a 30 mg cada 4 semanas. Si al cabo de 3 meses, la GH, el IGF-1 o los síntomas no se han controlado lo suficiente con una dosis de 30 mg, se puede aumentar la dosis a 40 mg cada 4 semanas.

Si, por el contrario, las concentraciones de GH son constantemente inferiores a 1 µg/l, las concentraciones séricas de IGF-1 son normales y la mayoría de los signos y síntomas reversibles de la acromegalia han cedido al cabo de 3 meses de tratamiento con 20 mg, se puede administrar una dosis de 10 mg de Sandostatin LAR cada 4 semanas. En este grupo de pacientes, no obstante, se recomienda vigilar de cerca las concentraciones séricas de GH e IGF-1, así como

los signos y síntomas clínicos, durante el tratamiento con esta dosis baja de Sandostatin LAR.

En los pacientes que reciben una dosis fija de Sandostatin LAR, se determinarán la GH y el IGF-1 cada 6 meses.

Tumores endocrinos gastroenteropancreáticos

Tratamiento de los pacientes con síntomas asociados a tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos funcionales

Se recomienda iniciar el tratamiento con 20 mg de Sandostatin LAR administrado cada 4 semanas. Los pacientes en tratamiento con Sandostatin subcutáneo deben seguir recibiendo la dosis previamente eficaz durante las dos semanas posteriores a la primera inyección de Sandostatin LAR.

En los pacientes con síntomas y marcadores biológicos adecuadamente controlados al cabo de 3 meses de tratamiento, la dosis puede reducirse a 10 mg de Sandostatin LAR cada 4 semanas.

En los pacientes en los que sólo se ha logrado un control parcial de los síntomas al cabo de 3 meses de tratamiento, la dosis puede aumentarse a 30 mg de Sandostatin cada 4 semanas.

En los días en que los síntomas asociados a los tumores gastroenteropancreáticos puedan aumentar durante el tratamiento con Sandostatin LAR, se recomienda la administración adicional de Sandostatin subcutáneo a la dosis utilizada antes del tratamiento con Sandostatin LAR. Ello puede suceder principalmente durante los dos primeros meses de tratamiento, hasta que se alcanzan las concentraciones terapéuticas de octreotida.

Tratamiento de los pacientes aquejados de tumores neuroendocrinos avanzados con tumor primario localizado en el intestino medio o de origen desconocido.

La dosis recomendada de Sandostatin LAR es de 30 mg cada 4 semanas. El tratamiento con Sandostatin LAR para el control de un tumor debe continuar en ausencia de progresión tumoral.

Indicaciones:

Tratamiento de los pacientes con acromegalia:

- En quienes la cirugía o la radioterapia son inadecuadas o ineficaces, o durante el tiempo necesario para que la radioterapia alcance su eficacia máxima.

Tratamiento de los pacientes con síntomas asociados a tumores endocrinos gastroenteropancreáticos funcionales:

- Tumores carcinoides con características del síndrome carcinoideo.
- VIPomas.
- Glucagonomas.
- Gastrinomas o síndrome de Zollinger-Ellison.
- Insulinomas, para el control prequirúrgico de la hipoglucemia y el tratamiento de mantenimiento.
- GRFomas.

Tratamiento de los pacientes aquejados de tumores neuroendocrinos avanzados con tumor primario localizado en el intestino medio o de origen desconocido.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida a la octreotida o a cualquiera de sus excipientes.

Advertencias y precauciones:

Generales

Dado que los tumores hipofisarios secretores de somatotropina pueden expandirse y producir complicaciones graves (por ejemplo, defectos del campo visual) es esencial vigilar de cerca a todos los pacientes. Si aparecen signos de expansión tumoral, se aconsejan otros procedimientos.

Los beneficios terapéuticos de la disminución de las concentraciones de somatotropina (GH) y de la normalización de la concentración de la somatomedina C (IGF-1) en las mujeres acromegálicas podrían traducirse en una restauración de la fecundidad. En consecuencia, debe aconsejarse a las pacientes con posibilidad de quedar embarazadas que, de ser necesario, utilicen un método anticonceptivo adecuado durante el tratamiento con la octreotida.

En los pacientes que reciben un tratamiento prolongado con la octreotida debe vigilarse la función tiroidea.

Acontecimientos cardiovasculares

Se han registrado casos de bradicardia (categoría de frecuencia: frecuentes). Podría ser necesario ajustar la dosis de los betabloqueantes, los antagonistas del calcio o los agentes que regulan el equilibrio hidroelectrolítico.

Vesícula biliar y acontecimientos biliares

En un 15-30% de los pacientes en tratamiento prolongado con Sandostatin subcutáneo se ha notificado la formación de cálculos biliares (colecistitis). La

prevalencia en la población general (de 40 a 60 años de edad) es de entre el 5 y el 20%. La exposición a largo plazo a Sandostatin LAR de pacientes con acromegalia o con tumores gastroenteropancreáticos indica que, en comparación con el tratamiento subcutáneo, la terapia con Sandostatin LAR no aumenta la incidencia de colelitiasis. Sin embargo, se recomienda realizar una ecografía de la vesícula biliar antes de iniciar el tratamiento con Sandostatin LAR y aproximadamente cada 6 meses durante el mismo. Cuando se forman cálculos biliares, éstos suelen ser asintomáticos; los cálculos sintomáticos deben disolverse con ácidos biliares o eliminarse quirúrgicamente.

Metabolismo de la glucosa

Dado su efecto inhibidor sobre la somatotropina, el glucagón y la liberación de insulina, Sandostatin LAR puede alterar la regulación de la glucosa. Puede disminuir la tolerancia a la glucosa posprandial. En algunos pacientes tratados con Sandostatin subcutáneo se ha visto que la administración crónica del medicamento puede inducir un estado de hiperglucemia persistente. También se ha comunicado hipoglucemia.

En los pacientes con diabetes mellitus concomitante de tipo I, Sandostatin LAR probablemente afecte la regulación de la glucosa, y podrían disminuir las necesidades de insulina. En los pacientes no diabéticos y en los diabéticos de tipo II con reservas parcialmente íntegras de insulina, la administración subcutánea de Sandostatin puede aumentar la glucemia posprandial. Por consiguiente, se recomienda vigilar la tolerancia a la glucosa y el tratamiento antidiabético.

En los pacientes con insulinomas, la octreotida, al inhibir la secreción de GH y de glucagón con relativa mayor potencia que la insulina, y dado que su acción inhibidora de la insulina dura menos tiempo, puede acrecentar el grado de la hipoglucemia y prolongar su duración. Estos pacientes deben ser objeto de una estrecha observación.

Nutrición

La octreotida puede alterar la absorción de grasas alimenticias en algunos pacientes.

Se han observado concentraciones reducidas de vitamina B₁₂ y resultados anormales en las pruebas de Schilling en algunos pacientes tratados con la octreotida. En los pacientes que han padecido una carencia de vitamina B₁₂ en el pasado se recomienda vigilar la concentración de dicha vitamina durante el tratamiento con Sandostatin LAR.

Información farmacológica relacionada con poblaciones especiales:

Poblaciones especiales

Disfunción renal

La disfunción renal no altera la exposición total (AUC) a la octreotida cuando ésta se administra por vía subcutánea en forma de Sandostatin. Por consiguiente, no se considera necesario ajustar la dosis de Sandostatin LAR.

Disfunción hepática

En un estudio con Sandostatin administrado por vía subcutánea e intravenosa se demostró que la capacidad de eliminación puede ser menor en los pacientes con cirrosis hepática, pero no en los pacientes con esteatosis hepática. Dado el amplio margen terapéutico de la octreotida, no se considera necesario ajustar la dosis de Sandostatin LAR en los pacientes con cirrosis hepática.

Población pediátrica

Se tienen pocos antecedentes de uso de Sandostatin LAR en niños.

Población geriátrica

En un estudio con Sandostatin subcutáneo, no fue necesario ajustar la dosis en los sujetos ≥ 65 años de edad. Por consiguiente, tampoco se considera necesario ajustar la dosis de Sandostatin LAR en este grupo de pacientes.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil toxicológico

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia durante el tratamiento con la octreotida son trastornos gastrointestinales, trastornos del sistema nervioso, trastornos hepatobiliares y trastornos del metabolismo y la nutrición.

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en los ensayos clínicos con la octreotida fueron la diarrea, el dolor abdominal, las náuseas, la flatulencia, la cefalea, la colelitiasis, la hiperglucemia y el estreñimiento. Otras reacciones adversas frecuentes son los mareos, el dolor localizado, el sedimento biliar, la disfunción tiroidea (p. ej., disminución de las concentraciones de tirotropina, de T4 total y de T4 libre), las heces sueltas, la hipotolerancia («intolerancia») a la glucosa, los vómitos, la astenia y la hipoglucemia.

En raras ocasiones, los efectos secundarios gastrointestinales pueden semejarse a una obstrucción intestinal aguda, con distensión abdominal progresiva, dolor epigástrico intenso, dolor con la palpación abdominal y defensa abdominal.

Aunque es posible que aumente la eliminación fecal de las grasas, hasta la fecha no hay pruebas de que el tratamiento prolongado con la octreotida cause deficiencias nutricionales por hipoabsorción.

Se han descrito casos muy infrecuentes de pancreatitis aguda que apareció en las primeras horas o días de tratamiento con Sandostatin subcutáneo y se resolvió al retirar el medicamento. También se han notificado casos de pancreatitis inducida por coleditiasis en pacientes que recibían un tratamiento subcutáneo prolongado con Sandostatin.

En los pacientes acromegálicos y los pacientes con síndrome carcinoideo se observaron alteraciones del ECG tales como prolongación del intervalo QT, desviación del eje, repolarización precoz, bajo voltaje, transición R/S, progresión precoz de la onda R y alteraciones inespecíficas del segmento ST-T. Sin embargo, dado que muchos de estos pacientes padecían cardiopatías subyacentes, no se ha podido confirmar la relación de causalidad entre estas observaciones y el acetato de octreotida.

La Tabla 1 agrupa las reacciones adversas observadas durante los ensayos clínicos con la octreotida.

Resumen tabulado de reacciones adversas descritas en ensayos clínicos

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

Tabla 1. Reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos.

Trastornos endocrinos	
Frecuente:	Hipotiroidismo, disfunción tiroidea (p. ej., disminuciones de las concentraciones de TSH, de T4 total y de T4 libre).
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuente:	Hiperglucemia.
Frecuente:	Hipoglucemia, hipotolerancia («intolerancia») a la glucosa, disminución del apetito.
Infrecuente:	Deshidratación.
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuente:	Cefalea.
Frecuente:	Mareos.
Trastornos cardíacos	
Frecuente:	Bradicardia.
Infrecuente:	Taquicardia.
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	
Frecuente:	Disnea.
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuente:	Diarrea, dolor abdominal, náuseas, estreñimiento, flatulencia.
Frecuente:	Dispepsia, vómitos, distensión abdominal, esteatorrea, heces sueltas, cambio de color de las heces.
Trastornos hepatobiliares	
Muy frecuente:	Colelitiasis.
Frecuente:	Colecistitis, sedimento biliar, hiperbilirrubinemia.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuente:	Prurito, exantema, alopecia.
Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración	
Muy frecuente:	Reacción en el lugar de la inyección.
Frecuente:	Astenia.
Pruebas complementarias	
Frecuente:	Elevación de las transaminasas.

Reacciones adversas procedentes de comunicaciones espontáneas y de casos publicados (de frecuencia desconocida). Las reacciones adversas siguientes se han obtenido de comunicaciones espontáneas y de casos publicados en la literatura médica desde la comercialización de Sandostatin LAR. Como dichas reacciones se comunican de forma voluntaria en una población de tamaño incierto, no es posible estimar de forma fiable su frecuencia y por lo tanto ésta se considera desconocida. Las reacciones adversas se enumeran según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA, y dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema se presentan por orden de gravedad decreciente.

Tabla 2. Reacciones adversas procedentes de comunicaciones espontáneas y casos publicados (de frecuencia desconocida)

Trastornos del sistema inmunitario
Reacción anafiláctica, reacciones alérgicas o de hipersensibilidad.
Trastornos cardíacos
Arritmias.
Trastornos hepatobiliares
Pancreatitis aguda, hepatitis aguda sin colestasis, hepatitis colestásica, colestasis, ictericia, ictericia colestásica.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Urticaria.
Pruebas complementarias
Elevación de la fosfatasa alcalina, elevación de la γ -glutamyltransferasa.

Interacciones:

Podría ser necesario ajustar la dosis de los betabloqueantes, los antagonistas del calcio o los agentes que regulan el equilibrio hidroelectrolítico cuando dichos fármacos se administren con Sandostatin LAR.

También podría ser preciso ajustar la dosis de insulina y de los medicamentos antidiabéticos cuando éstos se administren con Sandostatin LAR.

Se ha observado que la octreotida disminuye la absorción intestinal de la ciclosporina y retarda la de la cimetidina.

La administración simultánea de octreotida y bromocriptina aumenta la biodisponibilidad de esta última.

Algunos datos publicados indican que los análogos de la somatostatina pueden reducir la depuración metabólica de los compuestos metabolizados por las enzimas del citocromo P450, lo cual quizás se deba a una inhibición de la somatotropina. Como no se puede excluir que la octreotida ejerza este efecto, se han de utilizar con cautela los fármacos metabolizados principalmente por la CYP3A4 y cuyo índice terapéutico sea pequeño (p. ej., quinidina, terfenadina).

Información farmacológica relacionada con Embarazo, lactancia y fecundidad:

Embarazo

No se han realizado estudios comparativos adecuados en embarazadas. Desde la comercialización del producto, se ha tenido conocimiento de un escaso número de embarazos en pacientes acromegálicas expuestas al medicamento, pero en la mitad de estos casos se desconoce el desenlace del embarazo. La mayoría de las

mujeres recibieron la octreotida durante el primer trimestre de la gestación en dosis que variaban entre 100 y 300 µg diarios de Sandostatin subcutáneo o entre 20 y 30 mg mensuales de Sandostatin LAR. En alrededor de dos tercios de los casos cuyo desenlace se conoce, las mujeres decidieron continuar el tratamiento con la octreotida durante el embarazo. En la mayoría de estos casos, los recién nacidos fueron normales aunque también se notificaron varios abortos espontáneos durante el primer trimestre y unos cuantos abortos inducidos.

No se registraron anomalías congénitas ni malformaciones debidas al uso de la octreotida en ninguno de los embarazos de desenlace conocido.

Los estudios efectuados con Sandostatin en animales de laboratorio no han revelado que la octreotida ejerza efectos tóxicos sobre la función reproductora. En las crías de ratas se ha observado un retraso pasajero del crecimiento, pero ello se debía probablemente a las características endocrinas específicas de la especie estudiada.

Sandostatin debe prescribirse a las gestantes únicamente en casos de fuerza mayor.

Lactancia

No se sabe si la octreotida pasa a la leche humana. Los estudios en animales han demostrado que la octreotida se excreta en la leche materna. Por lo tanto, las mujeres no deben amamantar durante el tratamiento con Sandostatin.

Fecundidad

No se sabe si la octreotida afecta la fecundidad humana. No alteró la fecundidad de ratas macho o hembra que recibieron dosis de hasta 1 mg/kg de peso corporal al día.

Información farmacológica relacionada con Sobredosis:

Se han notificado algunos casos de sobredosis accidentales de Sandostatin LAR. Las dosis variaron de 100 a 163 mg mensuales de Sandostatin LAR. La única reacción adversa notificada fueron los sofocos.

Se han descrito casos de pacientes de cáncer que recibieron dosis de Sandostatin LAR de hasta 60 mg al mes y de hasta 90 mg cada 2 semanas. Estas dosis fueron generalmente bien toleradas, pero se registraron las siguientes reacciones adversas: polaquiuria, fatiga, depresión, angustia y falta de concentración.

El tratamiento de las sobredosis debe ser sintomático.

3.4.7. DOLEX NIÑOS GOTAS (SOLUCIÓN)

Expediente : 19933740
Radicado : 2016044516
Fecha : 07/04/2016
Interesado : Glaxosmithkline Consumer Healthcare Colombia S.A.S.

Composición: Cada mL contiene 100mg de acetaminofén

Forma farmacéutica: Solución oral

Indicaciones: Analgésico, antipirético.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al acetaminofén. Precauciones y advertencias: consulte a su médico si los síntomas persisten o empeoran o si presentan nuevos síntomas como edema o enrojecimiento. En pacientes con diagnóstico previo de enfermedad hepática o renal, debe existir una evaluación médica antes de iniciar el tratamiento. El metil - propil - parahidrobenczoatos (metil parabeno y propil parabeno) pueden causar reacciones alérgicas posiblemente retardadas. Manténgase fuera del alcance de los niños.

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

- Modificación precauciones y advertencias.
- Modificación de grupo etario
- Información para prescribir versión 10 (ABRIL 2016) GDS V4.0
- Información para el consumidor (Textos para incluir en los empaques o para generar inserto) 10 (ABRIL 2016) GDS V4.0
- Información adicional para el consumidor. 10 (ABRIL 2016) GDS V4.0

Nuevo grupo etario: Niños de un mes en adelante

Nuevas 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.

Nuevas precauciones y advertencias (Textos para incluir en el empaque o para generar Inserto – Información dirigida al Consumidor)

Contiene Acetaminofén. Tomar mucho Acetaminofén puede causar un serio daño al hígado. No usar el medicamento si está tomando 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 en conjunto o limitar la cantidad de Acetaminofén que se tome).

-Tiene una infección severa, esto puede incrementar el riesgo de acidosis metabólica, sus signos incluyen: respiración profunda, rápida y con dificultad; sensación de malestar (nauseas), 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 fuera del alcance y la vista de los niños.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto por cuanto requiere ser estudiado con el alcance No. 2016078892 de 14/06/2016.

3.5. MODIFICACIÓN DE CONDICIÓN DE VENTA

A) PRODUCTO DE SINTESIS

3.5.1 ALLEGRA®

Expediente : 1984916

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

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

Acta No. 18 de 2016 SEMPB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V0 01/04/2015



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1

Radicado : 2016066272
Fecha : 18/05/2016
Interesado : Sanofi Aventis de Colombia S.A.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 120mg de Fexofenadina Clorhidrato

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: Alivio de los síntomas asociados con la rinitis alérgica.

Contraindicaciones: Pacientes con hipersensibilidad conocida a la fexofenadina, a los excipientes, embarazo, lactancia, niños 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 el producto de la referencia:

- Modificación de condición de venta.
- Inserto Fexofenadine CCDS v.5 (Noviembre de 2006) Revisión Mayo 2016.
- Información para prescribir Fexofenadine CCDS v.5 (Noviembre de 2006) Revisión Mayo 2016.

Nueva condición de venta: Venta Libre

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para este producto específico en su forma farmacéutica y concentración, únicamente así:

Modificación de condición de venta la cual en adelante figurará: Venta libre para el producto Allegra® con composición “Cada tableta recubierta contiene 120mg de Fexofenadina Clorhidrato”

La Sala no recomienda aprobar las proclamas “No produce sueño” “Rápido alivio de los síntomas de alergias” por lo tanto debe retirarlas de toda información relacionada con el producto.

3.6. INFORMES DE SEGURIDAD

3.6.1. ZELBORAF® (VEMURAFENIB)

Radicado : 16056832
Fecha : 31/05/2016

Interesado : Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos.

La Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora Información de seguridad referente al comunicado emitido por la Agencia Nacional de Medicamentos y Productos para la Salud (ANSM) sobre el producto Zelboraf® (vemurafenib) utilizado en el tratamiento de melanoma no resecable o metastásico con mutación de BRAF V600

Lo anterior teniendo en cuenta que La Agencia Nacional de Medicamentos y Productos para la Salud (ANSM) en octubre de 2015 emitió una carta dirigida a las profesionales de la salud, donde informaba acerca de la potencialización de la toxicidad inducida por radiación con el uso del medicamento Zelboraf® (vemurafenib), se reportaron casos de daños por radiación grave con desenlace fatal en pacientes tratados con radioterapia antes, durante o después del tratamiento con Zelboraf®. En consecuencia, Zelboraf® debe utilizarse con precaución cuando se administra antes, durante o después de la radioterapia.

La agencia señala que hubo 20 casos de lesiones producidas por radiaciones, donde se clasificaron 8 casos como un fenómeno de recuerdo y 12 casos de radiosensibilización, la incidencia de las lesiones radio-inducidas fue de 5,2% y 6,0% para los ensayos clínicos fase III y IV, respectivamente; en la mayoría de los casos los pacientes recibieron una radioterapia igual o mayor a una dosis de 2 Gy/día.

En cuanto a los 8 casos del fenómeno de recuerdo, se presentó una inflamación aguda en la zona límite irradiada inducida por la administración de Zelboraf® (vemurafenib) 7 días después de finalizar la radioterapia. Se notificaron 5 casos de naturaleza cutánea (eritema, hiperqueratosis, eccematosas, vesiculares y ulcerativas), dos de pulmón y uno de vejiga.

Respecto a radiosensibilización, 12 casos demostraron la potencialización de la reacción inducida por radiación, las cuales se evidencian por una mayor gravedad de las lesiones locales inducidas por la radiación. En los 12 casos, se presentaron 9 eventos que afectaron la piel, 3 el esófago, 1 el hígado y 1 el recto. A excepción de un paciente, todos los demás fueron tratados con Zelboraf® durante la radioterapia o dentro de los 3 días finales de la misma, el periodo de aparición de reacciones informado después de la iniciación de la radioterapia o tratamiento con Zelboraf® fue entre 3 y 27 días.

Por lo anterior, la ANSM emitió un comunicado para los profesionales de la salud con el fin de informar sobre la seguridad en la utilización del Zelboraf® (vemurafenib) y la radioterapia.

Por esta razón, el análisis y propuestas realizadas por el grupo de Farmacovigilancia son:

- Se han reportado casos graves, algunos con desenlace mortal en pacientes tratados con radioterapia antes, durante o después de la administración de vemurafenib.
- Debido a los hallazgos relacionados con el uso de vemurafenib y su efecto en la potencialización de la toxicidad por radiación; se recomienda incluir en la información de seguridad del producto que el Vemurafenib debe ser usado con precaución cuando se administre en pacientes antes, durante y después de la radioterapia dada la radiosensibilización y fenómeno de recuerdo descrito con el uso concomitante del producto.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, recomienda llamar a Revisión de Oficio al producto Zelboraf® tabletas lacadas de 240 mg con principio activo Vemurafenib con Registro Sanitario INVIMA 2012M-0013837, con el fin de incluir en advertencias el riesgo de toxicidad inducida por radiación cuando se administra antes, durante o después de la radioterapia dado el reporte de casos fatales por radiosensibilización o fenómeno de recuerdo con lesiones, no solo cutáneas sino de órganos como esófago, hígado y riñón.

3.6.2. ALOGLIPTINA

Radicado : 16062480
Fecha : 14/06/2016
Interesado : Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos.

La Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora Información de seguridad referente a los medicamentos que contienen como principio activo alogliptina frente al comunicado emitido por la (FDA) Agencia encargada de la administración de alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos.

Lo anterior teniendo en cuenta que en abril de 2016 la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) luego de una revisión de seguridad, emitió un comunicado indicando que los medicamentos para tratar la diabetes tipo 2 que contienen Saxagliptina y Alogliptina pueden aumentar el riesgo de falla cardíaca especialmente en pacientes con enfermedad cardíaca y renal; por lo que se agregan nuevas advertencias a las etiquetas de estos medicamentos. Siendo esta información una actualización del comunicado de seguridad en medicamentos del 11 de febrero de 2014 (3).

La Saxagliptina y la Alogliptina con inhibidores de la dipeptidil peptidasa, que junto con la dieta y el ejercicio disminuyen los niveles de glucosa en sangre en los pacientes diabéticos tipo 2.

Si los pacientes que consumen este tipo de medicamentos presentan los siguientes síntomas de falla cardíaca deben consultar con su médico:

- Desaliento al realizar las actividades diarias
- Dificultad para respirar cuando es acostado
- Cansancio, debilidad o fatiga
- Aumento de peso por hinchazón el abdomen o en los miembros inferiores

Los profesionales de la salud deben considerar suspender el medicamento si los pacientes presentan signos y síntomas de falla cardíaca, además de continuar el seguimiento de la enfermedad y replantear el tratamiento de la diabetes tipo 2 en caso de no haber control de la enfermedad.

Estudios epidemiológicos mostraron que pacientes tratados con medicamentos que contuvieran Saxagliptina o alogliptina fueron hospitalizados por desarrollar falla cardíaca en comparación con pacientes que recibieron placebo. En el estudio de alogliptina 3,9% de los pacientes que recibieron este medicamento fueron hospitalizados por falla cardíaca versus 3,3% de los pacientes que recibieron placebo (3).

Por esta razón el análisis y propuestas realizadas por el grupo de Farmacovigilancia son:

- Se recomienda incluir como advertencia en las etiquetas de los medicamentos que contienen Alogliptina el riesgo de desarrollar o empeorar la falla cardíaca.
- Se recomienda señalar como advertencia la suspensión del medicamento en caso de presentar signos de falla cardíaca como: ahogo, edemas, dolor torácico, aumento de peso y desaliento.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, recomienda llamar a Revisión de Oficio a todos los productos con principio activo Alogliptina, con el fin de ajustar su información farmacológica en lo siguiente:

Advertencias:

- El riesgo de desarrollar o empeorar la falla cardíaca.

- Se recomienda señalar como advertencia la suspensión del medicamento en caso de presentar signos de falla cardíaca como: ahogo, edemas, dolor torácico, aumento de peso y desaliento.

3.6.3. IBUPROFENO Y DEXIBUPROFENO

Radicado : 16062481
 Fecha : 14/06/2016
 Interesado : Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos.

La Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora información de seguridad referente a los medicamentos que contienen como principio activo ibuprofeno y Dexibuprofeno frente al comunicado emitido por la (AEMPS) Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Lo anterior teniendo en cuenta que el 15 de abril del 2015, La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) recomendó no administrar dosis altas de ibuprofeno o Dexibuprofeno a pacientes con enfermedades cardiovasculares graves como insuficiencia cardíaca estadio II-IV, cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica o enfermedad cerebrovascular. Por otra parte, se deben evaluar previamente y de forma acuciosa los factores de riesgo cardiovascular en pacientes en los que se considere que requieren dosis altas o tratamientos a largo plazo con los medicamentos antes mencionados. Se debe iniciar el manejo analgésico o antiinflamatorio con dosis bajas (4).

El Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC) finalizó la revisión sobre el riesgo cardiovascular asociado a la administración sistémica de ibuprofeno y concluyó que el uso de AINES se asocia a un pequeño aumento del riesgo cardiovascular lo que produjo algunas conclusiones basadas en la revisión sistemática de la literatura:

Las dosis de ibuprofeno iguales o mayores a 2.400mg/día o Dexibuprofeno igual o mayor a 1.200mg/día están asociadas a un mayor riesgo de trombosis arterial similar al de los COX-2 (4).

En cuanto a la interacción con el ácido acetil salicílico, el ibuprofeno disminuye el efecto antiplaquetario según algunos estudios farmacodinámicos (4).

Por esta razón el análisis y propuestas realizadas por el grupo de Farmacovigilancia son:

- La enfermedad cardiovascular es la primera causa de muerte en Colombia según el Instituto Nacional de Salud, por esta razón es un evento de interés en salud pública en el cual se deben hacer esfuerzos multidisciplinarios e intersectoriales para disminuir su prevalencia.
- Por lo tanto se recomienda fortalecer la información en las etiquetas y en general la información al público de todos los medicamentos que contengan antiinflamatorios no esteroideos, en especial los que contengan ibuprofeno ya que este medicamento es uno de los de más frecuente consumo por la población, sin prescripción médica y sin tener en cuenta los riesgos que estas acciones conllevan.
- Se recomienda incluir dentro de las advertencias de los medicamentos que contienen como principio activo Ibuprofeno lo siguiente:
 - No administrar dosis altas de ibuprofeno o dexibuprofeno a pacientes con patología cardiovascular grave como insuficiencia cardíaca (clasificación II-IV de New York Heart Association-NYHA), cardiopatía isquémica establecida, enfermedad arterial periférica o enfermedad cerebrovascular.
 - Antes de iniciar tratamiento a largo plazo con ibuprofeno o dexibuprofeno, sobre todo si se requieren dosis altas, se deberán evaluar cuidadosamente los factores de riesgo cardiovascular asociados del paciente.
 - Al igual que con todos los antiinflamatorios no esteroideos, se debe utilizar la dosis más baja posible durante el menor tiempo posible que permita controlar los síntomas de acuerdo con el objetivo terapéutico establecido

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. RECURSO DE REPOSICIÓN

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

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

Acta No. 18 de 2016 SEMPB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V0 01/04/2015



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1

A) PRODUCTO DE SINTESIS

3.8.1 COTELIC TABLETAS 20 mg

Expediente : 20092714
 Radicado : 2015056875 / 2015137298 / 2016066870
 Fecha : 19/05/2016
 Interesado : Productos Roche S.A
 Fabricante : F. Hoffmann-La Roche Ltd.

Composición: Cada tableta contiene 20 mg de cobimetinib

Forma farmacéutica: Tabletas lacadas

Indicaciones: Cotellic (cobimetinib) está indicado para el uso en combinación con Zelboraf en el tratamiento de pacientes con melanoma irresecable o metastásico positivo para la mutación BRAF V600.

Contraindicaciones: Cotellic está contraindicado en pacientes con una hipersensibilidad conocida al cobimetinib o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y Advertencias:

Advertencias y precauciones generales:

Consúltese la información de prescripción o ficha técnica completa de Zelboraf, que se utiliza en combinación con Cotellic.

Retinopatía serosa:

Se ha observado una retinopatía serosa (acumulación de líquido en el interior de las capas de la retina) en pacientes tratados con inhibidores de la MEK, incluido Cotellic. La mayoría de los episodios se notificaron como casos de coriorretinopatía o de desprendimiento de retina.

La mediana de tiempo transcurrido hasta el inicio de los episodios de retinopatía serosa fue de 1 mes (intervalo 0-9 meses). La mayoría de los episodios observados en los ensayos clínicos se resolvieron o presentaron una mejoría hasta alcanzar un grado 1 asintomático, tras la interrupción o reducción del tratamiento.

En los pacientes que refieran la aparición de alteraciones visuales o un agravamiento de las ya existentes, se recomienda un examen oftalmológico. Si se diagnostica

una retinopatía serosa, deberá suspenderse el tratamiento con Cotellic hasta que se haya producido una mejoría en los síntomas visuales que alcance un grado ≤ 1 . La retinopatía serosa puede abordarse con una interrupción temporal del tratamiento, una reducción de la dosis o una suspensión definitiva.

Disfunción ventricular izquierda:

Se ha descrito una disminución de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) con respecto al valor inicial en pacientes que estaban siendo tratados con Cotellic. La mediana de tiempo transcurrido hasta el inicio de los episodios fue de 4 meses (intervalo 1-7 meses).

Deberá determinarse la FEVI antes de iniciar el tratamiento, con objeto de establecer los valores iniciales, y se volverá a determinar después del primer mes de tratamiento y, como mínimo, cada 3 meses o cuando esté indicado clínicamente, hasta la suspensión definitiva del tratamiento. La disminución de la FEVI respecto a su valor inicial puede abordarse con una interrupción temporal del tratamiento, una reducción de la dosis o una suspensión definitiva.

No se ha estudiado a pacientes en los que la FEVI inicial esté por debajo del límite inferior de la normalidad (LIN) establecido en el centro o sea inferior a 50%.

Abuso y dependencia del fármaco:

No hay datos al respecto.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

No se han realizado estudios respecto a los efectos sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

Se han descrito alteraciones visuales en algunos pacientes tratados con Cotellic durante los ensayos clínicos

Deberá recomendarse a los pacientes precaución al conducir o utilizar máquinas si presentan un deterioro de la visión.

Reacciones adversas:

Reacciones adversas:

Ensayos clínicos:

La seguridad de Cotellic en combinación con Zelboraf se ha evaluado en 254 pacientes con melanoma avanzado positivo para la mutación BRAF V600, en el estudio GO28141.

La mediana de tiempo hasta la aparición del primer acontecimiento adverso de grado ≥ 3 fue de 0,5 meses en el grupo de Cotellic junto con Zelboraf frente a 0,8 meses en el grupo de placebo junto con Zelboraf.

La seguridad de Cotellic en combinación con Zelboraf se ha evaluado también en 129 pacientes con melanoma avanzado positivo para la mutación BRAF V600, en el estudio GO25395. El perfil de seguridad de NO25395 coincidió con el observado en el estudio GO28141.

En la tabla que sigue se resumen las RAM aparecidas con una incidencia $\geq 5\%$ superior (considerando todos los grados) o con una incidencia $\geq 2\%$ superior (considerando los grados 3-5) en los pacientes tratados con COTELLIC en combinación con Zelboraf en el estudio de fase III. Se han utilizado las siguientes categorías para clasificar la frecuencia de aparición: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ y $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1000$ y $< 1/100$), rara ($\geq 1/10\ 000$ y $< 1/1000$), muy rara ($< 1/10\ 000$).

Tabla 3 Reacciones adversas de cualquier grado de intensidad (incidencia $\geq 5\%$ superior a la del grupo control) o de grado 3-4 (incidencia $\geq 2\%$ superior a la del grupo de control)

RAM	Estudio de fase III: GO28141				Frecuencia* (todos los grados)
	[NOMBRE COMERCIAL] + Zelboraf		Placebo + Zelboraf (N = 426)		
	Todos los 4 grados (%)	Grado 3 / (%)	Todos los 4 grados (%)	Grado 3 / (%)	
Trastornos oculares					
Coriorretinopatía	12	<1	<1	-	muy frecuente
Visión borrosa	9	-	2	-	frecuente
Desprendimiento de retina	8	2	-	-	frecuente
Trastornos gastrointestinales					
Diarrea	57	6	28	-	muy frecuente
Náuseas	39	1	24	1	muy frecuente
Vómitos	21	1	12	1	muy frecuente
Trastornos generales y del lugar de administración					
Pirexia	26	2	22	-	muy frecuente
Exploraciones complementarias					
Disminución de la fracción de eyección	8	1	3	1	frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición					
Deshidratación	4	2	1	-	frecuente
Hipofosfatemia	4	2	<1	-	frecuente
Hiponatremia	4	2	1	<1	frecuente
Neoplasias benignas, malignas y sin especificar					
Carcinoma basocelular	4	4	2	2	frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo					
Fotosensibilidad*	41	3	31	-	muy frecuente
Trastornos vasculares					
Hipertensión	14	4	8	3	muy frecuente

^aBasado en los acontecimientos adversos de todos los grados registrados en el estudio de fase III GO28141

^bLa cifraglobal incluye las notificaciones de reacción de fotosensibilidad, quemaduras solares, dermatitis solar y el acné.

Las siguientes RAM (de todos los grados) se registraron con una incidencia <5% superior en el grupo de Cotellic en comparación con el grupo de control en el estudio GO28141:

Trastornos oculares: Deterioro visual (3% en el grupo de Cotellic junto con Zelboraf en comparación con 0% en el grupo de placebo junto con Zelboraf).

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: Hiperglucemia (3% en el grupo de Cotellic junto con Zelboraf en comparación con 1% en el grupo de placebo junto con Zelboraf).

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Neumonitis (1% en el grupo de Cotellic junto con Zelboraf en comparación con <1% en el grupo de placebo junto con Zelboraf).

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Erupción (39% en el grupo de Cotellic junto con Zelboraf en comparación con 36% en el grupo de placebo junto con Zelboraf), erupción maculopapulosa (15% en el grupo de Cotellic junto con Zelboraf en comparación con 16% en el grupo de placebo junto con Zelboraf), dermatitis acneiforme (13% en el grupo de Cotellic junto con Zelboraf en comparación con 9% en el grupo de placebo junto con Zelboraf).

Interacciones:

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción:

Efectos sobre el cobimetinib de las medicaciones utilizadas simultáneamente: Inhibidores/inductores del CYP3A:

El cobimetinib es metabolizado por el CYP3A y el ABC del cobimetinib aumenta en aproximadamente 7 veces en presencia de un inhibidor potente del CYP3A (itraconazol) en individuos sanos. Dado que el cobimetinib es un sustrato sensible del CYP3A, es probable que la exposición al cobimetinib sea significativamente inferior en presencia de inductores del CYP3A. En consecuencia, no se recomienda la administración simultánea con inductores o inhibidores potentes del CYP3A. Deberá tenerse precaución al administrar el cobimetinib conjuntamente con inductores o inhibidores del CYP3A de potencia moderada.

Fármacos reductores de la acidez: La farmacocinética del cobimetinib no se modifica cuando se toma al mismo tiempo un inhibidor de la bomba de protones. Se administró cobimetinib en presencia de rabeprazol (un inhibidor de la bomba de protones) a individuos sanos, con objeto de determinar el efecto del aumento del pH gástrico. Las elevaciones del pH gástrico no afectan a la absorción del cobimetinib.

Efectos del cobimetinib sobre las medicaciones utilizadas simultáneamente

Substratos del CYP: Los datos obtenidos in vitro indican que el cobimetinib es un inhibidor del CYP3A y del CYP2D6. Un estudio de interacciones farmacológicas (IF) clínicas realizado en pacientes con cáncer puso de manifiesto que las concentraciones plasmáticas de midazolam (un sustrato sensible del CYP3A) y las de dextrometorfano (un sustrato sensible del CYP2D6) no se modificaron en presencia

de cobimetinib. Así pues, el cobimetinib puede administrarse conjuntamente con medicaciones que sean sustratos del CYP3A o del CYP2D6.

Otros fármacos anticancerosos:

Zelboraf: No hay ningún dato que indique una interacción farmacológica clínicamente significativa entre Cotellic y Zelboraf en pacientes con melanoma irresecable o metastásico.

Efectos del cobimetinib sobre los sistemas de transporte de fármacos: Los estudios realizados in vitro han puesto de manifiesto que el cobimetinib es un sustrato, pero no un inhibidor de la glucoproteína P (P-gp). En estudios in vitro se ha evidenciado también que el cobimetinib no es un sustrato de la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP), pero que sí es un inhibidor moderado de dicha proteína.

Asimismo, en estudios llevados a cabo in vitro se ha puesto de relieve que el cobimetinib no es un sustrato de los transportadores de captación hepática OATP1B1, OATP1B3 y OCT1; sin embargo, sí es un inhibidor débil de esos transportadores.

No se ha investigado la trascendencia clínica que puedan tener tales observaciones.

Dosificación y Grupo Etario:

Posología y forma de administración:

Instrucciones generales:

El tratamiento con Cotellic deberá ser iniciado y supervisado exclusivamente por un profesional de la salud con experiencia en el tratamiento de pacientes con cáncer.

Para tratar a un paciente con Cotellic en combinación con Zelboraf debe haberse confirmado que el melanoma es positivo para la mutación BRAF V600 con una prueba validada.

Consúltese la ficha técnica completa de Zelboraf, que se utiliza en combinación con Cotellic.

Posología habitual: La dosis recomendada de Cotellic es de 60 mg (tres comprimidos de 20 mg) una vez al día.

Cotellic se toma en ciclos de 28 días. Cada dosis de Cotellic consta de tres comprimidos de 20 mg (60 mg), que deberán tomarse una vez al día durante 21 días consecutivos (días 1 a 21: periodo de tratamiento); a continuación se interrumpirá el tratamiento con Cotellic durante 7 días (días 22 a 28: interrupción del tratamiento).

Cada dosis de tres comprimidos de 20 mg (60 mg) puede tomarse con comida o sin ella. Los comprimidos de Cotellic deberán tragarse enteros con agua.

Duración del tratamiento: El tratamiento con Cotellic deberá continuarse hasta que deje de aportar un efecto beneficioso al paciente o se produzca una toxicidad inaceptable.

Dosis omitidas o retrasadas: Si se omite la toma de una dosis, puede tomarse más tarde, como máximo 12 horas antes de la dosis siguiente, con objeto de mantener la pauta de administración una vez al día.

Vómitos: En el caso de que se produzcan vómitos tras la administración de Cotellic, el paciente no deberá tomar una dosis adicional de Cotellic ese día, y se continuará el tratamiento al día siguiente según lo prescrito.

Recomendaciones sobre la modificación de la dosis

Instrucciones generales: La modificación de la dosis de Cotellic deberá basarse en la evaluación de la seguridad o la tolerabilidad realizada por el prescriptor en cada paciente concreto.

Si se omite la toma de dosis por motivos de toxicidad, las dosis no tomadas no deberán recuperarse. Una vez reducida la dosis, no deberá aumentarse un momento posterior.

La modificación de la dosis de Cotellic es independiente de la modificación de la dosis de Zelboraf. La decisión de reducir la dosis de uno o ambos fármacos deberá basarse en una evaluación clínica.

En la Tabla 1 se presentan las recomendaciones generales para la modificación de la dosis de Cotellic.

Tabla 1 Recomendaciones para la modificación de la dosis de COTELLIC

Grado (CTC-AE)*	Posología recomendada de COTELLIC
Grado 1 o grado 2 (tolerable)	No se reduce la dosis
Grado 2 (intolerable) o grado 3/4	
1.ª aparición	Interrumpir el tratamiento hasta que se alcance un grado ≤ 1 , reiniciar el tratamiento con 40 mg una vez al día
2.ª aparición	Interrumpir el tratamiento hasta que se alcance un grado ≤ 1 , reiniciar el tratamiento con 20 mg una vez al día
3.ª aparición	Considerar una suspensión definitiva

*La intensidad de los acontecimientos adversos clínicos se evalúa según los criterios Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTC-AE)

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición contra la Resolución No. 2016012840 de abril 18 de 2016, y en consecuencia se sirvan evaluar y autorizar la evaluación farmacológica e inclusión en normas farmacológicas, la declaración de nueva entidad química para el principio activo Cobimetinib para efectos de la protección que trata el Decreto 2085 de 2002 y la información farmacológica versión de noviembre de 2014 para el Producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora no encuentra nuevos argumentos que permitan reconsiderar el concepto emitido en el Acta No. 3 de 2016 numeral 3.1.1.7 teniendo en cuenta el balance beneficio riesgo en cuanto a que la eficacia mostrada es marginal con respecto a la terapia estándar y a la vez presenta una mayor incidencia de efectos adversos serios.

3.8.2 CERDELGA®

Expediente : 20092268
 Radicado : 2015051191 / 2015123125 / 2016063933
 Fecha : 13/05/2016
 Interesado : Genzyme de Colombia Ltda
 Fabricante : Genzyme Ireland Ltd

Composición:

Cada cápsula contiene 84 mg de eliglustat equivale a 100 mg de tartrato de eliglustat (sal de hemitartrato).

Forma farmacéutica: Cápsula

Indicaciones: Cerdelga (eliglustat) está indicado para el tratamiento a largo plazo de pacientes adultos con enfermedad de Gaucher tipo 1 (EG1) que son metabolizadores lentos (ML), metabolizadores intermedios (MI) o metabolizadores rápidos (MR) de CYP2D6.

Contraindicaciones: Cerdelga está contraindicado en pacientes que son MI o MR de CYP2D6 y toman un inhibidor fuerte o moderado de CYP2D6 en forma concomitante con un inhibidor fuerte o moderado de CYP3A, y en pacientes que son ML de CYP2D6

y toman un inhibidor fuerte de CYP3A. El uso de Cerdelga en esas condiciones produce concentraciones plasmáticas sustancialmente elevadas de eliglustat.

Advertencias y Precauciones de uso:

General:

Interacciones farmacológicas:

Cerdelga está contraindicado en pacientes que son MI o MR de CYP2D6 y toman un inhibidor fuerte (p. ej., paroxetina, fluoxetina, quinidina) o moderado (p. ej., duloxetina, terbinafina) de CYP2D6 en forma concomitante con un inhibidor fuerte (p. ej., claritromicina, itraconazol) o moderado (p. ej., eritromicina, fluconazol) de CYP3A, y en pacientes que son ML de CYP2D6 y toman un inhibidor fuerte de CYP3A. En esas condiciones se ven afectadas las dos vías metabólicas principales para el metabolismo de eliglustat y se prevén concentraciones plasmáticas sustancialmente elevadas de eliglustat. Aunque no se vieron aumentos significativos en el intervalo QT/QTc en un estudio exhaustivo (Thorough QT, TQT) en voluntarios sanos, de acuerdo con el modelado de farmacocinética/farmacodinámica (pharmacokinetics/pharmacodynamics, PK/PD), se prevé que las concentraciones plasmáticas de eliglustat 11 veces superiores a la $C_{máx}$ humana prevista causarán aumentos leves de los intervalos PR, QRS y QTc.

Para obtener información sobre el uso de Cerdelga con un inhibidor fuerte o moderado de CYP2D6 o CYP3A.

El uso de Cerdelga con inductores fuertes de CYP3A (p. ej., rifampicina, cabamazepina, fenobarbital, fenitoína y hierba de San Juan) disminuye sustancialmente la exposición a eliglustat, lo cual puede reducir la eficacia terapéutica de Cerdelga; por lo tanto, no se recomienda la administración concomitante.

Pacientes con afecciones cardíacas preexistentes:

Durante los ensayos clínicos no se estudió el uso de Cerdelga en pacientes con afecciones cardíacas preexistentes. Dado que se prevé que Cerdelga cause aumentos leves de los intervalos en el ECG con concentraciones plasmáticas sustancialmente elevadas de eliglustat, debe evitarse el uso de Cerdelga en pacientes con enfermedad cardíaca (insuficiencia cardíaca congestiva, infarto agudo de miocardio reciente, bradicardia, bloqueo cardíaco, arritmia ventricular), síndrome de QT largo, y su uso en combinación con medicamentos antiarrítmicos de la clase IA (p. ej., quinidina, procainamida) y la clase III (p. ej., amiodarona, sotalol).

Pruebas de laboratorio útiles para controlar a los pacientes: Ninguna

Efectos en la capacidad para conducir y utilizar maquinaria pesada:

Aunque no se han realizado estudios específicos, en función de la experiencia en estudios clínicos, Cerdelga tiene una influencia mínima o nula en la capacidad para conducir y usar máquinas.

Incompatibilidades farmacéuticas: Se desconocen

Pruebas de laboratorio/fármacos: Se desconocen

Embarazo y lactancia:

Embarazo:

No se han realizado estudios clínicos sobre el uso de Cerdelga en mujeres embarazadas. Se observó transferencia placentaria de cantidades en traza de eliglustat y sus metabolitos en ratas. Los estudios en animales no indican efectos perjudiciales directos o indirectos con respecto a la toxicidad reproductiva. Como medida preventiva, se recomienda evitar el uso de Cerdelga durante el embarazo.

Trabajo de parto y parto:

No se dispone de información sobre el uso durante el trabajo de parto y el parto.

Lactancia:

Se desconoce si eliglustat se excreta en la leche humana. En ratas, se observó excreción de cantidades en trazas de eliglustat o sus materiales relacionados en la leche. Habrá que decidir si se interrumpe el amamantamiento o se suspende/descarta la terapia con Cerdelga, teniendo en cuenta el beneficio del amamantamiento para el hijo y el beneficio de la terapia para la mujer.

Uso en poblaciones específicas:

Uso geriátrico:

En los ensayos clínicos, se inscribió a un número limitado de pacientes mayores de 65 años de edad. No se hallaron diferencias significativas en los perfiles de eficacia y seguridad de los pacientes mayores y los más jóvenes.

Uso pediátrico:

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de Cerdelga en pacientes pediátricos menores de 18 años. No hay datos disponibles.

Uso en pacientes con deterioro de la función hepática:

No se ha estudiado a Cerdelga en pacientes con deterioro de la función hepática.

Uso en pacientes con deterioro de la función renal:

No se requiere un ajuste de la dosis en pacientes con deterioro leve de la función renal.

No se ha estudiado a Cerdelga en pacientes con deterioro de la función renal de

moderado a grave o enfermedad renal en etapa terminal (end-stage renal disease, ESRD). No se recomienda el uso de Cerdelga en estos pacientes.

Uso en metabolizadores ultrarrápidos (MUR) e indeterminados:

Cerdelga 84 mg no debe utilizarse en pacientes que sean MUR o indeterminados de CYP2D6. Los pacientes que sean MUR podrían no lograr concentraciones adecuadas para obtener un efecto terapéutico. No pueden realizarse recomendaciones de dosis para MUR.

Uso en metabolizadores lentos (ML):

No se ha estudiado la administración de dosis de Cerdelga 84 mg una vez al día en ML; sin embargo, las exposiciones sistémicas previstas en estos pacientes se encuentran dentro del rango de las observadas en estudios clínicos.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad:

La mayoría de las reacciones adversas son leves y transitorias. La reacción adversa informada más habitualmente con Cerdelga es diarrea, en aproximadamente el 6 % de los pacientes. Menos del 2 % de los pacientes que recibieron Cerdelga interrumpieron el tratamiento en forma permanente debido a una reacción adversa.

Lista tabulada de reacciones adversas:

El perfil general de reacciones adversas de Cerdelga se basa en los resultados combinados de los períodos de análisis primario de dos estudios fundamentales de fase 3 (ENGAGE y ENCORE) y un estudio de 4 años de fase 2 (Estudio 304), con un total de 152 pacientes que recibieron eliglustat durante una mediana de 51,9 semanas de tratamiento (rango 0,1 a 210,9 semanas) y entre las edades de 16 a 69 años.

Las reacciones adversas se clasifican según la clase de órgano o sistema y la frecuencia [muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$)]. Todas las reacciones adversas informadas en > 2 % de los pacientes se presentan en el Cuadro 1. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Cuadro 1: Reacciones adversas que se produjeron con Cerdelga en > 2 % de los pacientes en los períodos de análisis primario de los estudios fundamentales

(ENGAGE y ENCORE) y el período de 4 años del estudio 304

Trastornos del sistema nervioso		
	Habituales	Dolor de cabeza*
Trastornos gastrointestinales		
	Habituales	Náuseas, diarrea*, dolor abdominal*, flatulencia
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
	Habituales	Artralgia
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración		
	Habituales	Fatiga

*La incidencia de la reacción adversa fue igual o más alta con placebo que con Cerdelga en el estudio fundamental controlado con placebo ENGAGE.

Interacciones:

Interacciones farmacológicas:

Cerdelga está contraindicado en pacientes que son MI o MR de CYP2D6 y toman un inhibidor fuerte (p. ej., paroxetina, fluoxetina, quinidina) o moderado (p. ej., duloxetina, terbinafina) de CYP2D6 en forma concomitante con un inhibidor fuerte (p. ej., claritromicina, itraconazol) o moderado (p. ej., eritromicina, fluconazol) de CYP3A, y en pacientes que son ML de CYP2D6 y toman un inhibidor fuerte de CYP3A. En esas condiciones se ven afectadas las dos vías metabólicas principales para el metabolismo de eliglustat y se prevén concentraciones plasmáticas sustancialmente elevadas de eliglustat (consulte la Sección Interacciones). Aunque no se vieron aumentos significativos en el intervalo QT/QTc en un estudio exhaustivo (Thorough QT, TQT) en voluntarios sanos (consulte la Sección Farmacodinámica, Evaluación electrocardiográfica), de acuerdo con el modelado de farmacocinética/farmacodinámica (pharmacokinetics/pharmacodynamics, PK/PD), se prevé que las concentraciones plasmáticas de eliglustat 11 veces superiores a la C_{máx} humana prevista causarán aumentos leves de los intervalos PR, QRS y QTc.

Para obtener información sobre el uso de Cerdelga con un inhibidor fuerte o moderado de CYP2D6 o CYP3A, consulte la Sección Interacciones.

El uso de Cerdelga con inductores fuertes de CYP3A (p. ej., rifampicina, cabamazepina, fenobarbital, fenitoína y hierba de San Juan) disminuye sustancialmente la exposición a eliglustat, lo cual puede reducir la eficacia terapéutica de Cerdelga; por lo tanto, no se recomienda la administración concomitante (consulte la Sección Interacciones).

Posibles efectos de otros fármacos en Cerdelga:

Cerdelga es metabolizado principalmente por CYP2D6 y, en menor medida, por CYP3A4. Cerdelga también es un sustrato del transportador de salida glucoproteína P (P-glycoprotein, P-gp).

Cerdelga está contraindicado en pacientes que son MI o MR de CYP2D6 y toman un inhibidor fuerte o moderado de CYP2D6 en forma concomitante con un inhibidor fuerte o moderado de CYP3A, y en pacientes que son ML de CYP2D6 y toman un inhibidor fuerte de CYP3A (consulte la Sección Contraindicaciones). El uso de Cerdelga en esas condiciones produce concentraciones plasmáticas sustancialmente elevadas de eliglustat.

Inhibidores de CYP2D6:

En MI y MR:

Después de dosis de Cerdelga repetidas, de 84 mg, dos veces al día en pacientes que no son ML, la administración concomitante con paroxetina, un inhibidor fuerte de CYP2D6, provocó un aumento 7,3 y 8,9 veces superior en la $C_{máx}$ y el AUC₀₋₁₂ de eliglustat, respectivamente. Debe considerarse una dosis de Cerdelga de 84 mg una vez al día cuando se usa un inhibidor fuerte de CYP2D6 (p. ej., fluoxetina, quinidina) en forma concomitante en MI y MR.

Con dosis de Cerdelga de 84 mg dos veces al día en pacientes que no son ML, se prevé que el uso concomitante de inhibidores moderados de CYP2D6 (p. ej., duloxetina, terbinafina) aumentará la exposición a eliglustat hasta 4 veces aproximadamente. Se debe proceder con cautela con los inhibidores moderados de CYP2D6 en MI y MR.

Inhibidores de CYP3A:

En MI y MR:

Luego de dosis de Cerdelga repetidas, de 84 mg, dos veces al día en pacientes que no son ML, la administración concomitante con ketoconazol, un inhibidor fuerte de CYP3A y

P-gp, provocó aumentos de 3,8 y 4,3 veces la C_{máx} y el AUC₀₋₁₂ de eliglustat, respectivamente; se esperarían efectos similares con otros inhibidores fuertes de CYP3A (p. ej., claritromicina, itraconazol). Se prevé que los inhibidores moderados de CYP3A (p. ej., eritromicina, fluconazol) aumentarían hasta 3 veces aproximadamente la exposición a eliglustat. Se debe proceder con cautela con los inhibidores fuertes y moderados de CYP3A en MI y MR.

En ML:

Con una dosis de Cerdelga de 84 mg una vez al día en ML, se prevé que el uso concomitante de inhibidores fuertes de CYP3A aumentará la $C_{máx}$ y el AUC₀₋₂₄ de eliglustat 4,3 y 6,2 veces, respectivamente. El uso de un inhibidor fuerte de CYP3A con Cerdelga está contraindicado en ML.

Con una dosis de Cerdelga de 84 mg una vez al día en ML, se prevé que el uso concomitante de inhibidores moderados de CYP3A aumentará la $C_{\text{máx}}$ y el AUC₀₋₂₄

de eliglustat 2,4 y 3,0 veces, respectivamente. No se recomienda el uso de un inhibidor moderado de CYP3A con Cerdelga en ML.

Se debe proceder con cautela con los inhibidores débiles de CYP3A (p. ej., amlodipina, cilostazol, fluvoxamina, goldenseal, isoniazid, ranitidina, ranolazina) en ML.

Inhibidores de CYP2D6 utilizados simultáneamente con inhibidores de CYP3A:

En MI y MR:

Con una dosis de eliglustat de 84 mg dos veces al día en pacientes que no son ML, se prevé que el uso concomitante de inhibidores fuertes o moderados de CYP2D6 e inhibidores fuertes o moderados de CYP3A aumentará la $C_{máx}$ y el AUC₀₋₁₂ hasta 17 y 25 veces, respectivamente. El uso de un inhibidor fuerte o moderado de CYP2D6 en forma concomitante con un inhibidor fuerte o moderado de CYP3A está contraindicado en MI y MR.

En todos los pacientes:

Los productos con toronja (pomelo) contienen uno o más componentes que inhiben CYP3A y pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de eliglustat. Debe evitarse el consumo de toronja (pomelo) o su jugo.

Inductores fuertes de CYP3A:

La administración concomitante de dosis repetidas de rifampicina (un inductor fuerte de CYP3A, así como del transportador de salida P-gp) y Cerdelga provocó una disminución de aproximadamente el 85 % en la exposición a eliglustat en pacientes que no son ML y una disminución de aproximadamente el 95 % en ML. No se recomienda la administración concomitante de Cerdelga con inductores fuertes de CYP3A (p. ej., rifampicina, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína y hierba de San Juan) en ML, MI y MR.

Posibles efectos de cerdelga en otros fármacos:
Cerdelga es un inhibidor de P-gp y CYP2D6 in vitro.

Sustratos de P-gp:

La administración concomitante con digoxina, un sustrato de P-gp, derivó en aumentos de 1,7 y 1,5 veces de la $C_{máx}$ y el AUC_{últ} de digoxina, respectivamente. Pueden requerirse dosis más bajas de fármacos que son sustratos de P-gp (p. ej., colchicina, dabigatrán etexilato, digoxina).

Sustratos de CYP2D6:

La administración concomitante con metoprolol, un sustrato de CYP2D6, derivó en aumentos de 1,5 y 2,1 veces de la $C_{máx}$ y el AUC de metoprolol, respectivamente. Es posible que se requieran dosis más bajas de fármacos que sean sustratos de CYP2D6. Estos incluyen determinados antidepresivos (antidepresivos tricíclicos, p. ej., nortriptilina, amitriptilina e imipramina) y fenotiazinas.

Interacción entre el fármaco y los alimentos:

Cerdelga puede administrarse con o sin alimentos. Debe evitarse el consumo de toronja (pomelo) o su jugo.

Dosificación y Grupo Etario:

La terapia con Cerdelga debe ser iniciada y supervisada por un médico que tenga conocimiento del manejo de la enfermedad de Gaucher.

La dosis recomendada es de 84 mg de eliglustat dos veces al día en MI y MR de CYP2D6. La dosis recomendada es de 84 mg de eliglustat una vez al día en ML de CYP2D6.

Cerdelga debe tomarse por vía oral, con o sin alimentos. Las cápsulas se deben tragar enteras, preferentemente con agua, y no se deben triturar, disolver ni abrir. Si se omite una dosis de Cerdelga, debe tomarse la dosis recetada en el siguiente horario estipulado y no debe duplicarse la próxima dosis.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora Recurso de Reposición a la Resolución No. 2016012809, con el fin de solicitar su revocación, en donde se aprobó la evaluación farmacológica en el sentido de cambiar la indicación del producto a:

Cerdelga[®] (eliglustat) está indicado para el tratamiento a largo plazo de pacientes adultos con enfermedad de Gaucher tipo 1 (EG1) que son metabolizadores lentos (ML), metabolizadores intermedios (MI) o metabolizadores rápidos (MR) de CYP2D6.

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:

Indicaciones: Cerdelga[®] (eliglustat) está indicado para el tratamiento a largo plazo de pacientes adultos con enfermedad de Gaucher tipo 1 (EG1) que son

metabolizadores lentos (ML), metabolizadores intermedios (MI) o metabolizadores rapidos (MR) de CYP2D6.

3.8.3. CIMTABINA 500 mg

Expediente : 20065547
Radicado : 2014092649 / 2015030827 / 2015114964
Fecha : 02/09/2015
Fecha C.R. : 22/03/2016
Interesado : Laboratorios Chalver de Colombia S.A.
Fabricante : Laboratorios Chalver de Colombia S.A.

Composición: Cada tableta recubierta contiene capecitabina 500 mg

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: Cáncer de mama. La biterapia con docetaxel está indicado en el tratamiento de cáncer de mama localmente avanzado o metastásico. La terapia previa debería haber incluido una antraciclina. Está indicado, además como monoterapia en el tratamiento del cáncer de mama localmente avanzado o metastásico resistente a una pauta antineoplásica con un taxano y una antraciclina, o cuando no está indicado proseguir el tratamiento antraciclínico. Cáncer colorrectal, está indicado como tratamiento adyuvante en el cáncer de colon. Está indicado como tratamiento de primera línea en el cáncer colorrectal metastásico. Cáncer gástrico está indicado como tratamiento de primera línea en el cáncer gástrico avanzado.

Contraindicaciones: Está contraindicado en pacientes alérgicos a la capecitabina o cualquier otro de sus componentes. Está contraindicado en pacientes con antecedentes de reacciones graves o inesperadas a las fluoropirimidinas o alérgicos al fluorouracilo. Al igual que sucede con otras fluoropirimidinas, está contraindicado en los pacientes con deficiencia conocida de DPD. No debe administrarse con la sorivudina o sus análogos químicamente afines, como la brivudina. Está contraindicado en los pacientes con insuficiencia renal grave. Las contraindicaciones del docetaxel se aplican también a la biterapia con este medicamento y docetaxel.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición frente al concepto emitido en el Acta No. 10 de 2015, numeral 3.2.2 en el sentido de:

1. Tener en cuenta la información del alcance allegada el 04 de agosto de 2015 bajo radicado No. 2015100471 (Complemento de la validación de los ensayos de precisión y exactitud en la metodología de cuantificación de la liberación del

principio activo), con el objeto que se evalué esta información como prueba constitutiva del expediente para tomar una decisión a fondo.

2. Revocar el Artículo Primero de la Resolución 2015027857 del 16 de Julio de 2015. Notificada el 25 de agosto de 2015, teniendo en cuenta los hechos y la parte considerativa del presente.
3. Aprobar los estudios farmacocinéticos para el producto Cimtabina 500mg de laboratorios Chalver de Colombia S.A.

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.

3.8.4. REPATHA® 140 mg/mL

Expediente : 20087350
Radicado : 2014169260 / 2016035952
Fecha : 18/03/2016
Interesado : Amgen Biotecnológica S.A.S
Fabricante : Amgen Manufacturing Limited-

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

Forma farmacéutica: Solución para inyección subcutánea

Indicaciones:

Hiperlipidemia Primaria y Dislipidemia Mixta:

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

- En combinación con una estatina o con estatina y otros tratamientos para reducir los lípidos (por ejemplo, con ezetimiba), o

- Solo o en combinación con otros tratamientos para reducir los lípidos en pacientes con intolerancia a las estatinas, o
- Solo o en combinación con otros tratamientos para reducir los lípidos en pacientes en quienes las estatinas no son un tratamiento clínicamente apropiado.

Hipercolesterolemia Familiar Homocigota:

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

Contraindicaciones: Ninguna

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición contra la Resolución No. 2015044732, mediante la cual se niega la evaluación farmacológica para el producto de la referencia, en el sentido de indicar:

- Que el producto para el cual se solicita la aprobación, se encuentra registrado en dos países de referencia en el momento en que se llevo acaba la sesión de la sala especializada, estos países son: Estados Unidos y Union europea. Por lo tanto la información presentada cumplía con los requerimientos establecidos en la norma sanitaria. Adicionalmente a la fecha el producto ha sido aprobado en otros países de referencia como: Canada, Japon, Suiza, en donde la evaluación por parte de las autoridades sanitarias se baso en los mismos estudios clínicos sometidos en la solicitud inicial.
- Que la información presentada específicamente los estudios Fase III sometidos inicialmente y los resultados actualizados de los estudios requeridos por la Comisión si demuestran la eficacia, utilidad, conveniencia y seguridad del producto y que la respuesta presentada mediante radicado 2015091155, cumple satisfactoriamente con lo requerido.

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 realizado al recurso de reposición de la referencia mediante radicado 2016062988.

3.8.5. CYRAMZA

Expediente : 20098782

Radicado : 2015121006 / 2016020693

Fecha : 19/02/2016
 Interesado : Eli LillyInteramericaInc
 Fabricante : Eli Lilly and Company

Composición: Ramucirumab10mg/mL

Forma farmacéutica: Solucionpara infusiónintravenosa

Presentaciones:

Vial de 500 mg/50mL
 Vial de 100 mg/10mL

Indicaciones:

Cyramza En combinacióncon Paclitaxel está indicado parael tratamiento depacientes con Adenocarcinomagástricoavanzado o metastásico oconadenocarcinoma dela unión gástrico- esofágicaavanzado ometastásicocon progresión dela enfermedad, posteriora la quimioterapia con Fluoropirimidinao platino

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o algún componente de Cyramza

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición contra la Resolución No. 2016005073, mediante la cual se niega la evaluación farmacológica para el producto de la referencia, en el sentido de indicar:

- Que hubo una indebida motivación del acto adminstrativo por cuanto no son claras las razones y motivos de la negación, ni tampoco es claro como se realizao la valoración del expediente, cuando el solicitante hizo una solicitud por una indicación y la sala la estudia y se pronuncia por dos indicaciones.
- Que hubo violación del derecho de defensa por cunato la sala omitieron requerir a Eli Lilly Interamericana INC para que allegara la información necesaria que respaldara la evaluación farmacológica del producto.
- Que hubo violacion del principio de legalidad por cuanto el INVIMA debio establecer la forma correcta las normas que sustentan la negación, y no como ocurrio en el presente caso donde se hace referencia a conceptos no regulados por la Ley, y sobre los cuales la misma Comision no define.
- Que la decisión del INVIMA no hizo un analisis de fondo del producto por cuanto, se encuentra aprobado en todos los países de referencia a los que hace mención del Decreto 677.

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.

3.8.6. RASAPARK

Expediente : 20090203
Radicado : 2015027300 / 2015135675 / 2016045254
Fecha : 08/04/2016
Interesado : Novamed S.A
Fabricante : CI Farmacápsulas S.A.

Composición: Cada tableta contiene Rasagilina mesilato equivalente rasagilina 1 mg

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Tratamiento de la enfermedad idiopática de Parkinson (PD) en monoterapia (sin levodopa) o en terapia coadyuvante (con levodopa) en pacientes al final de las fluctuaciones de la dosis.

Contraindicaciones: En niños y adolescentes menores de 18 años no recomendado, ya que no se ha establecido la seguridad y la eficacia en esta población. Hipersensibilidad al principio activo o a algunos de los excipientes. Tratamiento concomitante con otros inhibidores de la monoamino-oxidasa (MAO) o petidina. Deben transcurrir al menos 14 días entre la interrupción de la administración de rasagilina y el inicio del tratamiento con inhibidores de la MAO o petidina. Rasagilina está contraindicada en pacientes con insuficiencia hepática grave.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición contra la Resolución No. 2016006382 del 25/02/2016, mediante la cual se niega los estudios farmacológicos para el producto de la referencia, en el sentido de indicar:

- Que mediante escrito No. 2015027300 del 6 de marzo, se solicito a la sala Especializada aprobación de estudios farmacocinéticos para el producto Rasapark.
- Que mediante numeral 3.2.3 del Acta No. 14 de 2015, la sala considero que se deben allegar estudios farmacocinéticos in-vivo comparativo con un producto de referencia.
- Con radicado No. 2015135675 del 14 de Octubre de 2015 se dio respuesta manifestando que no son necesarios los estudios solicitados allegando los respectivos sopertes y solicitando se conceda Bioexención.

- Que a través del concepto del numeral 3.2.8 del Acta 27 del 30 de noviembre de 2015 la sala negó el producto.

En este sentido se reitera que el mismo no es necesario para el producto presentado y solicitamos que la bioextención de los estudios de bioequivalencia es aplicable a este producto, así mismo se reitera que se debe aprobar los estudios de Biodisponibilidad teniendo en cuenta que estos fueron sometidos para estudios dentro de la vigencia del decreto 1400 de 2001 que solicita dicho estudios para medicamentos como antiparkinsonianos.

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.

3.8.2. DAUNOXOME®

Expediente : 20094954
 Radicado : 2015083427/2015127741
 Fecha : 19/04/2016
 Interesado : HB Human Bioscience S.A.S
 Fabricante : Gilead Sciences, Inc -Baxter Oncology GmbH

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición contra la resolución No. 2016010860 generada por concepto emitido mediante Acta No. 19 de 2015, numeral 3.1.1.3. , para continuar con la aprobación de declaración como nueva entidad química según lo establecido en el Decreto 2085 de 2002 al principio activo daunorubicina liposomal citrato.

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

3.9. MEDICAMENTOS VITALES NO DISPONIBLES

3.9.01. El 13 de Julio de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico de solicitud de importación correspondiente al radicado 2016092054 del 08 de julio de 2016 allegado por Strenuus Marketing S.A. Para el Producto Asparaginasa Pegilada 3750 UI. Un vial para paciente específico.

CONCEPTO. Revisada la información allegada se evidencia que se agotaron las alternativas disponibles en el mercado para la patología del paciente, presentó reacción alérgica al uso de la L Asparaginasa, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del producto solicitado en este caso particular. Se recomienda monitorización permanente durante el uso del producto solicitado y realizar el reporte de los eventos adversos a medicamentos en la plataforma de reporte en línea de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.02. El 26 de Julio de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la respuesta a requerimiento de solicitud de importación correspondiente al radicado 2016062178 del 22 de julio de 2016 allegado por Strenuus Marketing S.A Para el Producto Daunorrubicina Liposomal 2mg/mL solución inyectable

CONCEPTO. Una vez evaluada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento, adjuntando Historia clínica legible donde se encuentra que el paciente ha agotado las opciones disponibles y cursa con disfunción miocárdica, por lo tanto se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular. Se recomienda monitorización permanente durante uso del producto solicitado y realizar el reporte de los eventos adversos a medicamentos de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.03. El 25 de Julio de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico de solicitud de importación correspondiente a la respuesta al requerimiento del radicado 2016065310 del 22 de julio de 2016 allegado por BR Pharma International. Para el Producto Lomitapide 5 mg

CONCEPTO. Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento, ampliando la información del seguimiento al uso del Lomitapide x 10 mg, por lo tanto se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular. Se

recomienda monitorización permanente durante uso del producto solicitado y realizar el reporte de los eventos adversos a medicamentos de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.04. El 22 de julio de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016098031 del 21 de julio de 2016 allegado por Audifarma S.A. Para el producto Dimetilsulfoxido solución estéril 50%, 6 viales.

CONCEPTO. Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible e institucional, realizada por el médico tratante donde se describa:

Ampliación de Historia Clínica donde se describa la confirmación diagnóstica de la patología y reportes de métodos diagnósticos (Cistoscopia y/biopsia.)

Tratamientos recibidos, duración y resultados

Debe ampliar la información de la evidencia científica robusta disponible sobre la eficacia y la seguridad del medicamento solicitado en este caso particular.

3.9.05. El 22 de julio de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016098130 del 21 de julio de 2016 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A.S. Para el producto Cidofovir 375 mg/5 mL, 6 viales.

CONCEPTO. Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible e institucional, realizada por el médico tratante donde se describa:

1. Ampliación de historia clínica adjuntar evolución clínica y formula medica actualizada (adjuntaron soportes de año 2015)

2. El interesado debe ampliar la información de la evidencia científica robusta disponible que soporte la eficacia y la seguridad del medicamento Cidofovir solicitado en este caso particular para papilomatosis nasal

3.9.06. El 22 de Julio de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora

recurso de reposición al radicado 2016067523 del 20 de mayo de 2016 allegado por Audifarma S.A. Para el producto Inhibidor C1 Esterasa, 48 viales.

CONCEPTO. Revisada la información allegada con el recurso de reposición, se verifica que la aclaración muestra que el paciente ha accedido al medicamento y le ha sido útil. En virtud de lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado continuar con el uso del producto en este caso particular. Se recomienda monitorización permanente durante el uso del producto solicitado con indicadores clínicos y/o paraclínicos resultantes del uso del medicamento autorizado y realizar el reporte de los eventos adversos a medicamentos en la plataforma de reporte en línea de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.07. El 22 de julio de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta a requerimiento de solicitud de importación al radicado 2016097149 del 19 de julio de 2016 allegado por Boehringer Ingelheim S.A. Para el producto Nintedanib 150 mg capsula, 3 cajas por 70 capsulas; Nintedanib 100 mg capsula, 1 caja por 70 cápsulas.

CONCEPTO. Luego de revisada la documentación allegada se evidencia que el paciente cumple con los criterios para manejo de la FPI, con el medicamento solicitado que ha demostrado seguridad y eficacia en virtud de lo anterior, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso en este caso particular. Se requiere monitorización de los resultados con el uso de este medicamento y detección oportuna de los eventos adversos asociados. Se recomienda revisar la siguiente información www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.08. El 22 de julio de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta a requerimiento de solicitud de importación al radicado 2016097245 del 19 de julio de 2016 allegado por Audifarma S.A. Para el producto L-Asparaginasa 3750 UI, 1 vial.

CONCEPTO. Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar:

- **Allegar la información reportada al programa Nacional de Farmacovigilancia de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos frente a la información de la presentación de un evento adverso asociado al uso de un medicamento en este caso L-Asparaginasa. (Incluye tipo de reacción, análisis de causalidad)**

3.9.09. El 28 de Junio de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico de solicitud de importación correspondiente al radicado 2016084985 del 27 de junio de 2016 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A.S. Para el Producto Liotironina 50mcg tabletas (Liothyronine Sodium), fco por 100 tabletas, 3 frascos.

CONCEPTO. Una vez evaluada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento, adjuntando fórmula médica y adicionalmente actualizando Historia Clínica donde se verifica que la paciente ha tolerado y se ha beneficiado con el uso del producto autorizado, por lo tanto se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular. Se recomienda monitorización de los resultados con el uso de este medicamento y detección oportuna de los eventos adversos asociados. Se recuerda que de acuerdo a la Circular 600-1031-2016 desde 01/04/2016 se debe usar la plataforma de reporte en línea. Se recomienda revisar la siguiente información www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.10. El 21 de julio de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016096493 del 18 de julio de 2016 allegado por Audifarma S.A. Para el producto Asparaginasa Pegilada 3750 UI solución inyectable, 2 viales.

CONCEPTO. Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar:

- **Allegar la información reportada al programa Nacional de Farmacovigilancia de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías**

Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos frente a la información de la presentación de un evento adverso asociado al uso de un medicamento en este caso L-Asparaginasa. (Incluye tipo de reacción, análisis de causalidad)

3.9.11. El 21 de julio de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016097272 del 19 de julio de 2016 allegado por Recordati Rare Diseases Colombia S.A.S. Para el producto Clorhidrato de Cisteamina 0.55% colirio oftálmico, 20 frascos.

CONCEPTO. Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar

- Carta de solicitud precisando
 1. Cantidad solicitada (difiere la prescripción médica de los solicitados)
 2. Presentación comercial del medicamento (cajas por cuantas unidades..?)
- Copia de reporte de confirmación diagnóstica de Cistinosis (estudio genético descrito)
- Copia de valoración por oftalmología

3.9.12. El 19 de julio de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta a requerimiento de solicitud de importación al radicado 2016075461 del 7 de junio de 2016 allegado por Bristol-Myers Squibb de Colombia S.A. Para el producto Nivolumab 100 mg/10mL solución inyectable.

CONCEPTO. Revisada la información allegada, se evidencia buena tolerancia y adecuada respuesta en el tiempo del uso del producto solicitado, en virtud de lo anterior la sala especializada de medicamentos y productos biológicos de la comisión revisora considera que está suficientemente justificado continuar con el uso del producto en este caso particular. Adicionalmente se aclara que el Invima no autoriza rotulado de los medicamentos autorizados como vitales no disponibles, que incluya información de programas de uso compasivo. Se recomienda monitorización permanente durante el uso del producto solicitado y realizar el reporte de los eventos adversos a medicamentos en la plataforma de reporte en línea de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.13. El 28 de Junio de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición mediante Correspondencia, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016084442 del 23 de junio de 2016 allegado por Vitalchem Laboratories de Colombia S.A. Para el producto Ataluren Granulado para suspensión 125mg, 6 cajas por 30 sobres, 250 mg 24 cajas por 30 sobres.

CONCEPTO. Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento, ampliando la información de los resultados obtenidos con el uso del medicamento autorizado, por lo tanto se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular. Se recomienda monitorización permanente durante uso del producto solicitado y realizar el reporte de los eventos adversos a medicamentos en la plataforma de reporte en línea de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.14. El 21 de julio de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016096494 del 18 de julio de 2016 allegado por Audifarma S.A. Para el producto Asparaginasa Pegilada 3750 UI solución inyectable, 3 viales.

CONCEPTO. Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar:

- **Allegar la información reportada al programa Nacional de Farmacovigilancia de acuerdo con los lineamientos de:** www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos frente a la información de la presentación de un evento adverso asociado al uso de un medicamento en este caso L-Asparaginasa. (Incluye tipo de reacción, análisis de causalidad)

3.9.15. El 28 de Junio de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la respuesta a requerimiento de solicitud de importación correspondiente al radicado 2016069796 del 26 de mayo de 2016 allegado por Valentech Pharma Colombia SAS. Para el Producto Acido cólico 250 mg, 12 frascos por 30 cápsulas.

CONCEPTO. Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento, ampliando la información de la historia de uso del ácido cólico, diagnóstico y manejo previo , por lo tanto se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular. Se recomienda monitorización de la función hepática durante el uso del producto solicitado y realizar el reporte de los eventos adversos a medicamentos en la plataforma de reporte en línea de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.16. El 29 de Junio de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico de solicitud de importación correspondiente al radicado 2016085752 del 27 de junio de 2016 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A.S. Para el Producto Quinidina Sulfato de 200 mg, 6 frascos por 100 tabletas.

CONCEPTO. Revisada la información allegada, se evidencia buena tolerancia y adecuada respuesta con el uso del producto solicitado, en virtud de lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado continuar con el uso del producto en este caso particular. Se recomienda monitorización permanente durante uso del producto solicitado y realizar el reporte de eventos adversos a medicamentos de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.17. El 29 de Junio de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico de solicitud de importación correspondiente al radicado 2016085503 del 27 de junio de 2016 allegado por Vesalius Pharma. Para el Producto Anagrelide 0,5 mg. Cápsulas, 180 cápsulas.

CONCEPTO. Revisada la información allegada se evidencia que se agotaron las alternativas disponibles en el mercado para la patología del paciente, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del producto solicitado en este caso particular. Se requiere monitorización de los

resultados obtenidos con el uso de este medicamento y detección oportuna de los eventos adversos asociados. Se recomienda revisar la siguiente información www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.18. El 29 de Junio de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico de solicitud de importación correspondiente al radicado 2016047096 del 22 de abril de 2016 allegado por BR Pharma International. Para el Producto Lomitapide 5 mg, 3 frascos por 28 cápsulas.

CONCEPTO. Una vez evaluada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento, ampliando la información sobre la monitorización integral del tratamiento, la tolerancia al medicamento solicitado y los resultados obtenidos con el uso del Lomitapide por lo tanto se encuentra justificada la continuidad del medicamento en este caso en particular. Se recomienda monitorización de los resultados con el uso de este medicamento y detección oportuna de los eventos adversos asociados (ver alerta FDA). Se recuerda que de acuerdo a la Circular 600-1031-2016 desde 01/04/2016 se debe usar la plataforma de reporte en línea. Se recomienda revisar la siguiente información www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.19. El 21 de julio de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016096495 del 18 de julio de 2016 allegado por Audifarma S.A. Para el producto Asparaginasa Pegilada 3750 UI solución inyectable, 2 viales.

CONCEPTO. Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar:

- **Allegar la información reportada al programa Nacional de Farmacovigilancia de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos frente a la información de la presentación de un evento adverso asociado al uso de un medicamento en este caso L-Asparaginasa. (Incluye tipo de reacción, análisis de causalidad)**

3.9.20. El 29 de Junio de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016061728 del 10 de mayo de 2016 allegado por Alexion Pharma Colombia S.A.S. Para el producto Asfotasa Alfa 40 mg/mL. Solución inyectable varios pacientes.

CONCEPTO. Revisada la nueva información allegada con el recurso de reposición (soportes de solicitud de evaluación farmacológica para verificar seguridad y eficacia), la Sala Especializada de Medicamentos y productos biológicos de la Comisión Revisora del Invima, reitera el hecho de que el medicamento no se encuentra incluido en las normas farmacológicas, de tal forma que no cumple con el requisito del Decreto 481/2004 Artículo 3º para la determinación de medicamento vital no disponible “ (...) en todo caso los medicamentos vitales no disponibles que hagan parte del listado deberán estar incluidos en normas farmacológicas”. Como es de conocimiento del interesado, la inclusión en normas farmacológicas resulta de la aprobación de la evaluación farmacológica, que la Sala especializada realiza dentro de términos diferentes al del estudio, análisis, concepto, respuesta y publicación de las solicitudes de autorización de uso de medicamentos como vitales no disponibles, por lo tanto el Invima ha obrado dentro del debido proceso y ha sido consecuente con el cumplimiento de la norma establecida para el manejo de los medicamentos vitales no disponibles. Adicionalmente existe la modalidad de solicitud de medicamento vital no disponible para paciente específico, mediante el cual puede solicitarse autorización para importación del medicamento. Por todo lo anterior se ratifica la negación del uso para más de un paciente del medicamento solicitado como vital no disponible.

Se recuerda que en la presentación del Recurso reposición, el administrado no tiene otra oportunidad de allegar nueva documentación a la ya obrante en el expediente sobre los puntos aludidos en la resolución de negación y que de conformidad con lo establecido en el Numeral 1 del Artículo 87 del Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo, ha quedado culminado el procedimiento administrativo, motivo por el cual contra el presente acto administrativo no procede recurso alguno.

3.9.21. El 29 de Junio de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico de solicitud de importación correspondiente al radicado 2016085756 del 27 de junio de 2016 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A.S. Para el Producto Sofosbuvir 400 mg tabletas, 6 frascos por 28 tabletas.

CONCEPTO. Revisada la información allegada se evidencia que se agotaron las alternativas disponibles en el mercado para el manejo de la Hepatitis C genotipo 4 con cirrosis, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del producto solicitado en este caso particular. Se requiere monitorización de los resultados con el uso de este medicamento y detección oportuna de los eventos adversos asociados. Se recomienda revisar la siguiente información www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.22. El 29 de Junio de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico de solicitud de importación correspondiente al radicado 2016085502 del 27 de junio de 2016 allegado por Vesalius Pharma. Para el Producto Anagrelide 0,5 mg Cápsulas, 100 cápsulas.

CONCEPTO. Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible e institucional, realizada por el médico tratante donde se justifique la razón para continuar con el medicamento ante persistencia de plaquetas mayores de 1000000 con dosis plenas de Anagrelide y manejo desde hace un año

3.9.23. El 30 de Junio de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la respuesta a requerimiento de solicitud de importación correspondiente al radicado 2016063492 del 31 de mayo de 2016 allegado por Strenuus Marketing S.A. Para el Producto Tolvaptan 15 mg. Tabletas, 18 cajas por 10 tabletas.

CONCEPTO. Una vez evaluada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento, ampliando la información de los criterios diagnósticos, se estableció número y tamaño de quistes para el seguimiento a la evolución de los quistes renales (disminución del tamaño) y se amplió la información de los antecedentes familiares, por lo tanto se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular. Se recomienda monitorización de los resultados con el uso de este medicamento y detección oportuna de los eventos adversos asociados. Se recuerda que de acuerdo a la Circular 600-1031-2016 desde 01/04/2016 se debe usar la plataforma

de reporte en línea. Se recomienda revisar la siguiente información www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.24. El 30 de Junio de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la respuesta a requerimiento de solicitud de importación correspondiente al radicado 2016069062 del 07 de junio de 2016 allegado por Strenuus Marketing S.A. Para el Producto Tolvaptan 15 mg. Tabletas, 18 cajas por 10 tabletas.

CONCEPTO. Una vez evaluada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento, ampliando la información de los criterios diagnósticos, se estableció número de quistes para el seguimiento a la evolución de los quistes renales (disminución del tamaño) y se amplió la información de los antecedentes, por lo tanto se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular. Se recomienda monitorización de los resultados con el uso de este medicamento y detección oportuna de los eventos adversos asociados (ver alerta FDA). Se recuerda que de acuerdo a la Circular 600-1031-2016 desde 01/04/2016 se debe usar la plataforma de reporte en línea. Se recomienda revisar la siguiente información www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.25. El 21 de julio de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016096492 del 18 de julio de 2016 allegado por Audifarma S.A. Para el producto Asparaginasa Pegilada 3750 UI solución inyectable, 1 vial.

CONCEPTO. Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar:

1. Historia clínica legible e institucional, realizada por el médico tratante donde se describa evolución actual del paciente ya que no adjuntaron soportes.
2. Allegar la información reportada al programa Nacional de Farmacovigilancia de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos frente a la información de la presentación de

un evento adverso asociado al uso de un medicamento en este caso L-Asparaginasa. (Incluye tipo de reacción, análisis de causalidad)

3.9.26. El 30 de Junio de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016044529 del 03 de junio de 2016 allegado por Strenuus Marketing S.A. Para el producto Sofosbuvir 400 mg tabletas, 6 frascos por 28 tabletas.

CONCEPTO. Revisada la documentación allegada, con el recurso de reposición, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora ratifica el concepto de negación ya que no encuentra justificado el uso del medicamento solicitado, frente a que no han justificado el no uso de las alternativas disponibles en el mercado, que también se encuentran incluidas en las recomendaciones de la Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas (AASLD) para el manejo de Hepatitis C genotipo 1 B que adjuntaron como soporte del recurso de reposición.

3.9.27. El 30 de Junio de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico de solicitud de importación correspondiente al radicado 2016086537 del 28 de junio de 2016 allegado por Audifarma S.A.S. Para el Producto Pembrolizumab 50 mg. Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable, 24 viales.

CONCEPTO. Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible e institucional, realizada por el médico tratante donde se describan los criterios para descartar uso de otras alternativas terapéuticas (VEMURAFENIB, IRINOTECAN)

3.9.28. El 30 de Junio de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico de solicitud de importación correspondiente al radicado 2016087402 del 29 de junio de 2016 allegado por Nutrisav S.A.S. Para el Producto Vincristina Liposomal 5mg/31 mL, solución inyectable, 4 kits.

CONCEPTO. Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora evidencia tolerancia al medicamento por lo tanto considera que se encuentra justificado la continuidad del uso del medicamento en este caso en particular. Se recomienda monitorización permanente durante el uso del producto solicitado y realizar el

reporte sospecha de los eventos adversos asociados a medicamentos en la plataforma de reporte en línea de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.29. El 30 de Junio de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico de solicitud de importación correspondiente al radicado 2016086541 del 28 de junio de 2016 allegado por Audifarma S.A. Para el Producto Levotiroxina Sódica 500mg polvo liofilizado, 24 viales.

CONCEPTO. Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que se encuentra justificada la continuidad del producto en éste caso particular. Se recomienda monitorización permanente durante uso del producto solicitado y realizar el reporte de los eventos adversos a medicamentos en la plataforma de reporte en línea de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.30. El 30 de Junio de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico de solicitud de importación correspondiente al radicado 2016059898 del 31 de mayo de 2016 allegado por Strenuus Marketing S.A. Para el Producto Tolvaptan 15mg tabletas, 180 tabletas.

CONCEPTO. Una vez evaluada la nueva documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado amplió la información en forma satisfactoria, y adjunto prescripción médica con identificación del paciente, duración, forma Farmaceutica y pauta de administración, por lo tanto se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular. Para solicitudes de continuidad se debe ser específico en la información que permite evidenciar los beneficios obtenidos con el uso del medicamento. Se recomienda monitorización y reportar al INVIMA, los eventos adversos relacionados con el uso del medicamento solicitado, teniendo en cuenta que mediante la Circular 600-1031-2016 del mes de febrero de 2016 la Dirección de Medicamentos establece que los reportes de Eventos adversos en Farmacovigilancia a partir del 01/04/2016 deben ser reportados a través de la plataforma de “reporte en línea”. Los interesados deben allegar el número consecutivo que en forma automática otorga el aplicativo cuando han realizado el reporte de las RAM.

<https://www.invima.gov.co/farmacovigilancia-invima/191-farmacovigilancia/farmacovigilancia/3608-reporte-de-eventos-adversos-a-medicamentos.html>

3.9.31. El 01 de Julio de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la respuesta a requerimiento Urgencia Clínica de solicitud de importación correspondiente al radicado 2016080228 del 15 de junio de 2016 allegado por Human BioScience S.A.S. Para el Producto L-Asparaginasa Pegilada 3750UI/5mL, 6 viales.

CONCEPTO. Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento, allegando el análisis de la RAM presentada con la L Asparaginasa y corrigiendo la carta de solicitud, por lo tanto se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular. Se recomienda monitorización permanente durante uso del producto solicitado y realizar el reporte de los eventos adversos a medicamentos en la plataforma de reporte en línea de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.32. El 05 de Julio de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la respuesta a requerimiento Urgencia Clínica de solicitud de importación correspondiente al radicado 2016054981 del 18 de mayo de 2016 allegado por Global Market Alliance S.A.S. Para el Producto Pirfenidona 200 mg tabletas, 16 blíster cada uno por 10 tabletas.

CONCEPTO. Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado no dio respuesta satisfactoria al requerimiento, ya que no allegaron la información requerida sobre la valoración multidisciplinaria que incluya radiología, neumología y patología por lo tanto no se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular. Nota en el acta 03 del 2016 se precisa que la presentación de 267 mg de Pirfenidona está soportada por estudios que demostraron eficacia y seguridad. No han aportado evidencia científica sobre la necesidad de la presentación de 200 mg

3.9.33. El 05 de Julio de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir

concepto técnico de solicitud de importación correspondiente al radicado 2016088374 del 30 de junio de 2016 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A.S. Para el Producto Nitisinone 5 mg cápsulas, 6 frascos por 60 cápsulas cada uno.

CONCEPTO. Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible e institucional, realizada por el médico tratante donde se describa la tolerabilidad y los beneficios clínicos y paraclínicos obtenidos con el uso del medicamento previamente autorizado, frente a la solicitud para continuidad en este caso particular. La prescripción médica debe precisar duración del tratamiento solicitado

3.9.34. El 06 de Julio de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico de solicitud de importación correspondiente al radicado 2016088641 del 01 de julio de 2016 allegado por Biospifar S.A. Para el Producto Anakinra 100 mg Solución inyectable, 90 jeringas.

CONCEPTO. Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe ampliar la información por médico especialista tratante:

- Cómo descartaron otras causas de hiperuricemia?
- Cómo han monitorizado la adherencia del paciente al manejo integral de la hiperuricemia? (Dieta, medicamentos?)
- Disponen de evidencia científica adicional y robusta sobre uso de anakinra en esta patología?
- Cómo tienen previsto el monitoreo? (Riesgo de trombocitopenia?)
- Adjuntar el análisis riesgos beneficios informados al paciente

3.9.35. El 06 de Julio de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico de solicitud de importación correspondiente al radicado 2016088778 del 01 de julio de 2016 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A.S. Para el Producto Cromoglicato de sodio 100mg cápsulas, 36 cajas por 20 cápsulas.

CONCEPTO. Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica ampliada legible e institucional, realizada por el médico tratante donde se describa:

1. Inicio, evolución y seguimiento de su patología.

del producto solicitado, adherencia al manejo integral (Nutricional, Actividad física, medicamentos), y realizar el reporte de los eventos adversos a medicamentos en la plataforma de reporte en línea de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos.

3.9.38. El 06 de Julio de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico de solicitud de importación correspondiente al radicado 2016088889 del 01 de julio de 2016 allegado por Audifarma S.A.S. Para el Producto Rufinamida 400 mg tabletas, 21 frascos por 60 tabletas.

CONCEPTO. Una vez evaluada la información allegada se evidencia adecuada respuesta al tratamiento y que se agotaron las alternativas disponibles, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos considera que se encuentra justificada la continuidad del uso del producto solicitado. Se recomienda monitorización permanente durante el uso del producto solicitado y realizar el reporte de los eventos adversos a medicamentos en la plataforma de reporte en línea de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.39. El 06 de Julio de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la respuesta a requerimiento de solicitud de importación correspondiente al radicado 2016062465 del 12 de mayo de 2016 allegado por Vitalchem Laboratories de Colombia S.A Para el Producto Ponatinib 45 mg tableta, 6 cajas por 30 tabletas cada una para paciente específico.

CONCEPTO. Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento, ampliando la información de la línea base de la función hepática, renal, cardiovascular, renal y oftalmológica, con plan de gestión de riesgos y el consentimiento informado de la paciente, por lo tanto la Sala encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular. Se recomienda monitorización de los resultados con el uso de este medicamento y detección oportuna de los eventos adversos asociados. Para solicitar la continuidad se requiere adjuntar la evidencia de que se encuentra inscrita para trasplante medula ósea. Se recuerda que de acuerdo a la Circular 600-1031-2016 desde 01/04/2016 se debe usar la plataforma de reporte

en línea: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.40. El 07 de Julio de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la respuesta a requerimiento Urgencia Clínica de solicitud de importación correspondiente al radicado 2016089921 del 05 de julio de 2016 allegado por Human BioScience S.A.S. Para el Producto Daunorrubicina Liposomal 2mg/mL solución inyectable 16 viales.

CONCEPTO. Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible e institucional, realizada por el médico tratante donde se describa:

1. Se describa los criterios clínicos y evidencia científica para el no uso de otras opciones terapéuticas como la Vinblastina medicamento con indicación para el sarcoma de Kaposi
2. Ampliar información de estado de la función cardiovascular
3. Copia de reporte anatomopatología, paraclínicos de seguimiento y descripción de los hallazgos mediante los cuales se identifica que hay recidiva del cuadro clínico.

3.9.41. El 07 de Julio de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico de solicitud de importación correspondiente al radicado 2016089723 del 05 de julio de 2016 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A.S. Para el Producto Sofosbuvir 400mg tabletas, 3 frascos por 28 tabletas cada uno.

CONCEPTO. Revisada la información allegada se evidencia que se agotaron las alternativas disponibles en el mercado para el manejo de la Hepatitis C genotipo 1 A con cirrosis, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del producto solicitado en este caso particular. Se requiere monitorización de los resultados con el uso de este medicamento y detección oportuna de los eventos adversos asociados. Se recomienda revisar la siguiente información www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.42. El 07 de Julio de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la respuesta a requerimiento Urgencia Clínica de solicitud de importación correspondiente al radicado 2016089925 del 05 de julio de 2016 allegado por Human BioScience S.A.S. Para el Producto Asparaginasa Pegilada 3750 UI Solución Inyectable, 2 viales.

CONCEPTO. Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora evidencia el uso de las alternativas disponibles en el país, (RAM presentada con la L Asparaginasa y reportada al programa Nacional de Farmacovigilancia), por lo tanto se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular. Se recomienda monitorización permanente durante uso del producto solicitado y realizar el reporte de los eventos adversos a medicamentos en la plataforma de reporte en línea de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.43. El 08 de Julio de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico de solicitud de importación correspondiente al radicado 2016090370 del 06 de julio de 2016 allegado por Strenuus Marketing S.A. Para el Producto Sofosbuvir 400mg tabletas, 168 tabletas.

CONCEPTO. Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible e institucional, realizada por el médico tratante donde se amplíe la siguiente información

Aportar la evidencia científica robusta que justifique el no uso de las alternativas disponibles en el mercado, que también se encuentran incluidas en las recomendaciones de la Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas (AASLD) para el manejo de Hepatitis C genotipo 1 B

3.9.44. El 08 de Julio de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico de solicitud de importación correspondiente al radicado 2016090377 del 06 de julio de 2016 allegado por Strenuus Marketing S.A. Para el Producto Tolvaptan 15 mg Tabletetas, 180 comprimidos.

CONCEPTO. Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible e institucional, realizada por el médico tratante donde se precise y adjunte:

1_ Criterios mediante los cuales se realizó el diagnóstico de Poliquistosis renal autosómica del adulto y descartaron los diagnósticos diferenciales, (Enfermedad quística adquirida, Quistes simples, Esclerosis tuberosa, Síndrome de Von Hippel – Lindau, Enfermedad por mutaciones en el gen HNF1B, Enfermedad Medular quística, Síndrome orofaciocdigital, Espongiosis renal?).

2_ Plan de monitorización de los resultados del uso del medicamento solicitado

3_ Adjuntar copia de reporte estudios de imagenología que describan número y tamaño de quistes por cada riñón

3.9.45. El 08 de Julio de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico de solicitud de importación correspondiente al radicado 2016090367 del 07 de julio de 2016 allegado por Strenuus Marketing S.A. Para el Producto Asparaginasa Pegilada 3750 UI. Un vial para paciente específico.

CONCEPTO. Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar:

- Historia clínica legible e institucional, realizada por el médico tratante con fecha (Resolución 1995/99)
- Prescripción con fecha (Decreto 2200/2005)
- Documento de identidad completo
- Copia de reporte al programa nacional de Farmacovigilancia (Resolución 1403/2007. Cuentan con la plataforma de reporte en línea de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos)

3.9.46. El 08 de Julio de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico de solicitud de importación correspondiente al radicado 2016090376 del 06 de julio de 2016 allegado por Strenuus Marketing S.A. Para el Producto Tolvaptan 15 mg tabletas, 360 comprimidos.

CONCEPTO. Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el

interesado debe allegar historia clínica legible e institucional, realizada por el médico tratante donde se precise y adjunte:

1_ Criterios mediante los cuales se realizó el diagnóstico de Poliquistosis renal autosómica del adulto y descartaron los diagnósticos diferenciales, (Enfermedad quística adquirida, Quistes simples, Esclerosis tuberosa, Síndrome de Von Hippel –Lindau, Enfermedad por mutaciones en el gen HNF1B, Enfermedad Medular quística, Síndrome orofaciocdigital, Espongiosis renal?).

2_ Plan de monitorización de los resultados del uso del medicamento solicitado

3_ Adjuntar copia de estudio imagenología que describa número y tamaño de quistes por cada riñón

4_ Precisar fecha de la prescripción y ampliar antecedentes familiares relacionados con la poliquistosis renal.

3.9.47. El 08 de Julio de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico de solicitud de importación correspondiente al radicado 2016090369 del 06 de julio de 2016 allegado por Strenuus Marketing S.A. Para el Producto Romidepsina 10 mg, 54 viales.

CONCEPTO. Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible e institucional, realizada por el médico tratante donde se describa:

- Evidencia científica robusta para no usar el Vorinostat (Inhibidor de la histona deacetilasa) con indicación aprobada para manifestaciones cutáneas en pacientes con linfoma cutáneo de células T que tienen una enfermedad progresiva persistente o recurrente en terapias o después de 2 terapias sistémicas
- Reporte de resultados de los estudios clínicos fase II que muestren seguridad y eficacia con el uso del Romidepsin en pacientes con Linfoma de células T periférico en recaída y refractario (sobrevida global, tiempo de progresión libre de enfermedad, calidad de vida, análisis de eventos adversos serios como la toxicidad cardíaca)
- Reporte de resultados de los estudios clínicos fase III que muestren seguridad y eficacia con el uso del Romidepsin en pacientes con Linfoma de células T periférico en recaída y refractario
- Aclarar cantidad solicitada del medicamento (adjuntan tres veces misma fórmula)

3.9.48. El 08 de Julio de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir

concepto técnico frente a la respuesta a requerimiento de solicitud de importación correspondiente al radicado 2016060593 del 02 de junio de 2016 allegado por Global Market Alliance S.A.S. Para el Producto Pirfenidona tabletas 200 mg., 1000 tabletas.

CONCEPTO. Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento, ampliando la información mediante la cual se descartaron otras causas de fibrosis pulmonar, por lo tanto se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular. Se recomienda para la continuidad allegar la evidencia de los resultados obtenidos con el uso del medicamento solicitado (pruebas de función pulmonar) además los resultados de la monitorización de la función hepática y renal durante uso del producto solicitado. Se recuerda realizar el reporte de los eventos adversos a medicamentos en la plataforma de reporte en línea de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.49. El 08 de Julio de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la respuesta a requerimiento de solicitud de importación correspondiente al radicado 2016065757 del 25 de mayo de 2016 allegado por Tecnofarma S.A. Para el Producto Pomalidomida 4mg cápsulas, 2 cajas por 21 cápsulas cada una.

CONCEPTO. Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento, ampliando la información del análisis de los paraclínicos de control donde muestran disminución de los indicadores paraclínicos de seguimiento en el tratamiento del Mieloma Múltiple, por lo tanto se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular. Se recomienda monitorización permanente durante uso del producto solicitado y realizar el reporte de los eventos adversos a medicamentos en la plataforma de reporte en línea de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.50. El 08 de Julio de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la respuesta a requerimiento de solicitud de importación

correspondiente al radicado 2016078497 del 13 de junio de 2016 allegado por Human BioScience S.A.S. Para el Producto Daunorrubicina Liposomal 2mg/mL solución inyectable, 16 viales.

CONCEPTO. Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento, ampliando la información de dosis acumulada de antraciclinas, estado actual cardiovascular y balance riesgo/beneficio que soporta el uso de la Daunorrubicina Liposomal, por lo tanto se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular. Se recomienda monitorización permanente durante uso del producto solicitado y realizar el reporte de los eventos adversos a medicamentos en la plataforma de reporte en línea de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.51. El 30 de Junio de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico de solicitud de importación correspondiente al radicado 2016087617 del 29 de junio de 2016 allegado por Sanofi-Genzyme. Para el Producto Vandetanib 100 mg. Tabletas, 1110 Tabletas.

CONCEPTO. Revisada la información allegada se evidencia que no se disponen de alternativas terapéuticas en el mercado para la patología del paciente, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del producto solicitado en este caso particular por una duración inicial de tres meses, deben allegar mediciones objetivas que permitan verificar resultados obtenidos con el uso del medicamento. Se recomienda monitorización permanente durante uso del producto solicitado y realizar el reporte de los eventos adversos a medicamentos en la plataforma de reporte en línea de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.52. El 08 de Julio de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico de solicitud de importación correspondiente al radicado 2016090564 del 07 de julio de 2016 allegado por Recordati Rare Diseases Colombia S.A.S. Para el Producto Clorhidrato de Cisteamina 0,5% colirio oftálmico.

CONCEPTO. Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar

- Carta de solicitud precisando

1. Cantidad solicitada (difiere la prescripción médica de los solicitados)

2. Presentación comercial del medicamento

- Copia de reporte de confirmación diagnóstica de Cistinosis compromiso oftálmico

- Evidencia científica de la eficacia y seguridad del medicamento solicitado para el manejo de la patología del paciente

3.9.53. El 08 de Julio de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico de solicitud de importación correspondiente al radicado 2016090381 del 06 de julio de 2016 allegado por Strenuus Marketing S.A. Para el Producto Tolvaptan 15 mg tabletas, 360 tabletas.

CONCEPTO. Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible e institucional, realizada por el médico tratante donde se precise y adjunte:

- 1_Criterios mediante los cuales se realizó el diagnóstico de Poliquistosis renal autosómica del adulto y descartaron los diagnósticos diferenciales, (Enfermedad quística adquirida, Quistes simples, Esclerosis tuberosa, Síndrome de Von Hippel –Lindau, Enfermedad por mutaciones en el gen HNF1B, Enfermedad Medular quística, Síndrome orofaciodigital, Espongiosis renal?).

- 2_Plan de monitorización de los resultados del uso del medicamento solicitado y plan de gestión de riesgos (alerta FDA)

- 3_Adjuntar copia de estudio imagenología que describa número y tamaño de quistes por cada riñón

- 4_Ampliar información de los antecedentes familiares relacionados con la poliquistosis renal.

- 5_Adjuntar reporte de paraclínicos actualizados (Función renal y hepática)

3.9.54. El 08 de Julio de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico de solicitud de importación correspondiente al radicado 2016090379 del 06 de julio de 2016 allegado por Strenuus Marketing S.A. Para el Producto Tolvaptan 15 mg tabletas, 360 tabletas.

CONCEPTO. Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible e institucional, realizada por el médico tratante donde se precise y adjunte:

- 1_ Criterios mediante los cuales se realizó el diagnóstico de Poliquistosis renal autosómica del adulto y descartaron los diagnósticos diferenciales, (Enfermedad quística adquirida, Quistes simples, Esclerosis tuberosa, Síndrome de Von Hippel –Lindau, Enfermedad por mutaciones en el gen HNF1B, Enfermedad Medular quística, Síndrome orofaciodigital, Espongiosis renal?).
- 2_ Plan de monitorización de los resultados del uso del medicamento solicitado y plan de gestión de riesgos (alerta FDA)
- 3_ Adjuntar copia de estudio imagenología que describa número y tamaño de quistes por cada riñón
- 4_ Ampliar información de los antecedentes familiares relacionados con la poliquistosis renal.
- 5_ Adjuntar reporte de paraclínicos actualizados (Función renal y hepática)

3.9.55. El 08 de Julio de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico de solicitud de importación correspondiente al radicado 2016090378 del 06 de julio de 2016 allegado por Strenuus Marketing S.A. Para el Producto Tolvaptan 15 mg tabletas, 360 tabletas.

CONCEPTO. Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible e institucional, realizada por el médico tratante donde se precise y adjunte:

- 1_ Criterios mediante los cuales se realizó el diagnóstico de Poliquistosis renal autosómica del adulto y descartaron los diagnósticos diferenciales, (Enfermedad quística adquirida, Quistes simples, Esclerosis tuberosa, Síndrome de Von Hippel –Lindau, Enfermedad por mutaciones en el gen HNF1B, Enfermedad Medular quística, Síndrome orofaciodigital, Espongiosis renal?).
- 2_ Plan de monitorización de los resultados del uso del medicamento solicitado y plan de gestión de riesgos (alerta FDA)
- 3_ Adjuntar copia de estudio imagenología que describa número y tamaño de quistes por cada riñón
- 4_ Ampliar información de los antecedentes familiares relacionados con la poliquistosis renal.
- 5_ Adjuntar reporte de paraclínicos actualizados (Función renal y hepática)

3.9.56. El 08 de Julio de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico de solicitud de importación correspondiente al radicado 2016090371 del 06 de julio de 2016 allegado por Strenuus Marketing S.A. Para el Producto Tolvaptan 15 mg tabletas, 180 tabletas.

CONCEPTO. Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible e institucional, realizada por el médico tratante donde se precise y adjunte:

- 1_ Criterios mediante los cuales se realizó el diagnóstico de Poliquistosis renal autosómica del adulto y descartaron los diagnósticos diferenciales, (Enfermedad quística adquirida, Quistes simples, Esclerosis tuberosa, Síndrome de Von Hippel –Lindau, Enfermedad por mutaciones en el gen HNF1B, Enfermedad Medular quística, Síndrome orofaciodigital, Espongiosis renal?).
- 2_ Plan de monitorización de los resultados del uso del medicamento solicitado y plan de gestión de riesgos (alerta FDA)
- 3_ Adjuntar copia de estudio imagenología que describa número y tamaño de quistes por cada riñón
- 4_ Ampliar información de los antecedentes familiares relacionados con la poliquistosis renal.
- 5_ Adjuntar reporte de paraclínicos actualizados de la Función hepática

3.9.57. El 08 de Julio de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la respuesta a requerimiento Urgencia Clínica de solicitud de importación correspondiente al radicado 2016090626 del 06 de julio de 2016 allegado por Boehringer Ingelheim S.A. Para el Producto Nintedanib cápsulas 150 mg, 3 cajas por 70 cápsulas cada una.

CONCEPTO. Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible e institucional, realizada por el médico tratante donde se precise:

- Describir los mecanismos objetivos mediante los cuales se verificaran los resultados obtenidos con el uso del medicamento
- Precisar uso del medicamento autorizado en concentración de 100 mg (para el caso de intolerancia) ya que lo vuelven a solicitar sin haberse utilizado. (no procede acumulación de stock)
- Adjuntar último control de transaminasas y creatinina

3.9.58. El 11 de Julio de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la respuesta a requerimiento de solicitud de importación correspondiente al radicado 2016085276 del 27 de junio de 2016 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A.S. Para el Producto Histidinato de Cobre 1000mcg solución inyectable, 901 ampollas.

CONCEPTO. Revisada la información allegada se evidencia que se trata de menor de edad a quien han administrado el medicamento solicitado, a quien el grupo de médicos especialistas tratantes ha analizado el riesgo beneficio del uso de histidinato de cobre para el manejo de su patología. Además se ha verificado que se agotaron las alternativas disponibles de consecución en Colombia del magistral Histidinato de cobre en el mercado. Por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera autorizar el medicamento por tres meses, con la presentación del estudio descrito en los soportes clínicos presentados (mlpa-kit;salsa mlpa P104 menkes ATP7A, ante ATP7A normal), resultados de estudio genético en familia, reporte de imagenología y copia de los indicadores clínicos y paraclínicos de los resultados obtenidos con el uso de este producto. Se recomienda monitorización permanente durante el uso del producto solicitado y realizar el reporte de los eventos adversos a medicamentos en la plataforma de reporte en línea de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos.

3.9.59. El 11 de Julio de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición contra la Negación No. 2016022354, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016076142 del 09 de junio de 2016 allegado por Bristol-Myers Squibb de Colombia S.A. Para el producto

CONCEPTO. Luego de revisada la documentación allegada, se evidencia que en este caso no se han utilizado las alternativas disponibles en el país para manejo de pacientes con melanoma metastásico, luego no cumple con los criterios para ser considerado el mecanismo de Vital no disponible (Decreto 481/2004). Por lo anterior, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora ratifica que no se aprueba el uso del medicamento solicitado en este caso particular. Adicionalmente se aclara que el Invima no autoriza rotulado que incluya información de programas de uso compasivo y se recuerda que de conformidad con lo establecido en el Numeral 1 del Artículo 87 del Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo, ha quedado

culminado el procedimiento administrativo, motivo por el cual contra el presente acto administrativo no procede recurso alguno

3.9.60. El 11 de Julio de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la respuesta a requerimiento Urgencia Clínica de solicitud de importación correspondiente al radicado 2016081573 del 17 de junio de 2016 allegado por Human BioScience S.A.S. Para el Producto Asparaginasa Pegilada 3750uUI 8 viales.

CONCEPTO. La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos una vez revisa los soportes allegados, considera que no se ha demostrado que la paciente haya presentado una reacción alérgica al uso de la L Asparaginasa. La Guía de Práctica Clínica para la detección oportuna, diagnóstico y seguimiento de leucemia linfocítica aguda y leucemia mieloide aguda en niños, niñas y adolescentes Centro Nacional de Investigación en Evidencia y Tecnologías en Salud CINETS Para uso de profesionales de salud. 2013 - Guía No. 9 establece que el uso de la Asparaginasa Erwiniana y Pegilada se recomienda en los casos de alergia a la E Coli página 104 capítulo Efectividad de L-Asparaginasa. Sobre la reacción de aparición de dolor en sitio de aplicación: Los eventos adversos como el dolor en sitio de venopunción tienen diferentes factores que pueden ser intervenibles. Evento adverso prevenible: Resultado no deseado, no intencional, que se habría evitado mediante el cumplimiento de los estándares del cuidado asistencial disponibles en un momento determinado. <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/D E/CA/Guia-buenas-practicas-seguridad-paciente.pdf> “La ocurrencia de eventos adversos durante la administración de quimioterapia antineoplásica aplicada por vía sistémica, es la sumatoria de múltiples factores existentes en el proceso desde su prescripción, preparación y administración del citostático” <http://acofaen.org.co/wp-content/uploads/2014/06/Boletin-No.-22-.pdf>. Por lo anterior no se recomienda el uso del medicamento solicitado en este caso en particular. Se sugiere revisar la tasa de infecciones por el comité de infecciones intrahospitalario donde participe el comité de farmacia y Terapéutica (Decreto 2200/2005)

3.9.61. El 30 de Junio de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la respuesta a requerimiento de solicitud de importación correspondiente al radicado 2016067303 del 20 de mayo de 2016 allegado por BR Pharma International. Para el Producto Lomitapide 5 mg, 3 frascos por 28 cápsulas.

CONCEPTO. Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado no dio respuesta satisfactoria al requerimiento, ya que envían Historia clínica incompleta (1 folio de tres) donde no figura lo solicitado. Se recibieron los FOREAM se recuerda reportar por la plataforma de reporte en línea de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos. Por lo anterior no se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular

3.9.62. El 12 de julio de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016092060 del 8 de julio de 2016 allegado por Strenuus Marketing S.A para el producto Pirfenidona 267 mg, un frasco por doscientos cincuenta y dos cápsulas.

CONCEPTO. Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible e institucional, realizada por el médico tratante donde se describa:

1. Ampliación de historia clínica donde se demuestre que se han descartado otras enfermedades parenquimatosas difusas.
2. Criterios con los que frente a los antecedentes ambientales y ocupacionales mencionados en la evolución, se descartó que se trate de fibrosis por exposición
3. Resultados de las pruebas de función pulmonar recientes que incluyan CVF y DLCO y descripción del estado funcional del paciente.
4. En el caso de que las pruebas de función pulmonar no cumplan con los parámetros de CVF mayor del 50% y DLCO mayor de 35% se requiere que adjunten la evidencia científica que demuestre seguridad y eficacia de la pirfenidona en el tratamiento de pacientes con este compromiso pulmonar
5. Resultados de Tomografía Axial de Alta Resolución y/o Biopsia pulmonar (si procede) donde se demuestre el patrón NIU.

3.9.63. El 30 de Junio de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la respuesta a requerimiento de solicitud de importación correspondiente al radicado 2016059325 del 05 de mayo de 2016 allegado por Gestifarma. Para el Producto Pirfenidona 200 mg tableta, 810 tabletas.

CONCEPTO. Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que

el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento, ampliando la información con la que descartaron otras causas de neumonías intersticiales, ajustaron la prescripción de la inducción del tratamiento y establecieron línea base de estudios para el seguimiento del uso del medicamento, por lo tanto se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular. Se recomienda monitorización permanente durante uso del producto solicitado y realizar el reporte de los eventos adversos a medicamentos en la plataforma de reporte en línea de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.64. El 12 de julio de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016092049 del 8 de julio de 2016 allegado por Strenuus Marketing S.A para el producto Sofosbuvir 400 mg, tres frascos por veintiocho tabletas.

CONCEPTO. Luego de revisar la documentación allegada la Sala de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar actualización de la historia clínica y paraclínicos (aportaron resultados de hace 8 meses) e incluir la copia de los reportes de genotipificación y carga viral

3.9.65. El 12 de julio de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016092052 del 8 de julio de 2016 allegado por Strenuus Marketing S.A para el producto Ivacaftor 150 mg, cuatro frascos por 56 cápsulas para cada uno.

CONCEPTO. Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible e institucional, realizada por el médico especialista tratante donde se describa resumen de la evolución clínica, que describa los criterios clínicos, paraclínicos, genéticos con que se confirmó el diagnóstico, la clasificación o estado actual de la enfermedad, hallazgos del examen físico, ampliación de la información sobre antecedentes familiares, terapias utilizadas durante este tiempo y explicar si la paciente ha presentado algún tipo de complicación. Allegar reporte de la genotipificación y la evidencia científica robusta de la eficacia y seguridad del uso del medicamento solicitado en pacientes con diagnóstico de fibrosis quística.

3.9.66. El 12 de julio de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016092056 del 8 de julio de 2016 allegado por Strenuus Marketing S.A para el producto Sofosbuvir 400 mg, tres frascos por veintiocho tabletas.

CONCEPTO. Revisados los soportes allegados se evidencian inconsistencias en la información. No hay claridad en el genotipo del Virus de la hepatitis (describen dos resultados diferentes) y el documento de identidad es ilegible. Por lo anterior se requiere

Copia de reporte del genotipo

Copia del documento de identidad legible

3.9.67. El 12 de julio de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta a requerimiento de solicitud de importación al radicado 2016079084 del 14 de junio de 2016 allegado por Tecnofarma S.A para el producto Pomalidomida 4 mg capsulas, dos frascos por veintiún capsulas cada uno.

CONCEPTO. Revisada la información allegada, se evidencia buena tolerancia y adecuada respuesta con el uso del producto solicitado, en virtud de lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado continuar con el uso del producto en este caso particular. Se recomienda monitorización permanente durante uso del producto solicitado, presentación al Invima de las tendencias de los resultados obtenidos con el uso del medicamento y realizar el reporte de los eventos adversos a medicamentos en la plataforma de reporte en línea de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.68. El 12 de julio de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta a requerimiento de solicitud de importación al radicado 2016064573 del 16 de junio de 2016 allegado por Amgen Biotecnológica S.A.S. para el producto Blinatumomab 35 mcg polvo liofilizado, 28 viales.

CONCEPTO. Revisada la información allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que frente al balance riesgo beneficio realizado por el equipo de cuidado médico, se

considera aprobar el uso del medicamento solicitado. Para solicitudes de continuidad se requiere que el médico tratante informe sobre los resultados del plan de monitorización y vigilancia de los riesgos de la paciente, frente a los eventos adversos reportados en los ensayos clínicos del Blinatumomab que incluyen síndrome de liberación de citoquinas (CRS), alteraciones hematológicas, hepáticas, inmunológicas y toxicidad neurológica. Deben realizar el reporte de los eventos adversos a medicamentos en la plataforma de reporte en línea de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.69. El 13 de julio de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016092840 del 11 de julio de 2016 allegado por Bristol-Myers Squibb de Colombia S.A. para el producto Nivolumab 100, cinco cajas por cinco viales.

CONCEPTO. Revisada la información allegada se evidencia que se agotaron las alternativas disponibles en el mercado para la patología del paciente (adenocarcinoma de pulmón mal diferenciado sin mutaciones) lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del producto solicitado en este caso particular en calidad de medicamento vital no disponible. Se recomienda monitorización permanente con el plan propuesto de seguimiento durante uso del producto solicitado y realizar el reporte de los eventos adversos a medicamentos de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.70. El 14 de julio de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta a requerimiento de solicitud de importación al radicado 2016062281 del 11 de mayo de 2016 allegado por Audifarma S.A.S. para el producto Dapsona 50 mg tableta, tres cajas por treinta tabletas.

CONCEPTO. Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible e institucional, realizada por el médico tratante donde se amplíe la siguiente información:

- Evidencia científica robusta que soporte la eficacia y seguridad del uso de la Dapsona en manejo del acné Fulminans

- Reportar al programa Nacional de Farmacovigilancia la RAM descrita con el uso del medicamento isotretinoína de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos
- Explicar qué evidencia soporta que al agregar dapsona con el corticoide se ha producido mejoría Clínica o si la mejoría pudo ser solo por el corticoide
- Precisar cuál es la concentración solicitada (50 o 100 mg?) hay inconsistencias entre los soportes clínicos y la carta de solicitud

3.9.71. El 14 de julio de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta a requerimiento de solicitud de importación al radicado 2016075454 del 7 de junio de 2016 allegado por Bristol-Myers Squibb de Colombia S.A. para el producto Nivolumab 100 mg/10mL, 7 cajas por cinco viales

CONCEPTO. Una vez evaluada la documentación allegada, se evidencia que el interesado no dio respuesta satisfactoria al requerimiento al no enviar los resultados del uso del Vemurafenib en la paciente. (La Historia clínica allegada es de hace 4 meses donde se ordena el uso del Vemurafenib), por lo anterior, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos considera que no se encuentra justificado su uso.

3.9.72. El 14 de julio de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016093587 del 12 de julio de 2016 allegado por Human BioScience S.A.S. para el producto Asparaginasa Pegilada 3750 UI solución inyectable, 2 viales.

CONCEPTO. Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora evidencia el uso de las alternativas disponibles en el país, (RAM presentada con la L Asparaginasa y reportada al programa Nacional de Farmacovigilancia), por lo tanto se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular. Se recomienda monitorización permanente durante uso del producto solicitado y realizar el reporte de los eventos adversos a medicamentos en la plataforma de reporte en línea de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.73. El 14 de julio de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada

de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016093488 del 12 de julio de 2016 allegado por Vesalius Pharma S.A.S. para el producto Clofazimina 100 mg capsulas, 1 frasco por 100 cápsulas.

CONCEPTO. Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible e institucional, realizada por el médico especialista tratante y copia del acta del comité regional para casos especiales de tuberculosis, CERCET, donde se describan los antecedentes, el estado funcional del paciente, los hallazgos al examen físico, el análisis de los manejos que ha recibido el paciente, las conclusiones y clasificación de la resistencia a los medicamentos para manejo de la TBC

3.9.74. El 15 de julio de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016093961 del 13 de julio de 2016 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A.S. para el producto Demeclociclina 300mg tabletas, 1 frasco por 48 tabletas.

CONCEPTO. Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible e institucional, realizada por el médico especialista tratante donde se describa:

1. Examen clínico actual de la paciente, tolerancia al medicamento Demeclociclina
2. Allegar indicadores clínicos, paraclínicos que muestren los beneficios obtenidos con la terapia durante el tiempo de tratamiento autorizado.

3.9.75. El 15 de julio de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016094378 del 13 de julio de 2016 allegado por Janssen Cilag S.A para el producto Daratumumab solución para infusión, 12 ampollas.

CONCEPTO. Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible e institucional, realizada por el médico especialista tratante donde se describa:

Respuesta al medicamento Pomalidomida, que fue autorizado recientemente. (Describir si lo usaron o no o si hubo fallo terapéutico, efectos adversos y allegar el correspondiente reporte)

3.9.76. El 15 de julio de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta a requerimiento de solicitud de importación al radicado 2016053314 del 22 de abril de 2016 allegado por Audifarma S.A. para el producto Creatina Monohidrato líquido oral 1.5 mg, 1 frasco por 480 mL.

CONCEPTO. Una vez evaluada la documentación allegada, se evidencia que el interesado no dio respuesta satisfactoria al requerimiento ya que no describen los resultados obtenidos con el uso del medicamento Creatina que ha sido previamente autorizado. No aclaran el cambio de manejo, ya que habían solicitado para el paciente el medicamento atalurén (radicado 2016011134) Por lo anterior, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos considera que no se encuentra justificada la solicitud para el uso del medicamento creatina

3.9.77. El 15 de julio de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016093963 del 13 de julio de 2016 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A.S. para el producto Pegvisomant 15 mg/mL polvo liofilizado, 180 viales.

CONCEPTO. Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible e institucional, realizada por el médico tratante donde se describa:

Criterios clínicos para uso de presentación de 15 mg, frente a que en el listado de vitales está autorizado el uso de las presentaciones de 10 y de 20 mg/mL y que se evidencia una mejoría de más de 50% de los valores de del IGF1, con la concentración de 10mg/ml en un periodo de 6 meses autorizada por el Invima

3.9.78. El 15 de julio de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016094110 del 13 de julio de 2016 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A.S. para el producto Ubiquinol Liposomal concentrado 100mg/mL, 12 botellas, Levocarnitina 16mg/10mL, 90 botellas.

CONCEPTO. La Sala Especializada de Medicamentos y Productos biológicos de la Comisión Revisora realizó una evaluación de la seguridad y la eficacia del producto Coenzyma Q – Ubiquinol, para establecer si está suficientemente

justificado su uso, esta evaluación se basó en la revisión de información obtenida de estudios y guías disponibles en las bases de datos que soportan la medicina basada en la evidencia.

A continuación se resumen algunos de los hallazgos obtenidos en la búsqueda de evidencia para el producto de la referencia:

• **Tratamiento para desordenes mitocondriales (artículo de revisión Cochrane 2012):**

Se incluyeron estudios aleatorizados controlados, que incluían participantes de género femenino o masculino de cualquier edad con diagnóstico confirmado de enfermedad mitocondrial, las intervenciones incluían cualquier agente farmacológico, modificación dietaria, suplemento nutricional, terapia física u otro tratamiento. Los resultados primarios estaban orientados a evaluar fuerza muscular, resistencia, características clínicas neurológicas. Los resultados secundarios evaluados incluían calidad de vida, marcadores bioquímicos de la enfermedad y resultados negativos. Los autores revisaron 1335 resúmenes de los cuales 12 cumplían con los criterios establecidos. Como conclusión el autor refiere que no hay evidencia clara que soporte el uso de cualquier intervención en desordenes mitocondriales (1).

Antioxidantes y otros tratamientos farmacológicos para ataxia de Friedreich (revisión Cochrane 2012):

Se incluyeron estudios controlados aleatorizados (ECA) o cuasi-ECA de tratamientos farmacológicos en pacientes con diagnóstico confirmado de ataxia de Friedreich. El resultado primario fue el cambio en la escala para la ataxia (ICARS) luego de 12 meses. Los resultados secundarios incluían cambios en el ventrículo izquierdo medido por resonancia o ecocardiograma. Un estudio cumplió con los criterios de selección utilizando idebenona un análogo sintético de la coenzima Q 10. En cuanto al resultado primario cambio en la escala para la ataxia, no se encontraron diferencias significativas al comparar con placebo. Como conclusión el autor refiere que ningún estudio controlado aleatorizado utilizando idebenona o cualquier otro tratamiento farmacológico ha mostrado beneficios significativos en los síntomas neurológicos asociados a ataxia de Friedreich (2).

(1) 1Pfeffer G, Majamaa K, Turnbull DM, Thorburn D, Chinnery PF. Treatment for mitochondrial disorders. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 4. Art. No.: CD004426. DOI: 10.1002/14651858.CD004426.pub3.

2Kearney M, Orrell RW, Fahey M, Pandolfo M. Antioxidants and other pharmacological treatments for Friedreich ataxia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 4. Art. No.: CD007791. DOI:10.1002/14651858.CD007791.pub3.

• El síndrome de encefalopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios tipo ictus síndrome (MELAS) es uno de los trastornos mitocondriales de herencia materna más frecuentes. El síndrome MELAS es una enfermedad multiorgánica con amplias manifestaciones que incluyen episodios tipo ictus, demencia,

epilepsia, acidemia láctica, miopatía, dolores de cabeza recurrentes, deterioro de la audición, diabetes y la estatura baja. La mutación más común asociado con el síndrome de MELAS es la mutación m.3243A> G en el gen MT-TL1 que codifica el ARNt mitocondrial (Leu (UUR)). La mutación m.3243A> G en deterioro de traducción mitocondrial y la síntesis de proteínas incluyendo las subunidades de complejos de electrones mitocondrial cadena de transporte que conducen al deterioro de la producción de energía mitocondrial. La incapacidad de las mitocondrias disfuncionales para generar energía suficiente para satisfacer las necesidades de diversos órganos como resultado la disfunción de múltiples órganos observada en el síndrome de MELAS. La deficiencia de energía también puede estimular la proliferación mitocondrial en el músculo liso y las células endoteliales de pequeños vasos sanguíneos que conducen a la angiopatía y deterioro de la perfusión de la sangre en la microvasculatura de varios órganos. Estos eventos contribuirán a las complicaciones observadas en el síndrome MELAS, particularmente los episodios tipo ictus. Además, la deficiencia de óxido nítrico se produce en el síndrome MELAS y puede contribuir a sus complicaciones. No hay un enfoque de consenso específica para el tratamiento del síndrome MELAS. La administración es en gran medida sintomático y debe incluir un equipo multidisciplinario. Los estudios no cegados mostraron que el tratamiento con L-arginina mejora los síntomas de episodios tipo ictus y disminuye la frecuencia y severidad de estos episodios. Además, la carnitina y la coenzima Q10 se usan comúnmente en el síndrome MELAS sin eficacia probada. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26095523>

Por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible e institucional, realizada por el médico tratante donde se amplíe:

1. Historia clínica donde se documente los resultados de los estudios para descartar Enfermedad de Fabry.
2. Ampliación de información de antecedentes familiares.
3. Allegar reporte de confirmación genética, que tipo de mutación presenta el paciente
4. Ampliar la información de la evidencia científica disponible sobre la eficacia y la seguridad del medicamento solicitado en este caso particular.

3.9.79. El 18 de julio de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016094796 del 14 de julio de 2016 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A.S. Para el producto Sofosbuvir 400 mg tabletas, 3 frascos por 28 tabletas cada uno.

CONCEPTO. Una vez revisada la documentación allegada la Sala de Medicamentos y productos Biológicos de la Comisión Revisora requiere

ampliación de historia clínica institucional y legible del médico especialista tratante donde se describa:

1. Evolución médica y paraclínicos actualizados del paciente ya que los adjuntados corresponden a febrero de 2016.
2. Allegar reporte al programa Nacional de Farmacovigilancia relacionado con la presentación de evento adverso encefalopatía severa con Interferon terapia dual en la plataforma de reporte en línea de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos
3. Revisar la prescripción: Fórmula médica no coincide la cantidad con el tiempo solicitado de la terapia.

3.9.80. El 18 de julio de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016094851 del 14 de julio de 2016 allegado por Strenuus Marketing S.AS. Para el producto Tolvalpan 15 mg tabletas, 18 cajas por 10 tabletas cada una.

CONCEPTO. Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible e institucional, realizada por el médico tratante donde se precise y adjunte:

- 1_ Criterios mediante los cuales se realizó el diagnóstico de Poliquistosis renal autosómica del adulto y descartaron los diagnósticos diferenciales, (Enfermedad quística adquirida, Quistes simples, Esclerosis tuberosa, Síndrome de Von Hippel –Lindau, Enfermedad por mutaciones en el gen HNF1B, Enfermedad Medular quística, Síndrome orofaciodigital, Espongiosis renal?).
- 2_ Plan de monitorización de los resultados del uso del medicamento solicitado y plan de gestión de riesgos (alerta FDA)
- 3_ Adjuntar copia de estudio imagenología que describa número y tamaño de quistes por cada riñón
- 4_ Ampliar información de los antecedentes familiares relacionados con la poliquistosis renal.
- 5_ La prescripción médica debe sujetarse a lo estipulado en Decreto 2200/2005 el formato enviado no describe forma farmacéutica
- 6_ Historia clínica actualizada donde figure el estado físico de la paciente
- 7_ Allegar paraclínicos de pruebas de función hepática, bilirrubinas perfil lipídico, sodio, glicemia, como parte de la evaluación preliminar antes de iniciar este tipo de tratamiento.
- 8_ Evidencia de la información dada a la paciente de los beneficios esperados, los potenciales riesgos de presentar RAM serias y no serias con el uso del medicamento

3.9.81. El 18 de julio de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016094853 del 14 de julio de 2016 allegado por Strenuus Marketing S.A.S. Para el producto Tolvalpan 15 mg tabletas, 36 cajas por 10 tabletas cada una.

CONCEPTO. Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible e institucional, realizada por el médico tratante donde se precise y adjunte:

1_Criterios mediante los cuales se realizó el diagnóstico de Poliquistosis renal autosómica del adulto y descartaron los diagnósticos diferenciales, (Enfermedad quística adquirida, Quistes simples, Esclerosis tuberosa, Síndrome de Von Hippel –Lindau, Enfermedad por mutaciones en el gen HNF1B, Enfermedad Medular quística, Síndrome orofaciodigital, Espongiosis renal?).

2_Plan de monitorización de los resultados del uso del medicamento solicitado y plan de gestión de riesgos (alerta FDA)

3_Ajuntar copia de estudio imagenología que describa número y tamaño de quistes por cada riñón

4_Ampliar información de los antecedentes familiares relacionados con la poliquistosis renal.

5_ La prescripción médica debe sujetarse a lo estipulado en Decreto 2200/2005 el formato enviado no describe forma farmacéutica

6 Corregir la cantidad solicitada pues no coincide con la cantidad prescrita

7_ Allegar paraclínicos de pruebas de función hepática, bilirrubinas perfil lipídico, sodio, glicemia, como parte de la evaluación preliminar antes de iniciar este tipo de tratamiento.

8_Evidencia de la información dada a la paciente de los beneficios esperados, los potenciales riesgos de presentar RAM serias y no serias con el uso del medicamento

3.9.82. El 18 de julio de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta a requerimiento de solicitud de importación al radicado 2016069801 del 25 de mayo de 2016 allegado por Strenuus Marketing S.AS. Para el producto Tolvalpan 15 mg tabletas, 36 cajas por 10 tabletas cada una.

CONCEPTO. Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento, por lo tanto se

encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular. Para solicitar autorización de continuidad se requiere reportar los estudios de imagenología donde se verifique la evolución de los quistes, estado de la función hepática y paraclínicos de control. Se recomienda monitorización permanente durante uso del producto solicitado y realizar el reporte de los eventos adversos a medicamentos en la plataforma de reporte en línea de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.83. El 18 de julio de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016094862 del 14 de julio de 2016 allegado por Orphan Drugs Pharmaceutical S.A.S. Para el producto Sofosbuvir 400 mg, 6 frascos por 28 tabletas cada uno.

CONCEPTO. Una vez revisada la documentación allegada la Sala de Medicamentos y productos Biológicos de la Comisión Revisora requiere

- Evolución médica y paraclínicos actualizados del paciente ya que la información describe información hasta 2012 (genotipificación, carga viral)
- Allegar reporte al programa Nacional de Farmacovigilancia relacionado con la presentación de evento adverso con el uso de Boceprevir en la plataforma de reporte en línea de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos
- Completar la prescripción: Formula médica no tiene fecha

3.9.84. El 18 de julio de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016094850 del 14 de julio de 2016 allegado por Strenuus Marketing S.A.S. Para el producto Tolvalpan 15 mg tabletas, 33 cajas por 10 tabletas cada una.

CONCEPTO. Revisada la documentación allegada, la literatura científica disponible, la información de seguridad publicada sobre el producto solicitado, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible e institucional, realizada por el médico tratante donde se precise y adjunte:

1_ Criterios mediante los cuales se realizó el diagnóstico de Poliquistosis renal autosómica del adulto y descartaron los diagnósticos diferenciales, (Enfermedad quística adquirida, Quistes simples, Esclerosis tuberosa, Síndrome de Von Hippel

- Lindau, Enfermedad por mutaciones en el gen HNF1B, Enfermedad Medular quística, Síndrome orofaciodigital, Espongiosis renal?).
- 2_Plan de monitorización de los resultados del uso del medicamento solicitado y plan de gestión de riesgos (alerta FDA)
- 3_Adjuntar copia de estudio imagenología que describa número y tamaño de quistes por cada riñón
- 4_Ampliar información de los antecedentes familiares relacionados con la poliquistosis renal.
- 5_Historia clínica actualizada donde figure el estado funcional de la paciente
- 6_Allegar paraclínicos de pruebas de función hepática, bilirrubinas perfil lipídico, sodio, glicemia, como parte de la evaluación preliminar antes de iniciar este tipo de tratamiento.
- 7_Evidencia de la información dada a la paciente de los beneficios esperados, los potenciales riesgos de presentar RAM serias y no serias con el uso del medicamento

3.9.85. El 19 de julio de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta a requerimiento de solicitud de importación al radicado 2016075955 del 8 de junio de 2016 allegado por Audifarma S.A.S. Para el producto Asfotasa Alfa solución inyectable 40mg/mL, 104 viales.

CONCEPTO. Una vez evaluada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento, adjuntando el resultado genético confirmatorio de la enfermedad, describiendo los hallazgos clínicos óseos y paraclínicos que hacen parte del cuadro clínico de la Hipofosfatasia, por lo tanto se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular. Se recomienda para la solicitud de continuidad el reporte de los indicados paraclínicos y hallazgos clínicos que muestren los resultados del uso del medicamento solicitado. Informar sobre la monitorización de la función hepática y renal durante uso del producto solicitado. Se recuerda realizar el reporte de los eventos adversos a medicamentos de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.86. El 18 de julio de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016095722

del 15 de julio de 2016 allegado por Strenuus Marketing S.A.S. Para el producto Cloruro de potasio 20 mgEq tabletas, 22 frascos por 100 tabletas cada uno.

CONCEPTO. Revisada la información allegada, se evidencia buena tolerancia y adecuada respuesta con el uso del producto solicitado, en virtud de lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del producto en este caso particular. Se recuerda que de acuerdo con la Resolución 1403/2007 el reporte de los Eventos adversos es de carácter obligatorio y que según la Circular 600-1031-2016 desde 01/04/2016 se debe usar la plataforma de reporte en línea para lo que pueden consultar la siguiente información www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.87. El 19 de julio de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta a requerimiento de solicitud de importación al radicado 2016060092 del 5 de mayo de 2016 allegado por Audifarma S.A.S. Para el producto L Citrulina polvo 100 g, 6 frascos por 100 gramos.

CONCEPTO. Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento, ampliando la información del actual estado clínico, del periodo que fue usado el medicamento y de los beneficios esperados, por lo tanto se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular. Se recomienda monitorización permanente durante uso del producto solicitado y realizar el reporte de los eventos adversos a medicamentos en la plataforma de reporte en línea de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.88. El 19 de Julio de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición al radicado 2016067303 del 20 de mayo de 2016 allegado por BR Pharma International S.A.S. Para el producto Lomitapide 5 mg, 3 frascos por 28 cápsulas.

CONCEPTO. Revisados lo nuevos soportes allegados (que adjuntan posterior a radicación de respuesta al requerimiento, pero dentro del término de la prorrogada aprobada) la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la

Comisión Revisora considera que el interesado dio respuesta satisfactoria, informando sobre la reacción adversa presentada durante el uso del medicamento con su respectivo análisis de causalidad, describieron la evolución de la paciente frente a la(s) meta(s) terapéutica(s) con el acceso al Lomitapide x 05 mg, precisaron el seguimiento a la adherencia al manejo integral (Medicamentos, ejercicio, dieta) y actualizaron los datos de la comorbilidad que ha originado los síntomas cardiovasculares, por lo tanto se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular. Se recomienda monitorización permanente durante uso del producto solicitado y realizar el reporte de los eventos adversos a medicamentos de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.89. El 21 de julio de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016096503 del 18 de julio de 2016 allegado por BR Pharma International S.A.S. para el producto Lomitapide 10 mg capsula, 3 frascos por 28 cápsulas.

CONCEPTO. Revisada la información allegada, se evidencia buena tolerancia y adecuada respuesta con el uso del producto solicitado para la hipercolesterolemia familiar homocigótica, en virtud de lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado continuar con el uso del producto en este caso particular. Se requiere monitoreo permanente de función hepática con el uso de este medicamento y realizar el reporte de las sospechas de eventos adversos al Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA (Resolución 1403/2007). Para toda solicitud de continuidad se debe describir como ha tolerado el medicamento, el análisis de los factores que afecten el alcance de la meta y los beneficios clínicos y hallazgos paraclínicos obtenidos con el uso del producto autorizado.

3.9.90. El 21 de julio de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016096492 del 18 de julio de 2016 allegado por Audifarma S.A. Para el producto Asparaginasa Pegilada 3750 UI solución inyectable, 1 vial.

CONCEPTO. Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar:

1. Historia clínica legible e institucional, realizada por el médico tratante donde se describa evolución actual del paciente ya que no adjuntaron soportes.
2. Allegar la información reportada al programa Nacional de Farmacovigilancia de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos frente a la información de la presentación de un evento adverso asociado al uso de un medicamento en este caso L-Asparaginasa. (Incluye tipo de reacción, análisis de causalidad)

3.9.91. El 30 de Junio de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico de solicitud de importación correspondiente al radicado 2016087617 del 29 de junio de 2016 allegado por Sanofi-Genzyme. Para el Producto Vandetanib 100 mg. Tabletas, 1110 Tabletas.

CONCEPTO. Revisada la información allegada se evidencia que no se disponen de alternativas terapéuticas en el mercado para la patología del paciente, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del producto solicitado en este caso particular por una duración inicial de tres meses, deben allegar mediciones objetivas que permitan verificar resultados obtenidos con el uso del medicamento. Se recomienda monitorización permanente durante uso del producto solicitado y realizar el reporte de los eventos adversos a medicamentos en la plataforma de reporte en línea de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.10. DERECHOS DE PETICIÓN

3.10.1 RADICADO 16057706

Fecha : 01/06/2016
Interesado : Lloreda Camacho & co.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar acerca de los siguientes puntos:

1. Si dentro de la solicitud de evaluación farmacológica del producto Rituximab de la compañía tecnquimicas S.A. y fabricante Pharmadn S.A. (Argentina) Expediente:

- 20103488, se presentaron estudios clínicos comparativos del medicamento con el producto innovador.
2. En el evento que la respuesta a la anterior pregunta sea afirmativa se informe que clase de estudios son ellos, ya que dentro de la literatura internacional no se encuentra información sobre este tipo de comparación entre el producto innovador y el comparador.
3. Se confirme si el solicitante de la evaluación farmacológica del producto Rituximab de la Compañía Tecnoquimicas S.A. y fabricante Pharmadn S.A. (Argentina) expediente: 20103488, requiere estudios clínicos comparativos de seguridad y eficacia empleando como comparador el producto Mabthera® de Productos Roche S.A., en consonancia con los pronunciamientos previos que para el mismo principio activo ha realizado la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos del INVIMA, en particular los conceptos del numeral 3.1.1.5., del Acta 53 de 201; numeral 3.1.1.1., del Acta 18 de 2012; numeral 3.1.3.1., Acta 30 de 2013 y numeral 3.10.0, del Acta 10 de 2015.

En caso de que la respuesta a la pregunta anterior sea negativa, solicita se explique las razones por las que no se requiere de estudios comparativos de los dos productos, ya que es la metodología para establecer la eficacia clínica y seguridad frente al comparador.

4. De una revisión de la información que reposa en el Acta No. 08 de 2016 de la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos se encuentra que parte de la información relacionada por el solicitante del producto con principio activo Rituximab de 100mg y 500mg, fabricado por Pharmadn incluye varios segmentos de la información para prescribir del medicamento innovador Mabthera[®], la cual se encuentra aprobada en la agencia de medicamentos de Europa (EMA), tal como se puede constatar en el siguiente link:

http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000165/WC500025821.pdf

Por lo anterior se solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora que se informe si la información provista por el solicitante para demostrar la eficacia y seguridad del producto del expediente 20103488 es la misma publicada por la EMA para el producto Mabthera[®]. En caso afirmativo solicitan que se indique si para la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos es válida la aprobación de una evaluación farmacológica de un producto biológico sobre información de otro producto.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora teniendo en cuenta que la solicitud de la referencia

corresponde a una evaluación en trámite no es procedente su solicitud de verificación y confirmación de la información del producto de la referencia.

3.10.2 RADICADO 16061364

Fecha : 10/06/2016
Interesado : Eli Lilly Interamerica, Inc

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos biológicos de la Comisión Revisora revisar la solicitud de Registro Sanitario del producto Teriparatida (Hormona Recombinante Humana Paratiroidea) con expediente 20084031, numero de radicado 2015165904, titular Humax Pharmaceutical S.A. y fabricante Virchow Biotech PVT LTD – India, de acuerdo a los siguientes puntos:

1. De acuerdo a las bases de datos públicas del INVIMA se encuentra que el día 23 de Octubre de 2014, Humax Pharmaceutical S.A. realizo la solicitud de evaluación farmacología del producto teriparatida (Hormona Recombinante Humana Paratiroidea) con fabricante Virchow Biotech PVT LTD – India con número de expediente 20084031 y radicado 2014137257.
2. A través del numeral 3.1.3.12 del Acta No.21 de 2015 la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora del INVIMA considero que el interesado debería allegar caracterización molecular, fisicoquímica y biológica completa para el producto de la referencia. Adicionalmente, la sala considero que se debían allegar datos sobre la inmunogenicidad del producto.
3. El día 22 de Septiembre de 2015, Eli Lilly solicitó a la Comisión Revisora, mediante Derecho de Petición, radicado 15098646 información sobre los estudios comparativos y de inmunogenicidad y la caracterización aportada en el proceso de registro del producto.
4. a través del numeral 3.10.4 del Acta No 21 de 2015 la cual fue publicada en Noviembre del 2015, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora del INVIMA, responde el derecho de petición relacionado con en el punto anterior, confirmando que se han aportado todos los estudios que permitieron la evaluación del producto y llegar a conclusiones sobre su seguridad y eficacia.
5. a través del numeral 3.1.3.12 del Acta No. 21 de 2015, la cual fue publicada en Noviembre de 2015, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora del INVIMA, recomienda aceptar la evaluación

farmacológica del producto Teriparatida (Hormona Recombinante Humana Paratiroidea).

6. El día 11 de Diciembre de 2015, Humax Pharmaceutical S.A. radico la solicitud de Registro Sanitario del producto Teriparatida (Hormona Recombinante Humana Paratiroidea), mediante radicado 2014137257 el cual se encuentra en estudio técnico por parte de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del INVIMA.
7. El día 05 de Abril de 2016, Eli Lilly solicitó a la Dirección de Medicamentos, mediante Derecho de Petición radicado: 16032601, información referente a la molécula Teriparatida del fabricante Virchow Biotech PVT LTD – India, la cual fue negada por la autoridad sanitaria de Brasil ANVISA.
8. El día 20 de Abril de 2016, Eli Lilly solicitó a la Dirección de Medicamentos, mediante Derecho de Petición radicado: 16039225, información al respecto de la documentación técnica aportada en el proceso de registro del producto.
9. Mediante oficio 600-2929-16 del 02 de Mayo de 2016, la Dirección de Medicamentos emite respuesta aplazando el concepto de la petición, por requerirse mayor estudio.
10. A través del numeral 3.10.1 del Acta 11 de 2016, publicada el día 08 de Junio de 2016, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora INVIMA acusa recibo de la información y aclara que “...sus conceptos si bien no ignoran decisiones de otras agencias regulatorias, son independientes de las mismas, y se fundamentan en el análisis integral de la información aportada y disponible a nivel mundial”

Por lo anterior el interesado solicita los siguientes puntos para el producto de la referencia:

1. Verificar y confirmar si los estudios comparativos que fueron aportados tienen como objetivo la evaluación de reducción de fracturas (principal objetivo de la terapia para osteoporosis), teniendo en cuenta que los pocos protocolos que se han encontrado publicados de estudios comparativos de este producto con el innovador, tiene como objeto primario únicamente el aumento en la densidad Mineral ósea cuando hoy se encuentra ampliamente descrito en la literatura (Chen P et al J Bone Miner Res 21:1782-1790; 2006 y sarkar set al. Jbone miner Res 17: 1-10; 2002) y en las guías de agencias regulatorias de referencia (EMA-CHMP Guideline On The Evaluation Of Medicinal Products In The Treatment Of Primary Osteoporosis) que este parámetro está muy débilmente relacionado con la reducción de fracturas. De hecho, en algunos casos, tales como durante la terapia con flúor, hay aumentos sustanciales en la densidad

mineral ósea, junto con un riesgo aumentado de fracturas. Esto soporta la importancia de tener como desenlace primario para evaluar efectividad de medicamentos en osteoporosis, la reducción de fracturas y la no densidad mineral ósea.

2. De acuerdo a la información presentada por Eli Lilly mediante derecho de petición radicado: 16032601 del 05 de abril de 2016, referente a la molécula Teriparatida del fabricante Virchow Biotech PVT LTD – India, que fue negada por la autoridad sanitaria de Brasil ANVISA, se informe si la molécula es la misma cuya evaluación farmacológica ha sido aprobada por la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, ya que en el concepto mencionado en el numeral 3.10.1 del acta 11 del 2016, publicada el día 08 de junio de 2016, no es clara dicha información.

3. Si bien la sala Especializada de Medicamentos y productos Biológicos de la Comisión Revisora emite sus conceptos de manera independiente y autónoma, sin embargo, solicita que le concepto favorable de la evaluación farmacológica del producto en mención, sea revocado, en el evento que se establezca que los estudios clínicos comparativos de eficacia presentados, no hayan tenido en cuenta la reducción del número de fracturas como desenlace primario (EMA-CHMP Guideline On The Evaluation Of Medicinal Products In The Treatment Of Primary Osteoporosis), y en atención a que existen negaciones de autoridades regulatorias de referencia tal como es ANVISA.

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.

3.10.3 STRENSIQ

Radicado : 16059589
Fecha : 07/06/2016
Interesado : Aristizabal & Jimenez Abogados

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la inclusión del producto Strensiq 40mg/mL solución inyectable con principio activo Asfotasa Alfa en el listado de medicamentos vitales no disponibles.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora ha revisado la información allegada concluyendo que no es procedente en este momento incluir el medicamento asfotasa alfa en el listado de medicamentos vitales no disponibles, frente a que no dispone de Evaluación farmacológica aprobada, no se encuentra en normas farmacológicas y carece de

concepto de sociedad científica que lo denomine como indispensable e irremplazable. Se recomienda revisar la modalidad de solicitud del medicamento como vital no disponible para paciente específico y el proceso para obtener registro sanitario.

3.10.4 KANUMA

Radicado : 16059585
 Fecha : 07/06/2016
 Interesado : Aristizabal & Jimenez Abogados

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la inclusión del producto Kanuma 2mg /mL concentrado para solución infusión con principio activo Sobelipasa Alfa en el listado de medicamentos vitales no disponibles.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora ha revisado la información allegada concluyendo que no es procedente en este momento incluir el medicamento Sobelipasa Alfa en el Listado de Medicamentos Vitales no Disponibles, frente a que no dispone de Evaluación farmacológica aprobada y no se encuentra en normas farmacológicas. Se recomienda revisar la modalidad de solicitud del medicamento como vital no disponible para paciente específico y el proceso para obtener registro sanitario.

3.10.5. VOLIBRIS® 5mg VOLIBRIS® 10mg

Radicado : 16050534
 Fecha : 16/05/2016
 Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

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

- Indicar cual es el argumento legal y/o clínico para que la Comisión Revisora hubiera negado la adición de la indicación de riesgo de falla clínica por Hipertensión Arterial Pulmonar Crónica para el producto Volibris, cuyo principio activo es Ambrisentan, cuando este es utilizado en combinación con Tadalafilo.

- Indicar si, de comprobarse que los estudios clínicos realizados con el principio activo Ambrisentan en combinación con Tadalafilo son lo suficientemente robustos para demostrar utilidad, seguridad o conveniencia en la indicación propuesta, La Comisión Revisora del INVIMA podría recomendar la aprobación de dicha indicación.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que a la fecha no se han presentado solicitudes por parte de los titulares de los registros sanitarios de los productos con principio activo tadalafilo en la indicación propuesta, y por tanto no se ha evaluado esta indicación.

3.10.6. 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 numeral 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 pretendió ingresar, las autoridades sanitarias negaron o declararon el abandono de las solicitudes del registro sanitario correspondiente.

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.

3.10.7. OCTANATE 250UI, 500UI y 1000UI

Radicado : 16050568
 Fecha : 16/05/2016

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

- Explicar por qué en los productos Octanate 250UI, 500UI y 1000UI comercializados en Colombia no se declara que estos productos contienen factor de Von Willebrand FvW como se indica en el Octanate comercializado por Europa.
- Ordenar que se ajuste a la indicación de los productos Octanate 250UI, 500UI y 1000UI a la autorizada en el país de origen de acuerdo con el inserto y no se permita que en Colombia se indique para la Hemofilia Adquirida.

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

3.11. CONSULTAS

3.11.1 PEGASPARGASE®

Radicado : 16062542
 Fecha : 14/06/2016
 Interesado : HB Human Bioscience S.A.S.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la inclusión del producto Pegaspargase® con principio activo L-Asparaginasa pegilada en el listado de Medicamentos Vitales No Disponibles.

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 LIMISULF®

Radicado : 16067746
 Fecha : 28/06/2016
 Interesado : Liminal Therapeutics S.A.S.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la exclusión del principio activo Sulfadiazina 500mg tableta del Listado de Medicamentos Vitales No Disponibles, teniendo en cuenta que el producto ya cuenta con Registro Sanitario en Colombia bajo la marca Limisulf®. Este producto se encuentra disponible en Colombia desde el mes de abril de 2015

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 KAFFOT®

Radicado : 16067749
 Fecha : 28/06/2016
 Interesado : Liminal Therapeutics S.A.S.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la exclusión de los principios activos Fosfato de Sodio y potasio equivalentes a Fosforo tabletas 250mg y Fosfato acido de potasio tableta 250mg, teniendo en cuenta que estos ya cuentan con Registro Sanitario en Colombia bajo la marca Kaffot®, este producto se encuentra disponible en Colombia desde el mes de Diciembre de 2015.

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.

3.11.4 RADICADO 16058550

Fecha : 03/06/2016
 Interesado : BCN Medical S.A.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar acerca de que estudios se requieren para demostrar la eficiencia del sistema para liberación del principio activo, durante el espacio de dosis, ya que no es claro si los estudios deben realizarse in Vivo, in Vitro y bajo que parámetros se debe diseñar.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que dado que el producto no está incluido en las Normas Farmacológicas, el interesado debe enviar estudios clínicos propios para la nueva forma farmacéutica que demuestre la seguridad y eficacia del producto de la referencia.

3.11.5. BILIS DE BUEY

Fecha : 09/09/2015

Radicado : 15094225
Interesado : Fabrifarma S.A.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar acerca de los siguientes puntos:

- Para el trámite y obtención de un Registro Sanitario de medicamentos que contengan dentro de sus principios activos Bilis de Buey es necesario realizar evaluación farmacológica, teniendo en cuenta que es un activo que ya se encuentra aprobado en normas farmacológicas, cuenta con un amplio historial de uso ya que en el mercado se encuentran varios productos que lo contienen por ejemplo el Stamyl Grageas.
- Dado el caso que sea necesaria esta evaluación farmacológica, que documentación debe allegar y cuál sería la tarifa a pagar.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que tratándose de un producto de origen biológico y de acuerdo con lo recomendado en el Acta No. 08 de 2011, numeral 3.11.19., el producto de la referencia debe allegar evaluación faramcológica previa solicitud del Registro Sanitario.

3.11.6. 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 bioterapéutico de referencia (PBR). La demostración de similaridad de un PBS con un PBR en términos de calidad es un prerequisite 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: 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.

3.11.7. RADICADO 16037762

Fecha : 18/04/2016
Interesado : Acopel

El interesado, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biologicos de la Comisión Revisora información científica acerca del uso del medicamento Evolocumab (Repatha) como de una nueva opción terapueutica para pacientes con hipercolesterolemia.

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.

3.11.8. WARFARINA 5MG TABLETAS

Radciado : 16050875

Expediente : 20096037

Interesado : Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

El Grupo de articulación y apoyo técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora realizar de inmediato llamado a Revisión de Oficio al medicamento Warfarina 5mg tabletas con expediente 20096037 con registro INVIMA 2015M-0016414.

Lo anterior teniendo en cuenta que el medicamento presenta fallas en la calidad, seguridad y eficacia que ponen en peligro la salud de quien consume este producto según lo establecido en los literales a, b y c, del artículo 100 del decreto 677 de 1995, específicamente por:

1. Resultados analíticos no conformes del medicamento WARFARINA 5 mg Tabletatas
2. Perdida de BPM del laboratorio Fabricante QUIMICA PATRICK LTDA.

Con el fin de subsanar las anteriores fallas de calidad seguridad y eficacia en el medicamento WARFARINA 5 mg Tabletatas, el peticionario debe presentar:

1. Toda la documentación establecida en el Decreto 677 de 1995 Artículo 22, para dos (2) lotes industriales consecutivos de producto terminado, con el fin de verificar el método de fabricación, las metodologías de análisis del Ingrediente Farmacéutico Activo y del producto terminado de acuerdo a lo establecido en alguna de las Farmacopeas oficiales vigentes en Colombia (Art. 22 Parágrafo Primero Decreto 677/1995) y presentar los resultados de los estudios de estabilidad natural, que lleve realizados a la fecha con la obligatoriedad de allegar a esta Dirección los resultados finalizados.
2. Presentar contrato o contratos de acuerdo a lo establecido en el Decreto 677 de 1995 y el Informe 32 de la OMS capítulo 8, acogido por la Resolución N° 3083 de 1995, donde se especifique claramente la siguiente información:

- Nombre del medicamento en Denominación Común Internacional (DCI), forma farmacéutica y concentración.
- Nombre y domicilio del fabricante.
- Nombre y domicilio del titular.
- Control de Calidad: Debe estar claramente definido dentro del contrato, el o los responsable(s) del control de calidad de los análisis de materias primas (principio activo, excipientes, materiales de envase y empaque), producto en proceso y producto terminado. Así, como el responsable de la liberación de los lotes de producto terminado. En caso de ser diferente, el laboratorio que realiza el control de calidad del que fabrica, deberá existir el respectivo contrato de control de calidad.
- Indicar el lugar donde se encontrará el Batch record original y las muestras de retención, en la cantidad establecida en la Guía de Análisis del INVIMA, incluyendo la cantidad suficiente para realizar al menos dos (2) análisis completos de calidad.
- El responsable de realizar los estudios de estabilidad acelerados, naturales y los estudios de estabilidad de seguimiento (“ongoing”), con su domicilio.
- Deberá contener la periodicidad de realización de las Auditorias de calidad del contratante al contratista.
- Indicar la disposición final de los productos y/o materiales rechazados.

3. Finalmente y considerando las serias fallas de calidad presentados en el producto se solicita a la honorable Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos se le solicite allegar los estudios de Bioequivalencia de acuerdo a lo establecido en la Resolución 1124 de 2015.

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

3.12. ACLARACIONES

3.12.1 FLUIMUCIL® 300 mg /3 mL INYECTABLE

Expediente : 19940454
 Radicado : 2013119898/16066244
 Fecha : 2016/06/23

El interesado solicita corrección de error de digitación en el Acta No. 06 de 2015, numeral 3.3.7., en el sentido de indicar que la palabra correcta es nefropatía y no como aparece en el Acta mencionada.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido mediante Acta No. 06 de 2015, numeral 3.3.7., en el sentido de indicar que las indicaciones son como aparecen a continuación y no como se encuentran en el acta mencionada.

Indicaciones:

Tabletas y Granulado:

- Mucolítico
- La N-acetilcisteína está indicada junto con un esquema de hidratación a altas dosis como medida nefroprotectora, en pacientes que requieran el uso de medios de contraste intravenoso y se encuentra en riesgo de desarrollar nefropatía.

Ampollas:

- Coadyuvante en la intoxicación por acetaminofén.

La N-acetilcisteína está indicada junto con un esquema de hidratación a altas dosis como medida nefroprotectora, en pacientes que requieran el uso de medios de contraste intravenosa y se encuentra en riesgo de desarrollar nefropatía.

3.12.2. 6-COPIN NF

Radicado : 16058568

Fecha : 03/06/2016

Interesado : Laboratorios Bagó de Colombia S.A.S.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora el concepto emitido en el Acta No. 03 de 2014, numeral 3.1.5.10, con respecto a la composición de los productos aprobados están compuestos por dos sales:

- La Solución Oral (Gotas) contiene Doxilamina Succinato 10 mg/mL+ Piridoxina Clorhidrato 10 mg/mL.
- Cada Cápsula de Gelatina Dura contiene Doxilamina Succinato 10 mg + Piridoxina Clorhidrato 10 mg

En sus Formas farmacéuticas correspondientes: Solución oral (gotas) y Cápsula de gelatina dura Y no como quedo consignado por error:

- La Solución Oral (Gotas) contiene Doxilamina Succinato 10 mg/mL + Piridoxina 10 mg/mL.
- Cada Cápsula de Gelatina Dura contiene Doxilamina Succinato 10 mg + Piridoxina 10 mg

Forma farmacéutica: Solución oral (gotas)/Cápsula de gelatina dura.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido mediante Acta No. 03 de 2014, numeral 3.1.5.10., en el sentido de indicar que la composición:

Composición:

- La Solución Oral (Gotas) contiene Doxilamina Succinato 10 mg/mL+ Piridoxina Clorhidrato 10 mg/mL.
- Cada Cápsula de Gelatina Dura contiene Doxilamina Succinato 10 mg + Piridoxina Clorhidrato 10 mg

3.12.5 SENIDOL ®

Expediente: 19962531

Composición: Cada cápsula contiene Oxycodona clorhidrato 5 mg y Acetaminofén 500 mg.

Forma farmacéutica: Cápsulas.

Indicaciones: Analgésico moderadamente narcótico.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes, a los salicilatos u otros AINEs. Embarazo y lactancia.

Se solicita aclaración del concepto emitido mediante Acta No. 07 de 2006, numeral 2.1.1.10., en el sentido de indicar la norma farmacológica ya que en dicha acta se incluyo en la Norma Farmacológica 19.4.0.0.N70. Sin embargo, es necesario aclarar que hoy la Norma 19.4.0.0.N70. es para Analgésicos no narcóticos, que no aplica para el producto en referencia ya que tiene Oxycodona y además se encuentra asociado.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido mediante Acta No. 07 de 2006, numeral 2.1.1.10., en el sentido de indicar que la Norma Farmacológica para el producto de la referencia es 19.2.0.0.N20 y no como aparece en el Acta mencionada

3.12.6. RADICADO 16040630

Fecha : 22/04/2016
Interesado : Procaps

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar si los productos que cuentan con concepto favorable por parte de la Comisión Revisora sobre estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia previo a la expedición del Resolución 1124 de 2016, requieren presentar nuevamente estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia con los criterios y requisitos detallados en el citado decreto.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora informa que las renovaciones o registros sanitarios nuevos que se tramiten posterior a la entrada en vigencia de la Resolución 1124 de 2016, deben dar cumplimiento a los criterios establecidos en esta norma y por lo tanto deberán presentar de nuevo los estudios ante esta Sala.

3.12.7. EXFORGE® 5/80 mg COMPRIMIDOS CON CUBIERTA PELICULAR
EXFORGE® 5/160 mg COMPRIMIDOS CON CUBIERTA PELICULAR
EXFORGE® 5 / 320 mg COMPRIMIDOS CON CUBIERTA PELICULAR
EXFORGE® 10 / 160 mg COMPRIMIDOS CON CUBIERTA PELICULAR
EXFORGE® 10/320 mg COMPRIMIDOS CON CUBIERTA PELICULAR

Expediente: 19977790 / 19977789 / 20003839 / 19977792 / 20003836
Radicado: 2016010237 / 2016010239 / 2016010240 / 2016010242 / 2016010244

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora complementa el concepto emitido en el Acta No. 09 del 2016, numeral 3.14.17., en el sentido de recomendar aprobar el prospecto internacional (IPL) del 14 de octubre de 2015 y la información correspondiente al literal Estudios Clínicos para los productos de la referencia de la siguiente forma:

Estudios clínicos:

Más de 1400 pacientes hipertensos recibieron Exforge una vez al día en dos ensayos comparativos con placebo. El efecto antihipertensor de una dosis única de la combinación perduró durante 24 horas.

Exforge (combinación de besilato de amlodipino y valsartán) fue estudiado en dos ensayos comparativos con placebo en pacientes hipertensos con tensión arterial diastólica ≥ 95 mmHg y < 110 mmHg. En el primer estudio (tensión arterial inicial de 153/99 mmHg), Exforge, en dosis de 5/80 mg, 5/160 mg y 5/320 mg, redujo la tensión arterial en 20-23/ 14-16 mmHg, mientras que el placebo lo hizo en 7/7 mmHg. En el segundo estudio (tensión arterial inicial de 157/99 mmHg), Exforge, en dosis de 10/160 mg y 10/320 mg, redujo la tensión arterial en 28/18-19 mmHg, mientras que el placebo lo hizo en 13/9 mmHg.

En un ensayo multicéntrico, aleatorizado, con doble enmascaramiento, comparativo con tratamiento activo y con grupos paralelos, en los pacientes cuya tensión arterial no había sido controlada adecuadamente con 160 mg de valsartán la tensión arterial se normalizó (TA diastólica en sedestación < 90 mmHg al final del ensayo) en el 75% de los pacientes tratados con 10/160 mg de amlodipino-valsartán y en el 62% de los pacientes tratados con 5/160 mg de amlodipino-valsartán, frente al 53% de los pacientes que siguieron recibiendo tratamiento con 160 mg de valsartán. La adición de 10 mg y 5 mg de amlodipino dio lugar a una reducción adicional de la tensión arterial sistólica/diastólica de 6,0/4,8 mmHg y 3,9/2,9 mmHg, respectivamente, en comparación con los pacientes que siguieron recibiendo 160 mg de valsartán en monoterapia.

En un ensayo multicéntrico, aleatorizado, con doble enmascaramiento, comparativo con tratamiento activo y con grupos paralelos, en los pacientes cuya tensión arterial no había sido controlada adecuadamente con 10 mg de amlodipino la tensión arterial se normalizó (TA diastólica en sedestación < 90 mmHg al final del ensayo) en el 78% de los pacientes tratados con 10/160 mg de amlodipino-valsartán, frente al 67% de los pacientes que siguieron recibiendo tratamiento con 10 mg de amlodipino. La adición de 160 mg de valsartán dio lugar a una reducción adicional de la tensión arterial sistólica/diastólica de 2,9/2,1 mmHg con respecto a los pacientes que siguieron recibiendo 10 mg de amlodipino en monoterapia.

Exforge también se investigó en un estudio comparativo con tratamiento activo de 130 pacientes hipertensos con tensión arterial diastólica ≥ 110 mmHg y < 120 mmHg. En este estudio (tensión arterial inicial de 171/113 mmHg), la administración de Exforge 5/160 mg posteriormente ajustado a 10/160 mg redujo la tensión arterial en sedestación en 36/29 mmHg, mientras que la administración de 10/12,5 mg de lisinopril-hidroclorotiazida reajustados posteriormente a 20/12,5 mg dio lugar a una reducción de 32/28 mmHg.

En otros estudios, la probabilidad de lograr un control de la tensión arterial sistólica o diastólica fue mayor con un tratamiento inicial a base de la combinación de valsartán y amlodipino que con dichos fármacos en monoterapia para todos los niveles iniciales de tensión arterial.

En dos estudios con seguimiento prolongado el efecto de Exforge se mantuvo por espacio de un año. La retirada brusca de Exforge no se ha asociado con un aumento rápido de la tensión arterial.

En los pacientes cuya tensión arterial se regula satisfactoriamente con amlodipino, pero que padecen edemas intolerables, la combinación de Exforge puede proporcionar un control similar de la tensión arterial con menor edema.

La respuesta a Exforge no se vio afectada por la edad, el sexo ni la raza de los pacientes.

En estudios asiáticos en los que han participado más de 12.000 pacientes con hipertensión, la mayoría de ellos de origen chino, se ha observado una eficacia y una seguridad de Exforge muy similares a las de los estudios de registro realizados a nivel mundial en pacientes de origen étnico diverso, pero predominantemente caucásico (de raza blanca).

3.12.8. ZOLADEX® 3.6 mg
ZOLADEX® LA 10.8 mg

Expediente : 47155/201182

Radicados : 2016036571/2015034971 / 2016033786

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos aclarara el concepto emitido en el Acta No. 12 de 2016 numerales 3.4.14 y 3.4.16 en el sentido de indicar que, con la documentación aportada en los radicados 2015034971/ 2016033786 y 2016036571 cuya finalidad era solicitar la modificación de contraindicaciones, Advertencias y precauciones, y la aprobación de insertos e información para prescribir, se dió además cumplimiento al llamado a revisión de oficio realizada en el Acta 14 de 2015 numeral 3.6.3 para el principio activo Goserelina evidenciada en los autos 2015010337 y 2015049106. Por lo anterior la Sala recomienda dar por terminado el llamado a revisión de oficio para los productos de la referencia.

3.12.9. DEBRIDAT 200 mg COMPRIMIDOS
DEBRIDAT 50 mg/5mL SOLUCION INYECTABLE

Expediente : 19965363-19972057

Radicado : 2014120778-2014120779

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora complementa el concepto emitido mediante Acta No. 20 de

2015, numeral 3.14.6., en el sentido de indicar que la recomendación de aprobación de la información para prescribir versión 5 de Junio del 25 de 2014 aplica para los siguientes productos:

DEBRIDAT 200 mg COMPRIMIDOS Expediente: 19965363

DEBRIDAT 50 mg/5mL SOLUCION INYECTABLE Expediente: 19972057

3.12.10. FERPLEX

Expediente: 20108339

Radicado: 2016051914

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 15 de 2016, numeral 3.1.1.2., en el sentido de corregir la versión del inserto ya que corresponde al inserto versión Octubre 2009 y no como aparece en el acta mencionada.

3.12.11. NAPROXENO 250 mg

Expediente : 19927831

Radicado : 2012149527

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 19 de 2013, numeral 3.5.1., en el sentido de especificar que de acuerdo con el listado de medicamentos de venta libre publicado en la página web del INVIMA todos los productos con concentraciones de 250 mg o menores de naproxeno tienen condición de venta sin fórmula médica.

3.16. UNIFICACIONES

3.16.1 BETAMETASONA

Radicado: 2015139058

Expediente: 20100636

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo Betametasona en las siguientes concentraciones y formas farmacéuticas:

Composición:

- Cada 100 gramos contiene Betametasona valerato equivalente a Betametasona base 0.1%
- Cada 100 gramos contiene Betametasona dipropionato equivalente a Betametasona base 0.05 %.

Forma farmacéutica: crema, ungüento, loción, gel.

Indicaciones:

Terapia corticosteroide de la piel

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al medicamento, otros corticoides o cualquier componente del producto. Infecciones cutáneas tuberculosas, fungosas, o virales de la piel. Reacciones vacunales cutáneas en área a tratar.

Precauciones y advertencias:

Utilizar con precaución en pacientes con historia de hipersensibilidad local a los corticoesteroides o a cualquiera de los excipientes de la preparación. Las reacciones de hipersensibilidad local pueden imitar los síntomas de la condición que está en tratamiento.

Los glucocorticoides como Betametasona no deben aplicarse en áreas extensas de piel

En algunos individuos, pueden ocurrir manifestaciones de hipercortisolismo (síndrome de cushing) y supresión reversible del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (hha), que causen insuficiencia de glucocorticoesteroides, como resultado de la absorción sistémica aumentada de esteroides tópicos. Las manifestaciones de la supresión suprarrenal en el niño incluyen unos niveles plasmáticos de cortisol bajos y la ausencia de respuesta a la estimulación con ACTH si se observa alguno de los mencionados anteriormente, disminuya el fármaco gradualmente reduciendo la frecuencia de la aplicación, o sustituyéndolo por un

corticoesteroide menos potente. La suspensión abrupta del tratamiento puede causar insuficiencia de glucocorticoesteroides. Se puede presentar glucosuria.

Los factores de riesgo para el aumento de los efectos sistémicos son:

- **potencia y fórmula del esteroide tópico**
- **duración de la exposición**
- **aplicación en un área de superficie extensa**
- **uso en áreas de piel ocluidas (ej., áreas intertriginosas o bajo apósitos oclusivos (en lactantes el pañal puede actuar como un apósito oclusivo))**
- **aumento de la hidratación del estrato córneo**
- **uso en áreas de piel delgada como la cara**
- **uso en piel abierta o en otras condiciones en las que la barrera de la piel puede estar alterada**
- **en comparación con los adultos, los niños y los lactantes pueden absorber cantidades proporcionalmente mayores de corticoesteroides tópicos, y por lo tanto pueden ser más susceptibles a los efectos adversos sistémicos. Esto se debe a que los niños tienen una barrera de piel inmadura y un cociente más alto de área de superficie/ peso corporal en comparación con los adultos.**

En lactantes y niños menores de 12 años de edad, debe evitarse hasta donde sea posible el tratamiento continuo a largo plazo con corticoesteroides tópicos, ya que es más probable que ocurra supresión adrenal.

Se debe supervisar cuidadosamente el paciente con psoriasis, existe riesgo de rebote, tolerancia, psoriasis pustular generalizada, toxicidad local o sistémica causadas por la alteración en la función de las barreras de la piel.

La infección bacteriana se promueve bajo condiciones calientes, húmedas, dentro de los pliegues de la piel o causadas por apósitos oclusivos. Al utilizar apósitos oclusivos, la piel debe limpiarse antes de aplicar un apósito limpio.

El uso en zona de la cara es más susceptible de cambios atróficos.

La exposición repetida en ojos puede causar catarata y glaucoma. Se debe evitar aplicar en ojos.

Debe utilizarse tratamiento antimicrobiano apropiado siempre que se traten lesiones inflamatorias que se han infectado. Cualquier diseminación de la infección requiere la suspensión del tratamiento tópico con corticoesteroides, y la administración del tratamiento antimicrobiano apropiado.

El uso en úlceras crónicas puede asociarse con mayor ocurrencia en reacciones locales de hipersensibilidad y mayor riesgo de infección de infección local.

La falla en el efecto puede indicar dermatitis alérgica de contacto, por lo que se debe suspender.

Los glucocorticoides se deben usar en la menor dosis posible y sólo durante el tiempo estrictamente necesario para conseguir y mantener el efecto terapéutico deseado

Los contenidos son inflamables. Mantener alejado del fuego, llama o calor, no fumar. No deje a la luz solar directa.

Fertilidad: no hay datos en humanos para evaluar el efecto de los corticosteroides tópicos sobre la fertilidad.

Embarazo: categoría c. La seguridad de uso de betametasona durante el embarazo no ha sido establecida. Los estudios realizados en animales con corticosteroides han mostrado toxicidad para la reproducción. No debe utilizarse durante el embarazo excepto si el beneficio justifica el riesgo potencial sobre el feto. Debe evitarse el tratamiento de zonas extensas, el uso prolongado, o los vendajes oclusivos.

Lactancia: se debe evitar el uso durante la lactancia. No se debe utilizar en el tratamiento de las mamas, para evitar la ingestión accidental por el niño.

Dosificación:

Las cremas son especialmente apropiadas para las superficies húmedas o exudativas.

Los ungüentos son especialmente apropiados para las lesiones secas, liquenificadas o escamosas.

Las lociones son especialmente apropiadas para el tratamiento de áreas vellosas, cuero cabelludo o cuando se requiere una aplicación mínima en un área extensa.

Aplique una capa delgada en el área afectada una o dos veces al día. Hasta por 2 semanas seguidas, o hasta presentar mejoría, luego reduzca la frecuencia de la aplicación. Permita un tiempo de absorción adecuado después de cada aplicación, antes de aplicar un emoliente.

En las lesiones más resistentes, como en las placas engrosadas de la psoriasis de codos y rodillas, es posible potenciar el efecto, si es necesario, ocluyendo el área de tratamiento con una capa de politeno. La oclusión nocturna usualmente solo es adecuada para lograr una respuesta satisfactoria en dichas lesiones; después, la mejoría suele mantenerse mediante la aplicación regular sin oclusión.

Si la condición empeora o no mejora en 2 – 4 semanas, se debe reevaluar el tratamiento y el diagnóstico.

Dermatitis atópica (eccema)

El tratamiento debe reducirse gradualmente una vez que se logre el control, y debe continuarse con un emoliente como tratamiento de mantenimiento.

Puede presentarse rebote de dermatosis preexistentes al suspender Betametasona abruptamente.

Dermatosis recalcitrantes: pacientes que recidivan con frecuencia: una vez que se ha tratado eficazmente un episodio agudo con un ciclo continuo de corticoesteroides tópicos, puede considerarse la dosificación intermitente (una vez al día, dos veces a la semana, sin oclusión). Esto ha demostrado ser útil para reducir la frecuencia de las recidivas.

La aplicación debe continuarse sobre todos los sitios afectados o sobre los sitios que se sabe que tienen potencial de recidiva. Este régimen debe combinarse con el uso periódico diario de emolientes. Deben reevaluarse de manera regular tanto la condición como los beneficios y riesgos del tratamiento continuo.

Niños

Son más propensos a desarrollar efectos secundarios locales y sistémicos de corticoesteroides tópicos y, en general, requieren ciclos más cortos y agentes menos potentes que los adultos.

Debe tenerse cuidado al utilizar Betametasona, asegurándose que la cantidad aplicada sea la mínima que proporciona un beneficio terapéutico.

Paciente geriátrico:

Los estudios clínicos no han identificado diferencias en las respuestas entre ancianos y pacientes más jóvenes. La mayor frecuencia de función hepática o renal disminuida en ancianos puede retrasar la eliminación si ocurre absorción sistémica. Por lo tanto, debe utilizarse la cantidad mínima con la duración más corta que logre el beneficio clínico deseado.

Insuficiencia renal / hepática

En el caso de absorción sistémica (cuando la aplicación se realiza sobre un área de superficie extensa durante un periodo prolongado), el metabolismo y la eliminación pueden retardarse, aumentando así el riesgo de toxicidad sistémica.

Por lo tanto, debe utilizarse la cantidad mínima con la duración más corta que logre el beneficio clínico deseado.

Reacciones adversas:

Trastornos del sistema inmunológico:

Muy raras: hipersensibilidad local (si se produce, se debe interrumpir el tratamiento).

Trastornos endocrinos:

Muy raras: supresión del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal (HHA) síndrome de Cushing (ej., cara redondeada, obesidad en el tronco, acumulación de grasa en la zona cervical, síntomas psiquiátricos, etc.), en niños retraso en la ganancia de peso y en el crecimiento. Disminución de los niveles de cortisol internos.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy raras: hiperglucemia, glucosuria trastornos oculares, aumento del colesterol total, lipoproteínas de baja densidad y triglicéridos.

Frecuencia no conocida: cataratas, glaucoma.

Trastornos vasculares

Muy raras: hipertensión

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: picor, quemazón local de la piel/dolor de piel

Muy raras: dermatitis de contacto alérgica/dermatitis; eritema, erupción, urticaria, psoriasis pustular, piel delgada/atrofia en la piel, piel arrugada, sequedad de piel, estrías, telangiectasias. Alopecia, hipertrichosis. Micosis, equimosis, acné, foliculitis. Reacciones de hipersensibilidad y decoloración de la piel, irritación y principalmente, quemazón y prurito, dermatitis alérgica de contacto.

Interacciones:

No se conocen interacciones. Los tratamientos de áreas extensas de la piel o los de larga duración con corticosteroides podrían dar lugar a interacciones similares a las que se producen con el tratamiento sistémico, como consecuencia de la absorción.

Condición de venta: Con fórmula facultativa.

Vía de administración: Tópica

Adicionalmente, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara que estos productos se encuentran incluidos en la Norma Farmacológica 13.1.10.0.N10 de la siguiente forma:

Betametasona dipropionato equivalente a Betametasona 0,05% Crema
Betametasona dipropionato equivalente a Betametasona 0,05% Ungüento
Betametasona valerato equivalente a Betametasona 0,1% Crema
Betametasona valerato equivalente a Betametasona 0,1% Ungüento
Betametasona valerato equivalente a Betametasona 0,1% Loción.

3.16.2. MONTELUKAST

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo montelukast en las siguientes concentraciones y formas farmacéuticas:

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: (registro): 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 Eosinofilia: los paciente en tratamiento con montelukast, pueden presentar eosinofilia, 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 eosinofilia, vasculitis, rash, empeoramiento de síntomas pulmonares, complicaciones cardíacas, 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: granulados: un sobre de granulados 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.

Granulados: no es recomendada en menores de 6 meses. Puede administrarse directamente a la boca o mezclado con una cucharada de algún alimento blando frío 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 suicida (ideas de suicidio), alucinaciones, desorientación.

Trastorno del sistema nervioso: Poco frecuentes: cefalea, hiperquinesia, mareo, somnolencia, parestesia/hipoestesia, convulsiones.

Trastornos cardíacos: Raras: palpitaciones.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Poco frecuentes: epistaxis, asma. Muy raras: Síndrome de Churg-Strauss.

Trastornos gastrointestinales: frecuentes: diarrea, náuseas, 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 recomendada 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 de la

El área bajo la curva de concentración plasmática de montelukast disminuye 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.

La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora informa que los trámites con radicados 2013084392, 2015171097, 2015159780 / 2016031897, 2015168160, 2015168146, 15115069 y 2015093635 se encuentran en estudio por parte de la Sala Especializada de Productos Fitoterapéuticos y Suplementos dietarios, una vez se obtenga la respuesta por parte de la sala mencionada se procederá a conceptuar cada uno de los radicados.

Para dar cumplimiento al artículo 15 de la Resolución 2014033531 de 2014 se deja constancia en la presente acta que los asuntos relacionados del numeral 3.1. al 3.12, corresponden a casos relacionados con el otorgamiento, modificación, renovación, llamado revisión de oficio y o cualquier otro trámite asociado a registros sanitarios que requieren de la expedición del correspondiente acto administrativo por parte de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos, lo anterior sin perjuicio de la revisión integral de la presente acta, que deberá surtir al interior de dicha Dependencia.

Siendo las 16:00 del día 14 de julio de 2016, se da por terminada la sesión ordinaria – 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

MAYRA ALEJANDRA GÓMEZ LEAL
Secretaria Ejecutiva SEMPB Comisión Revisora

LUZ HELENA FRANCO CHAPARRO
Secretaria Técnico de la Sala Especializada de Medicamentos
y Productos Biológicos de la Comisión Revisora