

COMISIÓN REVISORA

SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS

ACTA No. 03

SESIÓN ORDINARIA - PRESENCIAL

30 y 31 DE ENERO, 01 y 02 DE FEBRERO DE 2017

1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM
2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR
3. TEMAS A TRATAR
 - 3.1. EVALUACIONES FARMACOLÓGICAS
 - 3.1.1. MOLÉCULA NUEVA
 - 3.1.3. PRODUCTO BIOLÓGICO
 - 3.1.4. NUEVAS ASOCIACIONES
 - 3.1.5. NUEVAS FORMAS FARMACÉUTICAS
 - 3.1.6. NUEVA CONCENTRACIÓN
 - 3.1.9. NUEVA DOSIFICACIÓN
 - 3.3. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES
 - 3.8. RECURSOS DE REPOSICIÓN
 - 3.9. MEDICAMENTOS VITALES NO DISPONIBLES
 - 3.10. DERECHOS DE PETICIÓN
 - 3.11. CONSULTAS
 - 3.12. ACLARACIONES
 - 3.16. UNIFICACIONES
 - 3.17. AUDIENCIAS

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
Dr. Jose Gilberto Orozco Díaz

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

2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR

No aplica

3. TEMAS A TRATAR

En cumplimiento del Artículo 13 de la Resolución No. 2014033531 del 15 de octubre de 2014: “Por la cual se expide el reglamento interno de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora y se derogan las resoluciones 2007025594 de 2007, 2009036096 de 2009, 2010009467 de 2010, 2012005142 de 2012 y 2014008850 de 2014”, los Miembros de la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora por unanimidad designan como Presidente de la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora al doctor Jorge Olarte Caro.

3.1.1. MOLÉCULA NUEVA

A) PRODUCTOS DE SINTESIS

3.1.1.1. CHOLBAM®

Expediente : 20117741
Radicado : 2016150139
Fecha : 24/10/2016
Interesado : Vexpro Consultores LTDA.

Composición:
Cada cápsula contiene 50mg de ácido cólico
Cada cápsula contiene 250mg de ácido cólico

Forma farmacéutica: Cápsula

Indicaciones: Tratamiento de los errores congénitos del colesterol y síntesis de ácidos biliares y el metabolismo.

Contraindicaciones: No informa

Precauciones y advertencias: Vigilar la función hepática y suspender Cholbam® en pacientes que desarrollen empeoramiento de la función hepática durante el tratamiento. Las elevaciones concurrentes de glutamiltransferasa gamma en suero (GGT), alanina aminotransferasa (ALT) pueden indicar una sobredosis de Cholbam®

Se suspenderá el tratamiento con Cholbam® en cualquier momento si existen indicios clínicos o de laboratorio de empeoramiento de la función hepática o colestasis.

Reacciones adversas: Las reacciones adversas más comunes son diarrea, esofagitis por reflujo, malestar general, náuseas, dolor abdominal, pólipo intestinal, infección del tracto urinario, y la neuropatía periférica.

Interacciones: Las interacciones medicamentosas con Cholbam® se refieren principalmente a agentes capaces de interrumpir la circulación enterohepática de los ácidos biliares.

Los inhibidores de transportadores de ácidos biliares

Debe evitarse el uso concomitante de inhibidores de la bomba de salida de sales biliares (BSEP) como la ciclosporina. Medicaciones concomitantes que inhiben transportadores de ácidos biliares de la membrana canalicular como el BSEP pueden exacerbar la acumulación de sales biliares conjugados en el hígado y dar lugar a síntomas clínicos. Si se considera necesario el uso concomitante, se recomienda la monitorización de las transaminasas séricas y bilirrubina.

Ácidos biliares resinas de fijación

Las resinas vinculadas a ácidos biliares como colestiramina, colestipol, colesevelam pueden adsorber y reducir la absorción de ácidos biliares y puede reducir la eficacia de Cholbam®. Tome Cholbam® al menos 1 hora antes o 4 a 6 horas (o en un intervalo tan grande como sea posible) después de un ácido biliar.

Antiácidos basados en Aluminio

Los antiácidos a base de aluminio han demostrado adsorber los ácidos biliares in vitro y pueden reducir la biodisponibilidad de Cholbam®. Tome Cholbam® al menos 1 hora antes o 4 a 6 horas (o en tan grande de un intervalo como sea posible) después de un antiácido a base de aluminio.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo Etario: La dosis de ácido cólico se administra a pacientes con defectos genéticos en la síntesis de ácidos biliares.

La dosis recomendada de Cholbam® es de 10 a 15 mg kg / administrados por vía oral una vez al día o dividida en dos dosis, en pacientes pediátricos y en adultos

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica.
- Protección de datos de la Información no divulgada según decreto 2085 de 2002.
- Inserto Allegado mediante radicado No. 2016150139

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe precisar de acuerdo al régimen posológico la no presentación de estudios preclínicos y allegar el reporte final del estudio CAC-002-01.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe allegar información de la epidemiología en Colombia y allegar el inserto en idioma español.

Finalmente, en cuanto al plan de gestión de riesgos, el cual fue evaluado en conjunto con el Grupo de Farmacovigilancia, se recomienda lo siguiente:

1. Allegar la información contenida en el PBRER por la reciente entrada en comercialización del producto, de acuerdo a la periodicidad de entrega internacional cada vez que se genere este documento, con su respectiva evaluación del riesgo.
2. Realizar la presentación al Invima del PGR (RMP) actualizado, cada vez que se requiera realizar un cambio de su información documental con base en la información presentada en los PBRER, análisis de la compañía y/o solicitud de la agencia sanitaria



- Si se confirma la presencia de enfermedad pulmonar intersticial discontinuar Tagrisso® permanentemente.
- Monitorear electrocardiogramas y electrolitos en pacientes con historia o predisposición a prolongación del QT o que están tomando medicamentos que prolongan el intervalo QT. Retire y luego reinicie a una dosis reducida o discontinúe permanentemente.
- Evaluar la fracción de eyección ventricular izquierda antes y durante el tratamiento
- Los pacientes que presenten signos y síntomas que sugieran queratitis deben ser remitidos con prontitud a un especialista oftalmólogo
- Usar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y después de la última dosis: 6 semanas para mujeres y 4 meses para hombres.

Reacciones adversas:

Efectos Indeseables

Resumen general del perfil de seguridad

Los datos de seguridad de Tagrisso® reflejan exposición de 411 pacientes con NSCLC positivo para mutación T790M, previamente tratados, quienes recibieron Tagrisso® a una dosis de 80 mg diarios. Aún no están disponibles datos comparativos de seguridad de estudios clínicos aleatorizados. La mayoría de reacciones adversas fueron de severidad Grado 1 o Grado 2. Las reacciones medicamentosas adversas (ADRs) reportadas con mayor frecuencia fueron diarrea (42%) y rash (erupción cutánea) (24%). Los eventos adversos Grado 3 y Grado 4 con Tagrisso® a través de ambos estudios fueron 26% y 1.2%, respectivamente. En pacientes tratados con Tagrisso® 80 mg una vez al día, se hicieron reducciones de la dosis a causa de ADRs en 3.4% de los pacientes. La discontinuación debido a eventos adversos o parámetros de laboratorio anormales fue de 5.6%.

Lista tabulada de reacciones adversas

La Tabla 2 enumera las incidencias de reacciones adversas reportadas con frecuencia en pacientes que estaban recibiendo Tagrisso®.

Se han identificado las siguientes reacciones medicamentosas adversas (ADRs) en estudios clínicos con pacientes que estaban recibiendo Tagrisso® como tratamiento para el NSCLC. La evaluación de seguridad informada a continuación se basa en los 411 pacientes positivos para mutación EGFR, que recibieron TAGRISSO® a una dosis de 80 mg diarios. Los pacientes con una historia médica pasada de EPI, EPI inducida por medicamento, neumonitis por radiación que requirió tratamiento con esteroide, o cualquier evidencia de EPI clínicamente activa, fueron excluidos de estudios clínicos. Los pacientes con alteraciones clínicamente importantes en el ritmo y conducción, según lo cuantificado a través de electrocardiograma (ECG) en reposo (por ej., intervalo QTc mayor de 470 ms), fueron excluidos de estos estudios. Las reacciones medicamentosas

adversas se enumeran de acuerdo con la clase de órganos y sistemas (SOC) en el MedDRA. Dentro de cada clase de órganos y sistemas, las reacciones medicamentosas adversas se califican según la frecuencia, colocando en primer lugar las reacciones más frecuentes. Dentro de cada agrupación de frecuencia, las reacciones medicamentosas adversas se presentan en orden decreciente de gravedad. Además, la categoría de frecuencia correspondiente para cada ADR se basa en la convención CIOMS III y se define como se indica a continuación: muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($> 1/100$ a $< 1/10$); infrecuente ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$); muy rara ($< 1/10,000$); desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles). Esta sección incluye solo datos derivados de estudios completados en los cuales se conoce la exposición del paciente. Los datos de la Tabla 2 son acumulativos de la extensión de los estudios AURA (Fase II) y AURA 2; solo se resumen eventos para pacientes que hubieran recibido al menos una dosis de TAGRISSO®.

Tabla 1. Reacciones adversas informadas en los estudios AURA^a

MedDRA SOC	Término en el MedDRA	Descriptor CIOMS/ frecuencia general (todos los grados CTCAE ^b)		Frecuencia de grado 3-4 según el CTCAE
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Enfermedad pulmonar intersticial ^c	Frecuentes (2.7%) ^d		0.7%
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Muy (42%)	frecuente	1%
	Estomatitis	Muy (12%)	frecuente	0%
Trastorno ocular	Queratitis ^e	Infrecuente (0.5%)		0%
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Erupción cutánea (Rash) ^f	Muy (41%)	frecuente	0.5%
	Piel seca ^g	Muy (31%)	frecuente	0%
	Paroniquia ^h	Muy (25%)	frecuente	0%
	Prurito ⁱ	Muy (14%)	frecuente	0%
Investigaciones	Prolongación del intervalo QTc ^j	Infrecuente (0.2%)		
Hallazgos basados en resultados de pruebas presentados como cambios de grado según el CTCAE	Disminución del recuento plaquetario ^k	Muy (54%)	frecuente	1.2%
	Disminución de los leucocitos ^k	Muy (67%)	frecuente	1.2%
	Disminución de los neutrófilos ^k	Muy (33%)	frecuente	3.4%

Los datos son acumulativos de la extensión de los estudios AURA (Fase II) y AURA 2; solo se resumen eventos en pacientes que hubieran recibido al menos una dosis de Tagrisso[®].

- b Criterios de Terminología Común del Instituto Nacional de Cáncer (NCI) para Eventos Adversos, versión 4.0.
- c Incluye casos informados dentro de los términos agrupados: Enfermedad pulmonar intersticial y neumonitis.
- d Se informaron 4 eventos grado 5 según el CTCAE (fatales).
- e Incluye casos reportados dentro de los términos agrupados: queratitis, queratitis punteada, erosión corneal, defecto del epitelio corneal, defecto corneal.

- f Incluye casos informados dentro de los términos agrupados como EAs de rash: Rash, rash generalizado, rash eritematoso, rash macular, rash maculopapular, rash papuloso, rash pustuloso, eritema, foliculitis, acné, dermatitis y dermatitis acneiforme.
- g Incluye casos informados dentro de los términos agrupados: Piel seca, fisuras cutáneas, xerosis, eczema.
- h Incluye casos informados dentro de los términos agrupados: Trastornos ungueales, trastornos del lecho ungueal, inflamación del lecho ungueal, sensibilidad del lecho ungueal, decoloración ungueal, trastorno ungueal, toxicidad ungueal distrofia ungueal, infección ungueal, estrías ungueales, onicoclasia, onicolisis, onicomadesis, paroniquia.
- i Incluye casos reportados dentro de los términos agrupados: prurito, prurito generalizado, prurito palpebral.
- j Representa la incidencia de pacientes que tenían una prolongación del intervalo QTc > 500 ms
- k Representa la incidencia de hallazgos de laboratorio, no de eventos adversos informados.

Poblaciones especiales

Ancianos

Del número total de pacientes en los estudios clínicos de osimertinib (N = 411), el 46 % tenía 65 años de edad o más, de quienes el 13 % tenía 75 años de edad y más. Comparados con los sujetos más jóvenes (<65), más sujetos ≥65 años de edad tuvieron reacciones adversas que condujeron a modificaciones de la dosis del medicamento del estudio (interrupciones o reducciones) (23 % versus 17%). Los tipos de eventos adversos fueron similares independientemente de la edad. Los pacientes de edad más avanzada experimentaron más reacciones adversas Grado 3 o mayor comparados con los pacientes más jóvenes (32% versus 28%). No se observaron diferencias en la eficacia entre estos sujetos y los más jóvenes

Interacciones: Interacciones con otros productos medicinales y otras forma de interacción:

Interacciones farmacocinéticas

Los inductores potentes de CYP3A4 pueden reducir la exposición de Osimertinib. Osimertinib puede incrementar la exposición de sustratos BCRP.

Sustancias activas que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de Osimertinib

Estudios in vitro han demostrado que el metabolismo de Fase I de Osimertinib se lleva a cabo predominantemente a través de CYP3A4 y CYP3A5. En un estudio clínico farmacocinético en pacientes, Tagrisso® coadministrado con 200 mg de itraconazol dos veces al día (un inhibidor potente CYP3A4) no tuvieron efecto clínicamente significativo

sobre la exposición de Osimertinib (área bajo la curva (AUC) aumentada un 24% (IC 90% 15, 35) y $C_{m\acute{a}x}$ disminuida -20% (IC 90% -27, -13). Por lo tanto, los inhibidores de CYP3A4 no tienen probabilidad de afectar la exposición de Osimertinib.

Sustancias activas que pueden reducir las concentraciones plasmáticas de osimertinib

En un estudio clínico farmacocinético en pacientes, el AUC en estado estable de osimertinib se redujo, -78% (IC 90% -81, -76), al coadministrarse con rifampicina (600 mg diarios por 21 días). Se recomienda evitar el uso concomitante de inductores potentes de CYP3A (por ej., fenitoína, rifampicina, carbamazepina, Hierba de San Juan) con Tagrisso®. Si no es posible, entonces aumente la dosis de TAGRISSO® a 160 mg durante el tratamiento con un inductor potente de CYP3A y reanude a una dosis de 80 mg, 3 semanas después de discontinuar el inductor potente de CYP3A. Con base en simulaciones de un modelo farmacocinético (PVPK) basado fisiológicamente, no se requieren ajustes de la dosis cuando se usa Tagrisso® con inductores moderados y/o débiles de CYP3A.

Efecto de sustancias activas reductoras del ácido gástrico sobre Osimertinib

En un estudio clínico farmacocinético, la coadministración de omeprazol no produjo cambios clínicamente relevantes en las exposiciones de osimertinib. Los agentes modificadores del pH gástrico se pueden usar concomitantemente con Tagrisso® sin ninguna restricción.

Sustancias activas cuyas concentraciones plasmáticas pueden ser alteradas por Tagrisso®

Con base en estudios in vitro, Osimertinib es un inhibidor competitivo del transportador BCRP.

En un estudio clínico PK, la coadministración de Tagrisso® con rosuvastatina (sustrato BCRP sensible) incrementó el AUC y $C_{m\acute{a}x}$ de rosuvastatina un 35% (IC 90% 15, 57) y un 72% (IC 90% 46, 103), respectivamente. Los pacientes que estaban tomando medicamentos concomitantes con distribución dependiente de BCRP y con índice terapéutico estrecho, se monitorearon estrechamente para detectar signos de cambios en la tolerabilidad como resultado de aumento en la exposición del medicamento concomitante mientras estaban recibiendo Tagrisso®.

En un estudio clínico PK, la coadministración de Tagrisso® con simvastatina (sustrato CYP3A4 sensible) redujo el AUC y $C_{m\acute{a}x}$ de simvastatina, -9% (IC 90% -23, 8) y -23% (IC 90% -37, -6), respectivamente. Estos cambios son pequeños y no tienen probabilidad de ser de significancia clínica. Son poco probables las interacciones clínicas PK con sustratos CYP3A4.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo Etario:

Posología y método de administración:

El tratamiento con Tagrisso® debe ser iniciado por un médico experimentado en el uso de terapias contra el cáncer.

Al considerar la posibilidad de usar Tagrisso® como tratamiento para NSCLC (Cáncer de pulmón de células no pequeñas por sus siglas en inglés) localmente avanzado o metastásico, es necesario determinar el estatus de la mutación EGFR T790M en los especímenes tumorales. Dicho estatus se debe determinar utilizando un método de prueba comprobado.

Posología

La dosis recomendada de Tagrisso® es 80 mg de osimertinib una vez al día hasta que ocurra progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Dosis omitida

Si se omite una dosis de Tagrisso®, reponga la dosis a menos que la siguiente dosis esté programada dentro de las 12 horas siguientes.

Tagrisso® se puede tomar con o sin alimentos a la misma hora todos los días.

Ajustes de la dosis

Se puede requerir interrupción de la dosificación y/o reducción de la dosis según la seguridad y tolerabilidad individual. Si se requiere reducción de la dosis, entonces se debe reducir la dosis de Tagrisso® a 40 mg una vez al día. En la Tabla 1 se muestran las guías para reducir la dosis a causa de toxicidades por reacciones adversas.

Tabla 2. Modificaciones de la dosis recomendada de Tagrisso®

Órgano blanco	Reacción adversa ^a	Modificación de la dosis
<i>Pulmonar</i>	EPI/Neumonitis	Descontinuar TAGRISO® en forma permanente.
<i>Cardíaco</i>	Intervalo QTc mayor de 500 mseg en al menos 2 ECGs separados.	Suspender TAGRISO® hasta que el intervalo QTc sea menor de 481 mseg o la recuperación hasta el nivel basal si el QTc inicial es mayor o igual a 481 mseg, y luego reiniciar a una dosis reducida (40 mg).
	Prolongación del intervalo QTc con signos/síntomas de arritmia grave.	Descontinuar TAGRISO® en forma permanente.

Órgano blanco	Reacción adversa ^a	Modificación de la dosis
Otro	Reacción adversa grado 3 o mayor.	Suspender TAGRISSO ® hasta por 3 semanas.
	Si la reacción adversa Grado 3 o mayor mejora hasta Grado 0-2 después se suspender TAGRISSO ® hasta por 3 semanas.	TAGRISSO ® se puede reiniciar a la misma dosis (80 mg) o a una dosis más baja (40 mg).
	Reacción adversa Grado 3 o mayor que no mejora hasta Grado 0-2 después de suspender TAGRISSO ® hasta por 3 semanas.	Descontinuar TAGRISSO ® en forma permanente.

^a Nota: Intensidad de los eventos clínicos clasificados por los Criterios de Terminología Común del Instituto Nacional de Cáncer (NCI) para Eventos Adversos (CTCAE) versión 4.0.

Poblaciones especiales de pacientes

No se requirió ajuste de la dosis debido a la edad, peso corporal, sexo, etnia y estatus de tabaquismo del paciente.

Población pediátrica y adolescentes:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Tagrisso® en niños o adolescentes menores de 18 años. No hay datos disponibles.

Método de administración:

Este producto medicinal es para uso oral. La tableta se debe deglutir entera con agua. La tableta no se debe triturar, dividir ni masticar.

Si el paciente es incapaz de deglutir la tableta, se puede dispersar primero en 50 mL de agua no carbonatada. Se debe soltar la tableta en el agua, sin triturlarla, revolver hasta que se disperse y deglutirla inmediatamente. Se debe añadir un vaso de agua adicional para asegurarse de que no quede residuo, y luego deglutirse inmediatamente. No se deben añadir otros líquidos.

Si se requiere administrarlo a través de una sonda nasogástrica, se debe seguir el mismo proceso antes mencionado pero utilizando volúmenes de 15 mL para la dispersión inicial y de 15 mL para el enjuague de los residuos. Los 30 mL de líquido restante se deben administrar según las instrucciones del fabricante de la sonda nasogástrica con purgas de agua apropiadas. La dispersión y residuos se deben administrar dentro de los primeros 30 minutos de la adición de las tabletas al agua.

Ancianos (>65 años):

El análisis farmacocinético de la población (PK) indicó que la edad no tuvo un impacto sobre la exposición de osimertinib y, por lo tanto, osimertinib se puede usar en adultos sin tener en cuenta la edad.

Daño hepático:

No se han llevado a cabo estudios clínicos para evaluar específicamente el efecto del daño hepático sobre la farmacocinética de osimertinib. Con base en el análisis (PK) de la población, no se recomienda ajuste de la dosis en pacientes con daño hepático leve (bilirrubina total $\leq$ ULN y AST $>$ ULN o bilirrubina total entre 1.0 y 1.5x ULN y cualquier valor de AST). No se ha establecido la dosis apropiada de Tagrisso® en pacientes con daño hepático moderado o severo.

Daño renal:

No se recomienda ajuste de la dosis en pacientes con daño renal leve y moderado. Se dispone de datos limitados en pacientes con daño renal severo. No se ha establecido la seguridad y eficacia de TAGRISSO® en pacientes con enfermedad renal terminal [Depuración de creatinina (CLcr) <15 mL/min, calculada con la ecuación de Cockcroft y Gault], o en diálisis. Se debe tener precaución al tratar pacientes con daño renal severo y enfermedad renal terminal.

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 de la Información no divulgada según decreto 2085 de 2002.
- Inserto para paciente: Fuente: Doc ID-003393122 Versión 1.0. Basado en: CPIL 27 Septiembre 2016.
- Información para prescribir Clave 1-2016. Fecha de preparación de la versión: Octubre 2016
- Inserto Profesional: Fuente: Doc ID-003393114 Versión 1.0. Basado en: CDS 29 Septiembre 2016

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesada debe allegar los resultados finales de los estudios clínicos fase II y fase III (AURA II y III) en curso por cuanto lo presentado corresponde a un estudio fase II en curso con resultados que como documenta el interesado aun están inmaduros.

Finalmente, en cuanto al plan de gestión de riesgos, el cual fue evaluado en conjunto con el Grupo de Farmacovigilancia, se recomienda lo siguiente:

- ### 3.1.1.3. OLUMIANT™

Composición:

Cada Comprimido recubierto con película de liberación inmediata contiene 4mg de Baricitinib

Forma farmacéutica: Comprimido recubierto con película de liberación inmediata

Indicaciones: Olumiant está indicado para el tratamiento de la artritis reumatoide activa de moderada a grave en pacientes adultos que han respondido de manera inadecuada a, o que son intolerantes a fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD, por sus siglas en inglés) (incluyendo DMARD biológicos o sintéticos convencionales). Olumianttm puede usarse como monoterapia o en combinación con DMARD sintéticos convencionales.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes enumerados en la sección Fórmula Cualitativa-Cuantitativa.

Precauciones y advertencias:

Infecciones

Baricitinib está asociado con una tasa aumentada de infecciones con mayores tasas de infecciones reportadas en la dosis de 4 mg en comparación con la dosis de 2 mg y el placebo. En pacientes no tratados previamente, la combinación con metotrexato dio como resultado una frecuencia aumentada de infecciones en comparación con baricitinib como monoterapia. Los riesgos y beneficios del tratamiento con Olumianttm deben considerarse cuidadosamente antes de iniciar la terapia en pacientes con infección activa, crónica o recurrente. Si se desarrolla una infección, el paciente debe ser monitoreado cuidadosamente y Olumianttm se debe interrumpir temporalmente si el paciente no responde a terapia convencional. El tratamiento con Olumianttm no debe reanudarse hasta que la infección se resuelva.

Tuberculosis

Los pacientes deberán examinarse para determinar la existencia de tuberculosis (TB) antes de comenzar con baricitinib. Olumiant™ no debe administrarse a pacientes con TB activa. Debe considerarse la terapia anti-TB antes del inicio de Olumiant™ en pacientes con TB latente no tratados previamente.

Anomalías hematológicas

Se notificaron recuento absoluto de neutrófilos (RAN) $< 1 \times 10^9$ células/L, recuento absoluto de linfocitos (RAL) $< 0,5 \times 10^9$ células/L y hemoglobina < 8 g/dL en menos de 1% de los pacientes en ensayos clínicos. El tratamiento no debe iniciarse, o debe interrumpirse temporalmente, en pacientes con un RAN $< 1 \times 10^9$ células/L, RAL $< 0,5 \times 10^9$ células/L o hemoglobina < 8 g/dL observados durante el tratamiento rutinario del paciente.

El riesgo de linfocitosis aumentó en pacientes de edad avanzada con artritis reumatoide. Se han notificado casos raros de trastornos linfoproliferativos.

Reactivación viral

Se notificó reactivación viral, incluyendo casos de reactivación de virus del herpes (por ejemplo, herpes zóster, herpes simple) en estudios clínicos. Si un paciente desarrolla herpes zóster, debe interrumpirse temporalmente el tratamiento con Olumiant™ hasta que se resuelva el episodio.

Deben realizarse exámenes para hepatitis viral según las directrices clínicas antes de comenzar la terapia con Olumianttm. Se excluyeron de los ensayos clínicos pacientes con evidencia de infección activa por hepatitis B o C. Se permitió que participaran pacientes que dieron positivo para el anticuerpo frente a hepatitis C pero negativo para el ARN del virus de la hepatitis C. También se permitió que participaran pacientes con anticuerpo de superficie frente a hepatitis B y anticuerpo del núcleo frente a hepatitis B, sin antígeno de superficie de hepatitis B; tales pacientes deben monitorizarse para determinar la expresión de ADN del virus de la hepatitis B (VHB). Si se detecta ADN del VHB, debe

consultarse a un especialista del hígado para determinar si está justificada la interrupción del tratamiento.

Vacunación

No hay datos disponibles sobre la respuesta a la vacunación con vacunas vivas atenuadas o inactivadas en pacientes que reciben baricitinib. No se debe administrar las vacunas vivas atenuadas, simultáneamente con, o dentro de las dos semanas anteriores al tratamiento con baricitinib. Se recomienda tenerse en cuenta la vacunación contra la varicela antes de iniciar el tratamiento con baricitinib, sobre todo en pacientes de edad avanzada, en línea con las actuales directrices de tratamiento internacionales sobre la vacunación contra la varicela en la artritis reumatoide.

Lípidos

Se notificaron aumentos dependientes de la dosis en parámetros de lípidos en sangre en pacientes tratados con baricitinib en comparación con placebo. Las elevaciones en colesterol LDL disminuyeron hasta niveles previos al tratamiento en respuesta a la terapia con estatinas. Los parámetros de lípidos deben evaluarse aproximadamente 12 semanas tras el inicio de la terapia con Olumiant™ y después los pacientes deben tratarse según las directrices clínicas internacionales para hiperlipidemia. No se ha determinado el efecto de estas elevaciones de los parámetros de lípidos sobre la morbimortalidad cardiovascular.

Elevaciones de las transaminasas hepáticas

Se notificaron aumentos en alanina transaminasa (ALT) y aspartato transaminasa (AST) hasta ≥ 5 y ≥ 10 veces el límite superior de lo normal en menos de 1% de los pacientes en ensayos clínicos. En pacientes no tratados previamente, la combinación con metotrexato dio como resultado una frecuencia aumentada de elevaciones de transaminasas hepáticas en comparación con la monoterapia con baricitinib. Si se observan aumentos en ALT o AST durante el tratamiento rutinario del paciente, y se sospecha lesión hepática inducida por el fármaco, debe interrumpirse Olumiant™ temporalmente hasta que se excluya este diagnóstico.

Tumores malignos

El riesgo de padecer tumores malignos incluyendo linfoma aumenta en pacientes con artritis reumatoide. Los medicamentos inmunomoduladores pueden aumentar el riesgo de padecer tumores malignos y linfoma. Los datos clínicos son insuficientes para evaluar la incidencia potencial de tumores malignos tras la exposición a baricitinib. Están en curso evaluaciones de la seguridad a largo plazo.

Monitorización de laboratorio

Tabla 4. Medidas de laboratorio y guía de monitorización

Medida de laboratorio	Acción	Guía de monitorización
Parámetros de lípidos	Los pacientes deben tratarse según las directrices clínicas locales para hiperlipidemia	12 semanas tras el inicio del tratamiento y después según las directrices clínicas internacionales para hiperlipidemia
Recuento absoluto de neutrófilos (RAN)	El tratamiento debe interrumpirse si RAN $< 1 \times 10^9$ células/L y puede reanudarse una vez que RAN vuelve a estar por encima de este valor	Antes del inicio del tratamiento y después según el tratamiento rutinario del paciente
Recuento absoluto de linfocitos (RAL)	El tratamiento debe interrumpirse si RAL $< 0,5 \times 10^9$ células/L y puede reanudarse una vez que RAL vuelve a estar por encima de este valor	
Hemoglobina (Hb)	El tratamiento debe interrumpirse si Hb < 8 g/dL y puede reanudarse una vez que Hb vuelve a estar por encima de este valor	
Transaminasas hepáticas	El tratamiento debe interrumpirse temporalmente si se sospecha lesión hepática inducida por el fármaco	

Medicamentos inmunosupresores

No se recomienda la combinación con DMARD biológicos u otros inhibidores de JAK, ya que no puede excluirse un riesgo de inmunosupresión aditiva. Los datos respecto al uso de baricitinib con medicamentos inmunosupresores potentes (por ejemplo, azatioprina, tacrolímús, ciclosporina) son limitados y debe tenerse precaución cuando se usen combinaciones de este tipo.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Se ha demostrado que la ruta JAK/STAT está involucrada en la adhesión celular y la polaridad celular que pueden afectar el desarrollo embrionario temprano. No hay datos adecuados del uso de baricitinib en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva. Baricitinib fue teratogénico en ratas y conejos. Los estudios con animales indican que baricitinib puede tener un efecto adverso en el desarrollo óseo en el útero a dosis más altas.

Olumianttm no debe usarse durante el embarazo. Debe recomendarse a mujeres en edad de procrear que eviten quedar embarazadas mientras toman Olumianttm y durante al menos 1 semana tras el final del tratamiento. Si una paciente se queda embarazada mientras toma Olumianttm se debe informar a los padres del riesgo potencial para el feto.

Lactancia

No se sabe si se excretan baricitinib/metabolitos en la leche humana. Datos farmacodinámicos/toxicológicos en animales han mostrado la excreción de baricitinib en la leche.

No puede excluirse un riesgo para los recién nacidos/lactantes y Olumianttm no debe usarse durante la lactancia. Debe tomarse una decisión sobre si se interrumpe la lactancia o si se interrumpe la terapia con Olumianttm teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio de la terapia para la mujer.

Fertilidad

Estudios en animales sugieren que el tratamiento con baricitinib tiene el potencial de disminuir la fertilidad femenina mientras se toma el tratamiento, pero no hubo efecto sobre la espermatogénesis masculina.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Olumianttm no tiene influencia, o es insignificante, sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas al medicamento (RAM) más frecuentemente notificadas que se producen en $\geq 2\%$ de los pacientes tratados con monoterapia con Olumianttm o en combinación con DMARD sintéticos convencionales fueron colesterol LDL aumentado (33,6%), infecciones del tracto respiratorio superior (14,7%) y náuseas (2,8%). Las infecciones notificadas con el tratamiento con Olumianttm incluyeron herpes zóster.

Lista tabulada de reacciones farmacológicas adversas

Un total de 3464 pacientes se trataron con Olumianttm en estudios clínicos en artritis reumatoide que representan 4214 años-paciente de exposición. De estos, 2166 pacientes con artritis reumatoide se expusieron a Olumianttm durante al menos un año. Se integraron seis estudios controlados con placebo (997 pacientes con una dosis de 4 mg una vez al día y 1070 pacientes con placebo) para evaluar la seguridad de Olumianttm en comparación con placebo hasta 16 semanas tras el inicio del tratamiento.

Tabla 5. Reacciones farmacológicas adversas

Estimación de la frecuencia: Muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$).

Clase de órgano y sistema	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente
Infecciones e infestaciones	Infecciones del tracto respiratorio superior ^a	Herpes zóster, Herpes simple ^b Gastroenteritis Infecciones del tracto urinario	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Anemia Trombocitosis >600 x 10 ⁹ células/L ^c	Neutropenia <1 x 10 ⁹ células/L ^c
Trastornos metabólicos y nutricionales	Hipercolesterolemia ^c		Hipertrigliceridemia
Trastornos gastrointestinales		Náuseas	
Trastornos hepato biliares		ALT aumentada ≥ 3 x ULN ^c	AST aumentada ≥ 3 x ULN ^c
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Amenorrea
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Acné
Investigaciones			Aumento de peso Creatina fosfoquinasa aumentada >5 x ULN ^c

^a Término combinado (sinusitis aguda, epiglottitis, laringitis, nasofaringitis, dolor bucofaríngeo, faringitis, faringoamigdalitis, rinitis, sinusitis, amigdalitis, traqueítis, infección del tracto respiratorio superior).

^b Término combinado (eczema herpético, herpes simple, herpes simple oftálmico, herpes bucal).

^c Incluye cambios detectados durante la monitorización de laboratorio.

Descripción de reacciones farmacológicas adversas seleccionadas

Náuseas

En pacientes no tratados previamente, a lo largo de 52 semanas, la frecuencia de náuseas fue mayor para el tratamiento de combinación de metotrexato y Olumiant™ (9,3%) en comparación con metotrexato solo (6,2%) u Olumiant™ solo (4,4%). Las náuseas fueron más frecuentes durante las primeras 2 semanas de tratamiento.

Infecciones

En estudios controlados, hasta 16 semanas, la tasa de incidencia de todas las infecciones (tasa de pacientes con ≥ 1 acontecimiento por 100 años-paciente de exposición) fue de 101 con Olumiant™ en comparación con 83 en el grupo con placebo. La mayoría de las infecciones fueron de leves a moderadas respecto a la gravedad. En los estudios que incluyeron ambas dosis, se informó infecciones en 31,9%, 28,8% y 24,1% de los pacientes a las 16 semanas en los grupos de 4 mg, 2 mg y placebo, respectivamente. Las tasas de notificación para Olumiant™ en comparación con placebo para las RAM relacionadas con infección fueron: Infecciones del tracto respiratorio superior (14,7 % frente a 11,7 %), infecciones del tracto urinario (3,4% frente a 2,7 %), gastroenteritis (1,6% frente a 0,8 %), herpes simple (1,8 % frente a 0,7 %) y herpes zóster (1,4 % frente a 0,4 %). En pacientes no tratados previamente, hasta 52 semanas, la frecuencia de infecciones del tracto respiratorio superior fue mayor para el tratamiento de combinación de metotrexato y Olumiant™ (26,0%) en comparación con metotrexato solo (22,9%) u Olumiant™ solo (22,0%). La tasa de infecciones graves con OLUMIANT™ (1,1 %) fue similar al placebo (1,2 %). Para Olumiant™, las infecciones graves más frecuentes fueron herpes zóster y celulitis. La tasa de infecciones graves se mantuvo durante la exposición a largo plazo. La tasa de incidencia global de infecciones graves en el programa de ensayos clínicos fue de 3,2 por 100 años-paciente.

Elevaciones de las transaminasas hepáticas

En estudios controlados, hasta 16 semanas, se observaron elevaciones de alanina transaminasa (ALT) y aspartato transaminasa (AST) ≥ 3 veces el límite superior de lo normal (ULN, por sus siglas en inglés) en 1,4 % y 0,8 % de los pacientes tratados con Olumiant™, en comparación con 1,0 % y 0,8 % respectivamente de los pacientes tratados con placebo. La mayoría de los casos de elevaciones de transaminasas hepáticas fueron asintomáticos y transitorios.

En pacientes no tratados previamente, la combinación de Olumiant™ con medicamentos potencialmente hepatotóxicos, tales como metotrexato, dio como resultado una frecuencia aumentada de estas elevaciones. Hasta 52 semanas, la frecuencia de elevaciones de ALT y AST ≥ 3 veces el límite superior fueron mayores para el tratamiento de combinación de metotrexato y Olumiant™ (7,5 % y 3,8 %) en comparación con metotrexato solo (2,9 % y 0,5 %) u Olumiant™ solo (1,9 % y 1,3 %).

El patrón y la incidencia de elevación en ALT/AST permanecieron estables a lo largo del tiempo incluyendo en el estudio de extensión a largo plazo.

Elevaciones de lípidos

El tratamiento con baricitinib se asoció con aumentos dependientes de la dosis en parámetros de lípidos incluyendo colesterol total, triglicéridos, colesterol LDL y colesterol HDL. No hubo ningún cambio en la razón LDL/HDL. Se observaron elevaciones a las 12 semanas y después de eso permanecieron estables a un valor más alto que el nivel inicial, incluso en el estudio de extensión a largo plazo. En estudios controlados, durante hasta 16 semanas, se observaron las siguientes tasas para OLUMIANT™ frente a placebo:

- Aumento de colesterol total $\geq 5,17$ mmol/L: 49,1 % frente a 15,8 %, respectivamente
- Aumento de colesterol LDL $\geq 3,36$ mmol/L: 33,6 % frente a 10,3 %, respectivamente
- Aumento de colesterol HDL $\geq 1,55$ mmol/L: 42,7 % frente a 13,8 %, respectivamente
- Aumento de triglicéridos $\geq 5,65$ mmol/L: 0,4 % frente a 0,5 %, respectivamente

En estudios que incluían ambas dosis, se observó una relación de la dosis con el aumento de colesterol total $\geq 5,17$ mmol/L notificado en 48,8%, 34,7% y 17,8% de los pacientes a las 16 semanas en los grupos de 4 mg, 2 mg y con placebo, respectivamente.

Las elevaciones en el colesterol LDL disminuyeron a los niveles previos al tratamiento en respuesta a la terapia con estatinas.

Creatina fosfoquinasa (CPK, por sus siglas en inglés)

En estudios controlados, durante hasta 16 semanas, fueron frecuentes aumentos en CPK. Se produjeron aumentos significativos (> 5 veces ULN) en 0,8 % de los pacientes tratados con Olumiant™ y 0,3 % de los pacientes tratados con placebo. Se observó una relación de la dosis con las elevaciones de CPK ≥ 5 veces el límite superior de lo normal notificado en 1,5%, 0,8% y 0,6% de los pacientes a las 16 semanas en los grupos de 4 mg, 2 mg y con placebo, respectivamente. La mayoría de los casos fueron transitorios y no requirieron la interrupción del tratamiento. En ensayos clínicos, no hubo casos confirmados de rabdomiolisis. Se observaron elevaciones de CPK a las 4 semanas y después permanecieron estables a un valor más alto que el nivel inicial, incluso en el estudio de extensión a largo plazo.

Neutropenia

En estudios controlados, durante hasta 16 semanas, se produjeron disminuciones en los recuentos de neutrófilos por debajo de 1×10^9 células/L en 0,3 % de los pacientes tratados con Olumiant™ en comparación con 0 % de los pacientes tratados con placebo. No hubo una relación clara entre las disminuciones en los recuentos de neutrófilos y la aparición de infecciones graves. Sin embargo, en estudios clínicos, se interrumpió el tratamiento en respuesta a RAN $< 1 \times 10^9$ células/L. El patrón y la incidencia de las

disminuciones en los recuentos de neutrófilos permanecieron estables a un valor más bajo que el nivel inicial a lo largo del tiempo incluso en el estudio de extensión a largo plazo.

Trombocitosis

En estudios controlados, durante hasta 16 semanas, se produjeron aumentos en los recuentos de plaquetas por encima de 600×10^9 células/L en 2,0% de los pacientes tratados con Olumiant[™] 4 mg y 1,1% de los pacientes tratados con placebo. No se observó asociación entre el aumento de los recuentos de plaquetas y los acontecimientos adversos de naturaleza trombótica. El patrón y la incidencia de aumentos en los recuentos de plaquetas permanecieron estables a un valor más alto que el nivel inicial a lo largo del tiempo incluso en el estudio de extensión a largo plazo.

Notificación de reacciones adversas sospechadas

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

Interacciones: Interacciones farmacodinámicas

Productos medicinales inmunosupresores:

No se ha estudiado la combinación con DMARD biológicos u otros inhibidores de JAK. El uso de baricitinib con productos medicinales inmunosupresores potentes tales como azatioprina, tacrolímús, ciclosporina estaba limitado en los estudios clínicos de baricitinib, y no se puede excluir un riesgo de inmunosupresión aditiva (véase la sección Advertencias y Precauciones Especiales de Uso).

Posibilidad de que otros productos medicinales afecten a la farmacocinética de baricitinib

Transportadores

In vitro, baricitinib es un sustrato para el transportador de aniones orgánico (OAT)3, P-glicoproteína (Pgp), proteína resistente al cáncer de mama (BCRP) y proteína de extrusión de múltiples fármacos y toxinas (MATE)2-K. En un estudio de farmacología clínica, la dosificación de probenecid (un inhibidor de OAT3 con fuerte potencial de inhibición) dio como resultado aproximadamente un aumento de 2 veces en $AUC_{(0-\infty)}$ sin cambio en $t_{m\acute{a}x}$ o $C_{m\acute{a}x}$ de baricitinib. Por lo tanto, la dosis recomendada en pacientes que toman inhibidores de OAT3 con un potencial de inhibición fuerte, tal como probenecid, es de 2 mg una vez al día. Las simulaciones con diclofenaco e ibuprofeno (inhibidores de OAT3 con potencial de inhibición menor) no predijeron efecto sobre baricitinib. La coadministración de baricitinib con ciclosporina (inhibidor de Pgp/BCRP) o metotrexato (sustrato de varios transportadores incluyendo OATP1B1, OAT1, OAT3, BCRP, MRP2, MRP3 y MRP4) no dio como resultado efectos clínicos significativos sobre la exposición a baricitinib.

Enzimas del citocromo P4500

In vitro, baricitinib es un sustrato de la enzima del citocromo P4500 (CYP)3A4 aunque menos de 10% de la dosis se metaboliza mediante oxidación. En estudios de farmacología clínica, la coadministración de baricitinib con ketoconazol (inhibidor de CYP3A fuerte) no dio como resultado interacción clínica significativa. La coadministración de baricitinib con fluconazol (inhibidor de CYP3A/CYP2C19/CYP2C9 moderado) o rifampicina (inductor de CYP3A fuerte) no dio como resultado cambios clínicos significativos en la exposición a baricitinib.

Agentes modificadores del pH gástrico

La elevación del pH gástrico con omeprazol no tuvo efecto clínico significativo sobre la exposición a baricitinib.

Posibilidad de que baricitinib afecte a la farmacocinética de otros productos medicinales

Transportadores

In vitro, baricitinib no inhibió OAT1, OAT3, transportador de cationes orgánico (OCT) 1, OCT2, OATP1B3, BCRP y MATE1 y MATE2-K, pero son improbables cambios clínicos significativos en medicamentos que son sustratos para estos transportadores. En estudios de farmacología clínica no hubo efectos clínicos significativos cuando se coadministró baricitinib con digoxina (sustrato de Pgp) o metotrexato (sustrato de varios transportadores).

Enzimas del citocromo P4500

En estudios de farmacología clínica, la coadministración de baricitinib con los sustratos de CYP3A simvastatina, etinilestradiol o levonorgestrel no dio como resultado cambios clínicos significativos en estos medicamentos.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo Etario: El tratamiento debe iniciarse por médicos experimentados en el diagnóstico y el tratamiento de la artritis reumatoide.

Posología

La dosis recomendada de Olumianttm es de 4 mg una vez al día. Una dosis de 2 mg una vez al día es adecuada para pacientes tales como aquellos de edad ≥ 75 años y puede ser apropiada para pacientes con antecedentes de infecciones crónicas o recurrentes. También puede considerarse una dosis de 2 mg una vez al día para pacientes que han logrado un control sostenido de la actividad de la enfermedad con 4 mg una vez al día y son elegibles para la reducción de la dosis.

El tratamiento no debe iniciarse en pacientes con un recuento absoluto de linfocitos (RAL) menor de $0,5 \times 10^9$ células/L, un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) menor de 1×10^9 células/L, o que tienen un valor de hemoglobina menor de 8 g/dL. El tratamiento puede iniciarse una vez que los valores hayan aumentado por encima de estos límites.

Insuficiencia renal

La dosis recomendada es de 2 mg una vez al día en pacientes con aclaramiento de creatinina entre 30 y 60 mL/min. No se recomienda el uso de Olumianttm en pacientes con aclaramiento de creatinina <30 mL/min.

Insuficiencia hepática

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. No se recomienda el uso de Olumianttm en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Coadministración con inhibidores de OAT3

La dosis recomendada es de 2 mg una vez al día en pacientes que toman inhibidores del Transportador de Aniones Orgánicos 3 (OAT3, por sus siglas en inglés) con un potencial de inhibición fuerte, tal como probenecid.

Pacientes de edad avanzada

La experiencia clínica en pacientes ≥ 75 años es muy limitada y en estos pacientes es adecuada una dosis de partida de 2 mg ya que los pacientes de edad avanzada presentan un mayor riesgo de padecer herpes zóster y otras infecciones. Con base en estudios farmacocinéticos, no hay ningún efecto de la edad sobre la exposición a baricitinib.

Población pediátrica

No se han establecido la seguridad y la eficacia de Olumianttm en niños y adolescentes de edades de 0 a 18 años. No hay datos disponibles.

Método de administración

Uso oral.

Olumianttm puede tomarse con o sin alimentos y puede tomarse en cualquier momento del día.

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 de la Información no divulgada según decreto 2085 de 2002.
- Inserto CDS26JAN16 v3.0 (18Oct16)

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos biológicos de la Comisión Revisora solicita al interesado que allegue estudios adicionales, con mayor tiempo de seguimiento para determinar con más claridad el balance de eficacia y seguridad del producto de la referencia, teniendo en cuenta la variación del esquema posológico y que está indicado para un trastorno crónico asociado a múltiples comorbilidades.

Finalmente, en cuanto al plan de gestión de riesgos, el cual fue evaluado en conjunto con el Grupo de Farmacovigilancia, se recomienda lo siguiente:

1. Realizar una especificación de las actividades de farmacovigilancia de rutina que se realizaran ya que no es claro dentro del documento a qué tipo de actividades se refiere.
2. Considerar de acuerdo a la información presentada dentro del DOSSIER, la importancia de incluir nuevos riesgos (potenciales o identificados) y sus respectivas medidas para minimizar el riesgo, como: hipersensibilidad, elevación del colesterol LDL, reactivación viral, alteraciones hematológicas (neutropenia, trombocitopenia y anemia), aumento de la CPK e insuficiencia renal.
3. Se debe aclarar cuáles son las actividades que van a realizar para medir la eficacia de las medidas de minimización de riesgo.

3.1.1.7. BELKYRA™

Expediente : 20111440
Radicado : 2016086408
Fecha : 28/06/2016
Interesado : Allergan De Colombia S.A.
Fabricante : Hospira Inc.

Composición: Cada mL contiene ácido desoxicólico 10 mg

Forma farmacéutica: Solución estéril inyectable

Indicaciones:

Exceso asociado con la grasa submentoniana:

Las inyecciones de Belkya™ (ácido desoxicólico) se indican para mejorar la apariencia de la convexidad o exceso moderado a grave asociado con la grasa submentoniana en adultos.

Limitación del uso:

La seguridad y uso efectivo de Belkya™ para el tratamiento de la grasa subcutánea fuera de la región submentoniana no se ha establecido y no se recomienda.

Contraindicaciones:

Belkya™ está contraindicado en la presencia de infección en los lugares de inyección. Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la formulación.

Precauciones y Advertencias:

Lesión del nervio marginal mandibular:

Durante los ensayos clínicos se han informado casos de lesión del nervio marginal mandibular, que se manifiesta con una sonrisa asimétrica o debilidad de los músculos faciales (paresia). Para evitar la posibilidad de lesión del nervio, no se debe inyectar Belkya™ en el nervio o muy próximo a la rama marginal mandibular del nervio facial. Todas las lesiones del nervio marginal mandibular informadas en los ensayos se resolvieron de forma espontánea (osciló entre 1-298 días, mediana de 44 días).

Disfagia:

La dificultad para tragar (disfagia) se presentó en los ensayos clínicos en el contexto de reacciones en el lugar de administración, por ejemplo, dolor, inflamación e induración del área submentoniana. Los casos de disfagia se resolvieron de forma espontánea (osciló entre 1-81 días, mediana de 3 días).

Los sujetos con disfagia en la actualidad o con antecedente de la misma se excluyeron de los ensayos clínicos. Evite el uso de Belkya™ en estos pacientes puesto que se puede exacerbar la disfagia activa o preexistente.

Hematoma/equimosis en el lugar de la inyección:

En los ensayos clínicos, el 72 % de los sujetos tratados con Belkya™ experimentaron hematoma/equimosis en el lugar de la inyección.

Belkya™ se debe usar con precaución en pacientes con trastornos hemorrágicos o que reciban en la actualidad tratamiento antiplaquetario o anticoagulante puesto que se puede presentar hemorragia excesiva o equimosis en el área de tratamiento.

Riesgo de la inyecciones en la proximidad de estructuras anatómicas vulnerables:

Para evitar el posible daño en el tejido, Belkya™ no se debe inyectar dentro o muy próximo (1-1,5 cm) a las glándulas salivales, ganglios linfáticos y músculos.

Recomiende a los pacientes informar a sus profesionales de la salud si desarrollan signos de paresia del nervio marginal mandibular (por ejemplo, sonrisa asimétrica, debilidad de los músculos faciales), dificultad para tragar o si algún síntoma preexistente empeora.

Sobredosis:

La inyección de dosis/volúmenes excesivos de Belkya™ puede incrementar el riesgo de reacciones adversas.

Almacenar a temperatura no mayor a 30 °C.

Belkya™ posee un holograma único en la etiqueta del vial. Si usted no ve un holograma, no utilice el producto.

Cada vial es para uso único en un solo paciente. No lo diluya. Deseche cualquier parte no utilizada.

Reacciones adversas:

Experiencia de los ensayos clínicos:

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo bajo condiciones muy diversas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no se pueden comparar directamente con las tasas en los ensayos clínicos de otro medicamento y pueden no reflejar las tasas que se observan en la práctica.

En los ensayos clínicos controlados con placebo, con doble enmascaramiento, se trataron 513 sujetos con Belkya™ y 506 sujetos se trataron con placebo. La población tenía entre 19 y 65 años de edad, 85% eran mujeres, 87% eran caucásicas, 8% afroamericanos. Al inicio la población tenía un IMC medio de 29 kg/m², convexidad submentoniana moderada a grave (clasificada como 2 o 3 en una escala de 0 a 4) y no presentaba laxitud dérmica excesiva. Los sujetos recibieron hasta 6 tratamientos con al menos 1 mes de separación y se siguieron hasta por 6 meses después de recibir el último tratamiento.

Las reacciones adversas informadas con mayor frecuencia se enumeran a continuación (Tabla 1).

Tabla 1. Reacciones adversas en los ensayos agrupados 1 y 2^a

Reacciones adversas	BELKYRA™ (N=513) n (%)	Placebo (N=506) n (%)
Reacciones en el lugar de la inyección	492 (96 %)	411 (81 %)
edema/inflamación	448 (87 %)	218 (43 %)
hematoma/equimosis	368 (72 %)	353 (70 %)
dolor	356 (70 %)	160 (32 %)
adormecimiento	341 (66 %)	29 (6 %)
eritema	136 (27 %)	91 (18 %)
induración	120 (23 %)	13 (3 %)
parestesia	70 (14 %)	20 (4 %)
nódulo	68 (13 %)	14 (3 %)
prurito	64 (12 %)	30 (6 %)
tensión de la piel	24 (5 %)	6 (1 %)
calor en el lugar	22 (4 %)	8 (2 %)
lesión del nervio ^b	20 (4 %)	1 (< 1 %)
Cefalea	41 (8 %)	20 (4 %)
Dolor orofaríngeo	15 (3 %)	7 (1 %)
Hipertensión	13 (3 %)	7 (1 %)
Náuseas	12 (2 %)	3 (1 %)
Disfagia	10 (2 %)	1 (<1 %)

^a Reacciones adversas que se presentaron en ≥ 2 % de sujetos tratados con Belkya™ y con incidencia mayor que el placebo

^b Paresia del nervio marginal mandibular

Otras reacciones adversas asociadas al uso de Belkya™ incluyen: hemorragia en el lugar de la inyección, decoloración en el lugar de la inyección, presíncope/síncope, linfadenopatía, urticaria en el lugar de la inyección y dolor cervical.

Las reacciones adversas que duraron más de 30 días y se presentaron en más del 10 % de los sujetos fueron adormecimiento en el lugar de la inyección (42 %), edema/inflamación en el lugar de la inyección (20 %), dolor en lugar de la inyección (16 %) e induración en el lugar de la inyección (13 %).

Interacciones:

Ninguna conocida.

Los resultados provenientes de los estudios in vitro indican que el ácido desoxicólico no inhibe o induce las enzimas del citocromo humano P450 (CYP) a concentraciones clínicamente relevantes. El ácido desoxicólico no inhibe los siguientes transportadores: P-gp, BCRP, MRP4, MRP2, OATP1B1, OATP2B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, NTCP ni ASBT.

Dosificación y Grupo Etario:

Dosis:

Belkya™ se inyecta dentro el tejido graso subcutáneo en el área submentoniana mediante el uso de una dosis ajustada al área de 2 mg/cm².

- Un tratamiento individual consta de un máximo de hasta 50 inyecciones de 0,2 mL cada una (hasta un total de 10 mL), separadas por una distancia de 1 cm.
- Se pueden administrar hasta 6 tratamientos individuales a intervalos no menores a un mes de separación.

La administración debe ser realizada en Adultos.

Uso en poblaciones específicas:

Embarazo:

No existen estudios adecuados y bien controlados de Belkya™ en mujeres embarazadas para informar el riesgo asociado al medicamento. El riesgo subyacente de anomalías congénitas importantes y aborto para la población indicada es desconocido. Sin embargo, el riesgo subyacente de anomalías congénitas importantes en la población general de los EEUU es de 2-4 % y de aborto es de 15-20 % de los embarazos clínicamente reconocidos. En estudios sobre reproducción en animales, no se observaron daños en el feto con la administración subcutánea de ácido Desoxicólico a ratas durante la organogénesis a dosis de hasta 5 veces la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD, por sus siglas en inglés) de 100 mg

Datos provenientes de estudios en animales:

Se han llevado a cabo estudios del desarrollo embrionario en ratas y conejos mediante el uso de dosis subcutáneas de ácido desoxicólico administrado durante el periodo de organogénesis. A efectos de comparar las dosis en animales con las dosis en humanos, la MRHD es 1,7 mg/kg (100 mg/60 kg). No se observó evidencia de daño fetal en ratas a las dosis más elevadas evaluadas (50 mg/kg), que es 5 veces mayor que la MRHD de Belkya™ basada en una comparación de mg/m². Sin embargo, se evidenció la pérdida del lóbulo pulmonar medio en conejos a todas las dosis evaluadas, incluso con la dosis más baja (10 mg/kg) que es 2 veces mayor que la MRHD de Belkya™ basada en una comparación de mg/m². Estos efectos pueden estar relacionados con la toxicidad materna, que también se observó en todas las dosis evaluadas.

Lactancia:

No existe información disponible sobre la presencia de ácido desoxicólico sintético en la leche humana, de los efectos del medicamento sobre el infante lactante o de los efectos del medicamento sobre la producción de leche. Los beneficios sobre el desarrollo y la salud de la lactancia materna deben considerarse junto con la necesidad clínica para la madre de Belkya™ y cualquier posible efecto adverso sobre el lactante por Belkya™ o por la afección materna subyacente.

Uso en población pediátrica:

La seguridad y efectividad en pacientes menores de 18 años no se ha establecido y Belkya™ no fue diseñada para usarse en niños o adolescentes.

Uso en población geriátrica:

Los ensayos clínicos de Belkya™ no incluyeron el número suficiente de sujetos de 65 años o más de edad para determinar si ellos responden de forma diferente que los sujetos más jóvenes. Otras experiencias clínicas informadas no han identificado diferencias en las respuestas entre los pacientes ancianos y los más jóvenes. En general, la selección de dosis para los pacientes ancianos debe ser cuidadosa, que usualmente inicia en el extremo inferior del rango de dosis, como consecuencia de la mayor frecuencia de trastornos en la función hepática, renal o cardíaca, enfermedades concomitantes u el uso de otros tratamientos farmacológicos.

Vía de Administración: Subcutánea

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 1.0 Revisión 04-2015

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y teniendo en cuenta la definición de medicamento de acuerdo a la normatividad sanitaria vigente, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el producto de la referencia no cumple con la misma:

“Medicamento. Es aquél preparado farmacéutico obtenido a partir de principios activos, con o sin sustancias auxiliares, presentado bajo forma farmacéutica que se utiliza para la prevención, alivio, diagnóstico, tratamiento, curación o rehabilitación de la enfermedad. Los envases, rótulos, etiquetas y empaques hacen parte integral del medicamento, por cuanto éstos garantizan su calidad, estabilidad y uso adecuado”

Adicionalmente se informa que la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora solicitó concepto a la Sala Especializada de Dispositivos Médicos y Otras Tecnologías, que mediante Acta No. 01 de 2017, numeral 3.8. conceptuó:

“3.8. La Doctora Luz Helena Franco Chaparro, mediante consecutivo 600-10626-16 de diciembre de 2016, solicita determinar si el producto Belkyra, con composición de ácido desoxicólico 10 mg solución estéril inyectable, con indicación de uso: mejorar la apariencia de la convexidad o exceso moderado a grave asociado con la grasa submentoniana en adultos, es considerado dispositivo médico.

Concepto: Una vez analizada y evaluada la información allegada, la Sala de Dispositivos Médicos y Otras Tecnologías, conceptúa que de acuerdo con la definición de dispositivo médico contemplada en el artículo 2 del Decreto 4725 de 2005:

“...Dispositivo médico para uso humano. Se entiende por dispositivo médico para uso humano, cualquier instrumento, aparato, máquina, software, equipo biomédico u otro artículo similar o relacionado, utilizado sólo o en combinación, incluyendo sus componentes, partes, accesorios y programas informáticos que intervengan en su correcta aplicación, propuesta por el fabricante para su uso en: Acta No. 1 de 2017 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA ASS-RSA-FM045 V0 01/04/2015

- a) Diagnóstico, prevención, supervisión, tratamiento o alivio de una enfermedad;***
- b) Diagnóstico, prevención, supervisión, tratamiento, alivio o compensación de una lesión o de una deficiencia;***
- c) Investigación, sustitución, modificación o soporte de la estructura anatómica o de un proceso fisiológico;***
- d) Diagnóstico del embarazo y control de la concepción;***

- e) Cuidado durante el embarazo, el nacimiento o después del mismo, incluyendo el cuidado del recién nacido;***
- f) Productos para desinfección y/o esterilización de dispositivos médicos. Los dispositivos médicos para uso humano, no deberán ejercer la acción principal que se desea por medios farmacológicos, inmunológicos o metabólicos...”***

En este sentido, teniendo presente su composición este producto no se encuentra contenido dentro de la definición de dispositivo médico. Asimismo, una vez revisada la base de datos de la Food and Drugs Administration – FDA, el producto en mención es considerado un medicamento. Se sugiere consultar los siguientes links:

http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/206333Orig1s000Approv.pdf
http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/206333Orig1s000RiskR.pdf
http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/206333Orig1s000TOC.cfm

B) PRODUCTO BIOLÓGICO

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

Expediente : 20109797
Radicado : 2016067653 / 2016149577
Fecha : 21/10/2016
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

asistencia médica adecuada cuando se administre sebelipasa alfa. Si se producen reacciones graves, se debe interrumpir de inmediato la infusión de sebelipasa alfa e iniciarse el tratamiento médico pertinente. Se deben considerar los riesgos y beneficios de volver a administrar sebelipasa alfa tras una reacción grave.

Tras la primera infusión de sebelipasa alfa, incluida la primera infusión tras un aumento de la dosis, se debe mantener a los pacientes en observación durante una hora para detectar cualquier signo o síntoma de anafilaxia o una reacción de hipersensibilidad grave.

El tratamiento de las reacciones de hipersensibilidad puede incluir la interrupción temporal de la infusión, la reducción de la velocidad de infusión o el tratamiento con antihistamínicos, antipiréticos o corticosteroides. En el caso de los pacientes que hayan experimentado reacciones alérgicas durante la infusión, cualquier readministración debe realizarse con cuidado. Si se interrumpe, se puede retomar la infusión a una velocidad más lenta, aumentándola en la medida en que el paciente la tolere. El tratamiento previo con antipiréticos o antihistamínicos puede evitar reacciones posteriores en aquellos casos en los que fue necesario el tratamiento sintomático.

En caso de reacción grave a la infusión o de ausencia o pérdida del efecto, debe comprobarse si los pacientes presentan anticuerpos contra el fármaco.

Este medicamento puede contener trazas de proteínas de huevo. Los pacientes con alergias conocidas al huevo fueron excluidos de los ensayos clínicos.

Excipientes:

Este medicamento contiene 33 mg de sodio por vial y se administra en una solución para infusión de cloruro sódico de 9 mg/mL (0,9 %). Se debe tomar esto en consideración en los pacientes con una dieta con sodio controlado.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad:

Las reacciones adversas más graves experimentadas por el 3 % de los pacientes de los estudios clínicos fueron signos y síntomas como consecuencia de la anafilaxia. Entre los signos y síntomas se incluyen molestia en el pecho, hiperemia conjuntival, disnea, erupción pruriginosa generalizada, hiperemia, edema palpebral leve, rinorrea, dificultad respiratoria intensa, taquicardia, taquipnea y urticaria.

Tabla de reacciones adversas:

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, piroxia ^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 Describas 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 presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016009839, emitido mediante Acta No. 18 de 2016, numeral 3.1.1.4., con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 18 de 2016, numeral 3.1.1.3., 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 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) en pacientes hasta 18 años con deficiencia de lipasa ácida lisosomal (LAL) demostrado por diagnóstico clínico, paraclínico (prueba de LAL entre otras) y genético.

Este producto debe ser supervisado por un especialista en el manejo de pacientes con enfermedades metabólicas y hepática, y se debe realizar un seguimiento periódico de la evolución del paciente que permita establecer la calidad de la respuesta.

No se acepta la indicación para mayores de 18 años ya que la población evaluada mayor de 18 años es muy baja y además si bien hay mejora e aspectos bioquímicos existen dudas sobre la utilidad clínica

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 asistencia médica adecuada cuando se administre sebelipasa alfa. Si se producen reacciones graves, se debe interrumpir de inmediato la infusión de sebelipasa alfa e iniciarse el tratamiento médico pertinente. Se deben considerar los riesgos y beneficios de volver a administrar sebelipasa alfa tras una reacción grave.

Tras la primera infusión de sebelipasa alfa, incluida la primera infusión tras un aumento de la dosis, se debe mantener a los pacientes en observación durante una hora para detectar cualquier signo o síntoma de anafilaxia o una reacción de hipersensibilidad grave.

El tratamiento de las reacciones de hipersensibilidad puede incluir la interrupción temporal de la infusión, la reducción de la velocidad de infusión o el tratamiento con antihistamínicos, antipiréticos o corticosteroides. En el caso de los pacientes que hayan experimentado reacciones alérgicas durante la infusión, cualquier readministración debe realizarse con cuidado. Si se interrumpe, se puede retomar la infusión a una velocidad más lenta, aumentándola en la medida en que el paciente la tolere. El tratamiento previo con antipiréticos o antihistamínicos puede evitar reacciones posteriores en aquellos casos en los que fue necesario el tratamiento sintomático.

En caso de reacción grave a la infusión o de ausencia o pérdida del efecto, debe comprobarse si los pacientes presentan anticuerpos contra el fármaco.

Este medicamento puede contener trazas de proteínas de huevo. Los pacientes con alergias conocidas al huevo fueron excluidos de los ensayos clínicos.

Excipientes:

Este medicamento contiene 33 mg de sodio por vial y se administra en una solución para infusión de cloruro sódico de 9 mg/mL (0,9 %). Se debe tomar esto en consideración en los pacientes con una dieta con sodio controlado.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad:

Las reacciones adversas más graves experimentadas por el 3 % de los pacientes de los estudios clínicos fueron signos y síntomas como consecuencia de la anafilaxia. Entre los signos y síntomas se incluyen molestia en el pecho, hiperemia conjuntival, disnea, erupción pruriginosa generalizada, hiperemia, edema palpebral leve, rinorrea, dificultad respiratoria intensa, taquicardia, taquipnea y urticaria.

Tabla de reacciones adversas:

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 Descri tas 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 Descritas 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:

La dosis recomendada en niños 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 adulta:

No se ha evaluado suficientemente la seguridad ni la eficacia de Kanuma en pacientes mayores de 18 años y tampoco se puede hacer una recomendación posológica alternativa para estos pacientes.

Vía de Administración: Intravenosa

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 8.2.7.0.N170

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.

3.1.1.9. KEVZARA®

Expediente : 20107438
Radicado : 2016040180 / 2016164714
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 Keevzara® (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, discontinuar 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: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe enviar datos más maduros de los estudios que se encuentran en curso dado que la información presentada no permite hacer un balance beneficio riesgo favorable.

Adicionalmente, la Sala considera el interesado debe allegar la caracterización fisicoquímica, molecular y biológica y sistema de expresión, línea de producción, método de fabricación.

3.1.1.10. NEXOBRID®

Expediente : 20111086
Radicado : 2016082163 / 2016164488
Fecha : 20/06/2016
Interesado : Avalon Pharmaceutical
Fabricante : MediWound Ltd

Composición:

Nexobrid (1:10)

El vial contiene 5 g de concentrado de enzimas proteolíticas enriquecidas en bromelaína, correspondientes a 0,09 g/g de concentrado de enzimas proteolíticas enriquecidas en bromelaína tras la mezcla (o 5 g/55 g de gel).

Las enzimas proteolíticas son una mezcla de enzimas del tallo de *Ananas comosus* (planta de la piña).

Forma farmacéutica: Polvo y gel para gel

Indicaciones: NexoBrid está indicado para la extracción de escaras en adultos con quemaduras térmicas de espesor parcial profundo y completo.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo, a la piña o a la papaina (ver también Advertencias y precauciones especiales de empleo) o a alguno de los excipientes

Precauciones y Advertencias:

El concentrado de enzimas proteolíticas enriquecidas en bromelaína se absorbe sistémicamente de las zonas quemadas.

No se recomienda el uso de NexoBrid en:

- quemaduras penetrantes en las que se encuentran expuestos, o podrían quedar expuestos durante el desbridamiento, materiales extraños (p. ej., implantes, marcapasos y derivaciones) y/o estructuras vitales (p. ej., vasos de gran calibre, ojos).
- quemaduras químicas.
- heridas contaminadas con sustancia radiactivas y otras sustancias peligrosas para evitar reacciones imprevisibles con el producto y un riesgo aumentado de diseminación de la sustancia nociva.

Uso en pacientes con enfermedad cardiopulmonar y pulmonar:

NexoBrid debe usarse con precaución en los pacientes con enfermedad cardiopulmonar y pulmonar, incluidos los traumatismos pulmonares por quemadura presuntos o confirmados.

Deben observarse los principios generales de adecuado cuidado de las quemaduras durante el uso de NexoBrid. Esto incluye un apropiado recubrimiento de las heridas para el tejido expuesto.

Heridas para las que no existe experiencia o ésta es limitada:

No existe experiencia con el uso de NexoBrid en:

- las quemaduras perineales y genitales.
- las quemaduras eléctricas.

La información sobre el uso de NexoBrid es limitada en las quemaduras faciales.

NexoBrid debe usarse con precaución en estos pacientes.

Los datos farmacocinéticos para los pacientes con un ASCT mayor del 15% son limitados. Debido a consideraciones de seguridad, NexoBrid no debe aplicarse a más de un 15% del área de superficie corporal total (ASCT).

Prevención de las complicaciones en la herida:

En los estudios con NexoBrid, las heridas con restos dérmicos visibles se dejaron curar mediante epitelización espontánea. En varios casos, no se produjo una curación adecuada y fue preciso realizar autoinjertos en una fecha posterior, lo que conllevó retrasos significativos en el cierre de las heridas, que se asocian con un riesgo aumentado de complicaciones relacionadas con las mismas. Por lo tanto, en las heridas con zonas de espesor completo y las quemaduras profundas deben implantarse autoinjertos lo antes posible tras el desbridamiento con NexoBrid. También debe evaluarse con cuidado la implantación de cubiertas cutáneas permanentes (p. ej., autoinjertos) en las heridas de espesor parcial profundo poco tiempo después del desbridamiento con NexoBrid.

Tal como ocurre con los lechos desbridados quirúrgicamente, a fin de prevenir la desecación y/o la formación de pseudoescaras y/o las infecciones, la zona desbridada debe recubrirse de forma inmediata con apósitos o sustitutos cutáneos temporales o permanentes. Cuando se aplique una cubierta cutánea permanente (p. ej., un autoinjerto) o un sustituto cutáneo temporal (p. ej., un aloinjerto) a una zona recientemente desbridada mediante métodos enzimáticos, debe tenerse cuidado de limpiar y refrescar el lecho desbridado mediante, p. ej., cepillado o raspado para permitir la adherencia de los apósitos.

Protección ocular:

Debe evitarse el contacto directo con los ojos. Si existe riesgo de contacto ocular, los ojos del paciente deben protegerse con una pomada oftálmica grasa.

En caso de exposición ocular, irrigue los ojos expuestos con abundante cantidad de agua durante al menos 15 minutos.

Reacciones de hipersensibilidad, exposición cutánea:

Existen datos clínicos limitados para evaluar la capacidad de sensibilización de NexoBrid. En la bibliografía médica se han notificado reacciones alérgicas a la bromelaína (incluidas reacciones anafilácticas y otras reacciones de tipo inmediato con manifestaciones como broncoespasmo, angioedema, urticaria y reacciones mucosas y gastrointestinales). Se han notificado casos de presunta sensibilización tras exposición oral y tras exposición ocupacional repetida por vía aérea. Además, se ha notificado una reacción alérgica cutánea de tipo retardado (queilitis) tras exposición dérmica a largo plazo (enjuague bucal).

La capacidad de NexoBrid (un producto proteico) para causar sensibilización debe tenerse en cuenta cuando se reexponga a los pacientes a productos que contengan bromelaína en ocasiones posteriores. No se recomienda el uso de NexoBrid en lesiones por quemadura subsiguientes.

En caso de exposición cutánea, NexoBrid debe aclararse con agua para reducir la probabilidad de sensibilización cutánea.

Sensibilidad cruzada:

En la bibliografía médica se ha notificado sensibilidad cruzada entre la bromelaína y la papaína, así como las proteínas del látex (conocida como síndrome látex-fruta), el veneno de abeja y el polen de olivo.

Coagulopatía:

Se desconoce si la aplicación de NexoBrid tiene algún efecto clínicamente importante sobre la hemostasia.

En la bibliografía médica, se han notificado un aumento de la frecuencia cardíaca (incluida taquicardia), una reducción de la agregación plaquetaria y de las concentraciones plasmáticas de fibrinógeno y un moderado aumento de los tiempos de protrombina y parcial de tromboplastina como posibles efectos tras la administración oral de bromelaína. Los datos in vitro y en animales sugieren que la bromelaína puede favorecer también la fibrinólisis. Durante el desarrollo clínico de NexoBrid, no se observaron datos indicativos de un aumento de la tendencia a las hemorragias ni de sangrados en el lugar de desbridamiento.

NexoBrid debe usarse con precaución en los pacientes con trastornos de la coagulación, bajos recuentos plaquetarios y riesgo aumentado de hemorragias por otras causas como, p. ej., úlceras pépticas y sepsis.

Se debe monitorizar a los pacientes en busca de posibles signos de anomalías de la coagulación.

Monitorización:

Además de la monitorización habitual en los pacientes quemados (p. ej., constantes vitales, estado en cuanto a volumen/agua/electrolitos, recuento sanguíneo completo, albúmina sérica y concentraciones de enzimas hepáticas), los pacientes tratados con NexoBrid deben monitorizarse en busca de:

- Un aumento de la temperatura corporal.
- Signos de procesos inflamatorios e infecciosos locales y sistémicos.
- Situaciones que podrían precipitarse o empeorar como consecuencia de la premedicación analgésica (p. ej., dilatación gástrica, náuseas y riesgo de vómitos súbitos, estreñimiento) o de la profilaxis antibiótica (p. ej., diarrea).
- Signos de reacciones alérgicas locales o sistémicas.
- Efectos potenciales sobre la hemostasia.

Retirada de los medicamentos antibacterianos de uso tópico antes de la aplicación de NexoBrid

Todos los medicamentos antibacterianos de uso tópico deben retirarse antes de la aplicación de NexoBrid. Los restos de medicamentos antibacterianos pueden interferir con la actividad de NexoBrid reduciendo su eficacia.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad:

Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas en relación con el uso de NexoBrid son dolor local y pirexia/hipertermia transitoria. Cuando NexoBrid se utilizó en una pauta que incluía la analgesia preventiva recomendada tal como se emplea habitualmente para los cambios de apósitos de gran tamaño en los pacientes quemados, así como la impregnación con solución antibacteriana de la zona de tratamiento antes y después de la aplicación de NexoBrid, se notificó dolor en el 3,6% de los pacientes y pirexia/hipertermia en el 19,1%. La frecuencia del dolor y la pirexia/hipertermia fue mayor sin estas medidas de precaución

Tabla de reacciones adversas:

Las siguientes definiciones corresponden a la terminología de frecuencia utilizada a partir de ahora:

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).

Las frecuencias de las reacciones adversas indicadas a continuación reflejan el uso de NexoBrid para extraer la escara de quemaduras de espesor parcial profundo o completo en una pauta con profilaxis antibacteriana local, la analgesia recomendada y el recubrimiento de la zona lesional tras la aplicación de NexoBrid durante 4 horas con un apósito oclusivo para el confinamiento de NexoBrid en la herida.

El asterisco (*) indica que se proporciona información adicional sobre la reacción adversa correspondiente después de la lista de reacciones adversas.

Infecciones e infestaciones

Frecuentes: Infección de la herida

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo/Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos

Frecuentes: Complicación de la herida*

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración
 Muy frecuentes: Pirexia/hipertermia*
 Frecuentes: Dolor local

Descripción de reacciones adversas seleccionadas:

Pirexia/hipertermia:

En los estudios en los que se utilizó una impregnación rutinaria con solución antibacteriana de la zona de tratamiento antes y después de la aplicación de NexoBrid, se notificó pirexia o hipertermia en el 19,1% de los pacientes tratados con NexoBrid y en el 15,8% de los pacientes del grupo de control tratados de acuerdo con las pautas de cuidado estándar. En el grupo tratado con NexoBrid, el acontecimiento se clasificó como leve, moderado o grave en el 9,1%, el 9,1% y el 0% de los pacientes, respectivamente. En los estudios sin impregnación con solución antibacteriana, se notificó pirexia o hipertermia en el 35,6% de los pacientes tratados con NexoBrid, frente al 18,6% de los pacientes del grupo de control. En el grupo tratado con NexoBrid, el acontecimiento se clasificó como leve, moderado o grave en el 30,0%, el 5,6% y el 1,1% de los pacientes, respectivamente.

Dolor:

En los estudios en los que la pauta de tratamiento con NexoBrid incluía la analgesia preventiva recomendada tal como se emplea habitualmente para los cambios de apósitos de gran tamaño en los pacientes quemados (ver sección Posología y forma de administración), se notificó dolor local en el 3,6% de los pacientes tratados con NexoBrid y en el 4,0% de los pacientes del grupo de control tratados de acuerdo con las pautas de cuidado estándar. En el grupo tratado con NexoBrid, el acontecimiento se clasificó como leve, moderado o grave en el 0,9%, el 0,9% y el 1,8% de los pacientes, respectivamente. En los estudios en los que se administró analgesia según un régimen a demanda a los pacientes tratados con NexoBrid, se notificó dolor en el 23,3% de los pacientes tratados con NexoBrid y en el 11,4% de los pacientes del grupo de control. En el grupo tratado con NexoBrid, el acontecimiento se clasificó como leve, moderado o grave en el 6,7%, el 7,8% y el 8,9% de los pacientes, respectivamente.

Complicaciones de la herida:

En los estudios clínicos de fases 2 y 3, se notificaron ciertos tipos de complicaciones de la herida con mayor frecuencia en el grupo tratado con NexoBrid que en el tratado de acuerdo con las pautas de cuidados estándar (PCE) de los centros del estudio. Entre estos acontecimientos se encontraban: profundización o desecación (descomposición) de la herida en 5 pacientes (2,4%) con NexoBrid y en 0 con las PCE y fracaso (parcial) del injerto en 6 pacientes (2,9%) con NexoBrid y en 2 (1,6%) con las PCE.

Infecciones generales:

En los estudios clínicos de fases 2 y 3, se notificaron infecciones generales (no relacionadas con la herida, como, p. ej., infecciones del tracto urinario, infecciones víricas) con mayor frecuencia en el grupo tratado con NexoBrid (0,147 acontecimientos por paciente) que en el tratado de acuerdo con las PCE (0,079 acontecimientos por paciente).

Población pediátrica:

Sólo se dispone de datos de seguridad limitados con respecto al uso en la población pediátrica. De acuerdo con estos datos, se prevé que el perfil global de seguridad en niños de 4 o más años de edad y en adolescentes es similar al perfil en adultos.

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:

No se han realizado estudios de interacciones con NexxBrid.

Se han notificado una reducción de la agregación plaquetaria y de las concentraciones plasmáticas de fibrinógeno y un moderado aumento de los tiempos de protrombina y parcial de tromboplastina como posibles efectos tras la administración oral de bromelaína. Los datos in vitro y en animales sugieren que la bromelaína puede favorecer también la fibrinolisis. Por lo tanto, es necesario obrar con precaución y realizar una monitorización cuando se prescriban medicamentos concomitantes que afecten a la coagulación.

NexoBrid, cuando se absorbe, es un inhibidor del citocromo P 450 2C8 (CYP2C8) y P 450 2C9 (CYP2C9). Esto debe tenerse en cuenta si se usa en pacientes tratados con sustratos de CYP2C8 (incluidos amiodarona, amodiaquina, cloroquina, fluvastatina, paclitaxel, pioglitazona, repaglinida, rosiglitazona, sorafenib y torasemida) y con sustratos de CYP2C9 (incluidos ibuprofeno, tolbutamida, glipizida, losartán, celecoxib, warfarina y fenitoína).

Los medicamentos antibacterianos de uso tópico (p. ej., sulfadiazina argéntica o povidona yodada) pueden reducir la eficacia de NexoBrid.

La bromelaína puede potenciar las acciones del fluorouracilo y la vincristina.

La bromelaína puede potenciar el efecto hipotensor de los IECA y, por consiguiente, causar una mayor reducción de la presión arterial de lo esperado.

La bromelaína puede aumentar la somnolencia causada por algunos medicamentos (p. ej., benzodiazepinas, barbitúricos, narcóticos y antidepresivos).

Dosificación y Grupo Etario:

La aplicación de NexoBrid debe ser efectuada únicamente por profesionales sanitarios cualificados, en centros especializados en quemados.

Posología:

Se aplican 5 g de NexoBrid polvo en 50 g de gel por área quemada de 250 cm².

NexoBrid no debe aplicarse a más de un 15% del área de Superficie Corporal Total (ASCT).

NexoBrid debe dejarse en contacto con la quemadura durante un periodo de 4 horas. La información sobre el uso de NexoBrid en zonas donde la escara persiste tras la primera aplicación es muy limitada.

No se recomienda una segunda aplicación subsiguiente.

Poblaciones especiales:

Insuficiencia renal:

No existe información sobre el uso de NexoBrid en los pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática:

No existe información sobre el uso de NexoBrid en los pacientes con insuficiencia hepática.

Pacientes de edad avanzada:

La experiencia con NexoBrid en los pacientes de edad avanzada (>65 años) es limitada. La evaluación del beneficio/riesgo debe incluir las consideraciones pertinentes a la mayor frecuencia de enfermedades concomitantes o de tratamientos con otros medicamentos en los ancianos. No es necesario ajustar la dosis.

Población pediátrica:

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de NexoBrid en niños y adolescentes menores de 18 años. Los datos actualmente disponibles están descritos en las secciones 4.8 y 5.1; sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica.

El uso de NexoBrid no está indicado en los pacientes menores de 18 años.

Vía de Administración: Tópico

Condición de Venta: 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
- Inserto versión 01, June 30, 2014
- Inclusión 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 considera que el interesado debe allegar estudios clínicos comparativos con un estándar para la indicación propuesta tal como colagenasa que permitan establecer el real balance de su eficacia y seguridad.

Adicionalmente, el interesado debe allegar información completa sobre la caracterización.

Asi mismo, la Sala no encuentra elementos para justificar su inclusión dentro del listado de medicamentos vitales no disponibles ya que no cumple con los criterios estipulados para ello, ya que no es un producto que sea indispensable para la vida y hay alternativas terapéuticas en el mercado (Decreto 481 de 2004).

3.1.1.11. OCREVUS

Expediente : 20115374
Radicado : 2016134647
Fecha : 23/09/2016
Interesado : Productos Roche S.A

Composición: Cada vial contiene 300mg de ocrelizumab

Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión

Indicaciones: Ocrevus está indicado para el tratamiento de pacientes con formas recidivantes de esclerosis múltiple (EMR) para suprimir las recaídas y la progresión de la enfermedad (actividad de la enfermedad clínica y subclínica).

Ocrevus está indicado para el tratamiento de pacientes con esclerosis múltiple progresiva primaria (EMPP) para retrasar la progresión de la enfermedad y reducir el deterioro de la velocidad de marcha.

Contraindicaciones: Ocrevus está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al ocrelizumab o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias: Reacciones relacionadas con la infusión (RRI)
Ocrevus se asocia a RRI, que pueden estar relacionadas con la liberación de citocinas y de otros mediadores químicos.

Los síntomas de una RRI pueden presentarse en cualquier infusión, pero se han registrado más frecuentemente durante la primera. Las RRI pueden producirse en un plazo de 24 horas desde la infusión. Estas reacciones pueden manifestarse por prurito, exantema, urticaria, eritema, irritación de garganta, dolor bucofaríngeo, disnea, edema faríngeo o laríngeo, sofocos, hipotensión, pirexia, fatiga, cefalea, mareos, náuseas y taquicardia. Se debe observar a los pacientes tratados con OCREVUS durante al menos 1 hora después de finalizar la infusión para detectar cualquier signo o síntoma de una RRI [3, 4, 5]. Los médicos deben advertir a los pacientes de que las RRI pueden producirse en un plazo de 24 horas desde la infusión.

También pueden producirse reacciones de hipersensibilidad (reacciones alérgicas agudas al fármaco). Las RRI pueden ser clínicamente indistinguibles de las reacciones de hipersensibilidad agudas (mediadas por IgE) de tipo 1.

Para obtener información sobre la premedicación para reducir la frecuencia y la gravedad de las RRI, véase el apartado 2.2 Posología y forma de administración).
Manejo de las reacciones relacionadas con la infusión.

En lo que respecta a los pacientes que sufran síntomas de RRI potencialmente mortales, graves o de leves a moderadas, véase el apartado 2.2 Posología y forma de administración - Ajustes de la infusión durante el tratamiento.

Si el paciente sufre síntomas pulmonares graves (por ejemplo: broncoespasmo, crisis asmática), se interrumpirá la infusión inmediata y permanentemente. Después de administrar tratamiento sintomático, se debe vigilar al paciente hasta que se hayan resuelto los síntomas pulmonares, ya que se puede producir un empeoramiento después de la mejoría inicial de los síntomas clínicos.

Durante las infusiones de Ocrevus puede producirse hipotensión arterial como síntoma de una reacción relacionada con la infusión. En consecuencia, se planteará la suspensión de la medicación antihipertensora en las 12 horas anteriores a la infusión y durante cada

infusión de Ocrevus. No se ha estudiado a pacientes con antecedentes de insuficiencia cardíaca congestiva (clases III y IV de la escala de la New York Heart Association).

Reacciones de hipersensibilidad

No se han notificado reacciones de hipersensibilidad con Ocrevus en los ensayos clínicos comparativos [6].

Desde el punto de vista de los síntomas, puede ser difícil distinguir las reacciones de hipersensibilidad de las RRI. Durante cualquier infusión puede producirse una reacción de hipersensibilidad, aunque generalmente no se presentan en la primera. En infusiones posteriores, si aparecen síntomas más graves que los anteriores o surgen nuevos síntomas graves, se debe considerar cuanto antes una posible reacción de hipersensibilidad. Si se sospecha una reacción de hipersensibilidad durante una infusión, se detendrá la infusión inmediata y permanentemente. Los pacientes con hipersensibilidad conocida al ocrelizumab mediada por IgE no deben ser tratados.

Infecciones

En pacientes con una infección activa se debe retrasar la administración de Ocrevus hasta que se haya resuelto la infección.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LEMP)

No se han identificado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LEMP) en ensayos clínicos con OCREVUS. Se han observado casos de infección por el virus de John Cunningham (virus JC), que dio lugar a una LEMP en pacientes tratados con anticuerpos anti-CD20 y otras terapias de la esclerosis múltiple y se asoció a factores de riesgo (por ejemplo: población de pacientes, politerapia con inmunosupresores). Sin embargo, no puede descartarse el riesgo de LEMP. Se debe vigilar a los pacientes para detectar signos y síntomas iniciales de LEMP —que pueden incluir cualquier signo o síntoma neurológico de nueva aparición, o el empeoramiento de los ya existentes—, dado que pueden ser similares a los de una recaída de la esclerosis múltiple.

Se considerará la evaluación de la LEMP, que incluye la resonancia magnética nuclear (RMN), preferiblemente con contraste (en comparación con la RMN previa al tratamiento), la realización de análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) para confirmar la presencia de ADN del virus JC y evaluaciones neurológicas repetidas.

Se suspenderá la administración de Ocrevus si se sospecha una LEMP; de confirmarse, se retirará definitivamente el tratamiento.

Reactivación de la hepatitis B

No se notificaron casos de reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) en pacientes con esclerosis múltiple tratados con Ocrevus. En pacientes tratados con anticuerpos anti-CD20 se han notificado casos de reactivación del VHB, que en ocasiones provocó una hepatitis fulminante, insuficiencia hepática y la muerte.

Antes de iniciar el tratamiento con Ocrevus se deben realizar pruebas de detección del VHB a todos los pacientes, según las pautas locales. No se debe tratar con Ocrevus a los pacientes con infección activa por el VHB (es decir, una infección activa confirmada por los resultados positivos en las pruebas de detección del antígeno de superficie del virus de la hepatitis B [HBsAg] y de los anticuerpos anti-HB. Los pacientes con resultados positivos en las pruebas serológicas (es decir, negativos para el HBsAg [HBsAg-] y positivos para el anticuerpo contra el antígeno nuclear del VHB [HBcAb+]); los portadores del VHB [HBsAg+] deben consultar a expertos en hepatopatías antes de iniciar el tratamiento, y se los debe controlar y tratar conforme a las pautas médicas locales para prevenir la reactivación de la hepatitis B.

Tratamiento con inmunodepresores antes, durante y después del tratamiento con Ocrevus

Quando se instaure el tratamiento con Ocrevus después de una terapia inmunosupresora o se instaure dicha terapia después de administrar Ocrevus, hay que considerar la posibilidad de que los efectos farmacodinámicos se superpongan. Se debe actuar con cautela al prescribir Ocrevus, teniendo en cuenta la farmacodinámica de otros fármacos modificadores de la esclerosis múltiple. No se ha estudiado el uso de Ocrevus en combinación con otros fármacos modificadores de la esclerosis múltiple.

Vacunaciones

No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas con virus vivos o atenuados después del tratamiento con OCREVUS; no se recomienda administrar vacunas de microorganismos vivos o atenuados durante el tratamiento ni hasta constatar la repleción de los linfocitos B.

Después del tratamiento con Ocrevus durante 2 años, las proporciones de pacientes con títulos positivos de anticuerpos contra *S. pneumoniae*, el virus de la parotiditis, de la rubéola y la varicela fueron generalmente similares a las proporciones iniciales [6].

No se dispone de datos sobre el efecto de la vacunación en pacientes que reciben Ocrevus. Los médicos deben revisar el estado de vacunación de los pacientes antes de considerarlos para el tratamiento con Ocrevus. En el caso de los pacientes que necesiten alguna vacunación, es preciso que hayan acabado las vacunaciones al menos 6 semanas antes de comenzar el tratamiento con Ocrevus [3, 4, 5].

Abuso y dependencia del fármaco

No se han realizado estudios sobre el abuso y la dependencia del fármaco.

Reacciones adversas:

Ensayos clínicos

La seguridad de Ocrevus se ha evaluado en 1311 pacientes en estudios clínicos de la esclerosis múltiple: 825 pacientes en ensayos clínicos comparativos con tratamiento activo (esclerosis múltiple recidivante [EMR]) y 486 pacientes en un estudio comparativo con placebo (esclerosis múltiple progresiva primaria [EMPP]). La tabla 2 resume las reacciones adversas que se han notificado en asociación con el uso de Ocrevus en ensayos clínicos. Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia fueron las RRI y las infecciones respiratorias.

Formas recidivantes de la esclerosis múltiple

Las reacciones adversas descritas en este apartado se identificaron basándose en datos de dos estudios comparativos con tratamiento activo idénticos (WA21092 y WA21093) que se realizaron para evaluar la eficacia y la seguridad de Ocrevus en adultos con EMR. En ambos estudios, los pacientes recibieron Ocrevus en dosis de 600 mg (n = 825), cada 6 meses (la primera dosis se administró en 2 infusiones i.v. de 300 mg, con 2 semanas de diferencia, y todas las dosis posteriores en una infusión única de 600 mg), o interferón (IFN) β -1a en dosis de 44 μ g (n = 826) por vía subcutánea (s.c.) 3 veces por semana. El periodo comparativo del estudio duró 96 semanas (4 dosis de Ocrevus) [3, 4].

Esclerosis múltiple progresiva primaria

Las reacciones adversas descritas en este apartado se identificaron basándose en datos de un estudio comparativo con placebo (WA25046) que se realizó para evaluar la eficacia y la seguridad de Ocrevus en adultos con EMPP. Se administró a los pacientes Ocrevus en dosis de 600 mg (n = 486) o placebo (n = 239) cada 6 meses (la dosis se administró en 2 infusiones de 300 mg, con 2 semanas de diferencia, durante todo el estudio) [5].

Se utilizaron las siguientes categorías de frecuencia: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1000$), muy rara ($< 1/10\,000$). Las reacciones adversas se presentan por orden decreciente de frecuencia.

Tabla 2 Resumen de las reacciones adversas asociadas a Ocrevus (en pacientes con EMR o EMPP) con una incidencia $\geq 2\%$ y superior que la registrada con el fármaco de comparación 1 [6, 31]

Reacción adversa (MedDRA)	EMR WA21092 y WA21093 agrupados		EMPP WA25046 ²		Categoría de frecuencia (OCREVUS)
	OCREVUS n = 825	Interferón β-1a n = 826	OCREVUS n = 486	Placebo n = 239	
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos					
Reacciones relacionadas con la infusión ⁴	283 (34,3 %)	82 (9,9 %)	195 (40,1 %)	61 (25,5 %)	Muy frecuente
Infecciones e infestaciones					
Infección respiratoria de vías altas	125 (15,2 %)	88 (10,7 %)	59 (12,1 %)	14 (5,9 %)	Muy frecuente
Rinofaringitis	123 (14,9 %)	84 (10,2 %)	117 (24,1 %)	67 (28,0 %)	Muy frecuente
Sinusitis	46 (5,6 %)	45 (5,4 %)	19 (3,9 %)	7 (2,9 %)	Frecuente
Bronquitis	42 (5,1 %)	29 (3,5 %)	31 (6,4 %)	15 (6,3 %)	Frecuente
Gripe	38 (4,6 %)	39 (4,7 %)	57 (11,7 %)	20 (8,4 %)	Muy frecuente
Herpes bucal	25 (3,0 %)	18 (2,2 %)	13 (2,7 %)	2 (0,8 %)	Frecuente
Infección respiratoria	19 (2,3 %)	17 (2,1 %)	11 (2,3 %)	2 (0,8 %)	Frecuente
Infección vírica	18 (2,2 %)	23 (2,8 %)	15 (3,1 %)	4 (1,7 %)	Frecuente
Herpes zóster	17 (2,1 %)	8 (1,0 %)	8 (1,6 %)	4 (1,7 %)	Frecuente
Conjuntivitis	9 (1,1 %)	5 (0,6 %)	10 (2,1 %)	1 (0,4 %)	Frecuente
Celulitis	7 (0,8 %)	5 (0,6 %)	11 (2,3 %)	1 (0,4 %)	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos					
Tos	25 (3,0 %)	12 (1,5 %)	34 (7,0 %)	8 (3,3 %)	Frecuente
Catarro	0	0	10 (2,1 %)	2 (0,8 %)	Frecuente

1 Interferón β-1a, 44 µg s.c. o placebo.

2 Los pacientes con EMPP fueron aleatorizados en una proporción 2:1 (Ocrevus:placebo).

3 Los síntomas notificados como RRI en un plazo de 24 horas desde la infusión se describen a continuación como «reacciones relacionadas con la infusión».

Reacciones relacionadas con la infusión

En los ensayos en pacientes con EMR y EMPP, los síntomas asociados a las RRI fueron, entre otros, los siguientes: prurito, exantema, urticaria, eritema, sofocos, hipotensión, pirexia, fatiga, cefalea, mareos, irritación de garganta, dolor bucofaringeo, disnea, edema faríngeo o laríngeo, náuseas y taquicardia. En los ensayos clínicos comparativos no se produjeron RRI mortales [6].

En los ensayos clínicos comparativos con tratamiento activo (EMR), las RRI fueron el evento adverso más frecuente en los pacientes tratados con Ocrevus en dosis de 600 mg, con una incidencia global del 34,3 %, en comparación con una incidencia del 9,9 % en el grupo de tratamiento con el interferón β-1a (infusión de placebo). La incidencia más elevada de RRI se registró en la infusión 1 de la dosis 1 (27,5 %) y disminuyó con el transcurso del tiempo, hasta <10 % con la dosis 4 [6, 31]. La mayoría de las RRI en ambos grupos de tratamiento fueron de leves a moderadas [6].

En el ensayo clínico comparativo con placebo (EMPP), la mayor incidencia de RRI se registró en la infusión 1 de la dosis 1 (27,4 %) y disminuyó en las dosis posteriores, hasta

<10 % con la dosis 4. En cada grupo, la proporción de pacientes que presentaron RRI con la primera infusión de cada dosis fue mayor que con la segunda infusión de dicha dosis [6]. La mayoría de las RRI fueron de leves a moderadas [6].

Infección

No se observó un aumento de las infecciones graves asociado al tratamiento con OCREVUS (en los pacientes con EMR, la tasa de infecciones graves fue inferior que con el interferón β -1a, y en los pacientes con EMPP la tasa fue similar a la del placebo) [6].

En los ensayos clínicos comparativos con tratamiento activo (EMR) y comparativos con placebo (EMPP), las infecciones respiratorias y las infecciones herpéticas (ambas predominantemente de leves a moderadas) se notificaron con mayor frecuencia en el grupo de tratamiento con Ocrevus.

Infecciones respiratorias

La proporción de infecciones respiratorias fue mayor en los pacientes tratados con Ocrevus que en los que recibieron interferón y placebo. Las infecciones fueron predominantemente de leves o moderadas y consistieron en la mayoría de los casos en infecciones respiratorias de vías altas (incluida la rinofaringitis) y bronquitis [6].

Herpes: En ensayos clínicos comparativos con tratamiento activo (EMR), las infecciones herpéticas se notificaron más frecuentemente en los pacientes tratados con OCREVUS que en los tratados con interferón β -1a: herpes zóster (2,1 % frente al 1,0 %), herpes simple (0,7 % frente al 0,1 %) y herpes bucal (3,0 % frente al 2,2 %), herpes genital (0,1 % frente al 0 %), infección por el virus del herpes (0,1 % frente al 0 %). Las infecciones fueron predominantemente de leves a moderadas en cuanto a la intensidad, y los pacientes se recuperaron con el tratamiento habitual. No se notificó ningún caso de herpes diseminado.

En el ensayo clínico comparativo con placebo (EMPP), se observó una mayor proporción de pacientes con herpes bucal (2,7 % frente al 0,8 %) en el grupo de tratamiento con Ocrevus.

Infecciones graves registradas en ensayos clínicos en pacientes con afecciones autoinmunitarias distintas de la esclerosis múltiple

El uso de OCREVUS en combinación con medicamentos inmunosupresores administrados concomitantemente (por ejemplo: tratamiento prolongado con esteroides, fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad [FAME] tanto biológicos como no biológicos, micofenolato mofetilo, ciclofosfamida, azatioprina) se ha estudiado en otras afecciones autoinmunitarias.

La mayoría de los datos disponibles proceden de estudios realizados en pacientes con artritis reumatoide (AR), donde se observó un desequilibrio en cuanto a las infecciones

graves (neumonía atípica y neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, neumonía por el virus de la varicela, tuberculosis e histoplasmosis, entre otras) en el grupo tratado con OCREVUS más un inmunosupresor. En raras ocasiones, algunas de estas infecciones fueron mortales. Se notificaron infecciones graves con mayor frecuencia en el grupo que recibió el inmunosupresor y ocrelizumab en dosis de 1000 mg que en el grupo tratado con el inmunosupresor y ocrelizumab en dosis de 400 mg o que en el grupo que recibió el inmunosupresor y placebo.

Los factores de riesgo de padecer infecciones graves en estos estudios fueron otras afecciones concomitantes, el uso prolongado de inmunosupresores o esteroides y el hecho de ser un paciente procedente de Asia.

Alteraciones analíticas

Inmunoglobulinas: El tratamiento con Ocrevus redujo las inmunoglobulinas totales durante el periodo comparativo de los estudios; dicha disminución se debió principalmente a la reducción de las IgM, sin que hubiera una asociación aparente con las infecciones graves.

En los estudios comparativos con tratamiento activo (EMR), la proporción de pacientes que al inicio del estudio tenían cifras de IgG, IgA e IgM por debajo del límite inferior de la normalidad (LIN) en el grupo de tratamiento con Ocrevus fue del 0,5 %, 1,5 % y 0,1 % respectivamente. Después del tratamiento, la proporción de pacientes tratados con OCREVUS con valores de IgG, IgA e IgM por debajo del LIN en la semana 96 fue del 1,5 %, 2,4 % y 16,5 % respectivamente.

En el estudio comparativo con placebo (EMPP), la proporción de pacientes que, al inicio del estudio, tenían cifras de IgG, IgA e IgM por debajo del LIN en el grupo de tratamiento con Ocrevus fue del 0,0 %, 0,2 % y 0,2 % respectivamente. Después del tratamiento, la proporción de pacientes tratados con Ocrevus con valores de IgG, IgA e IgM por debajo del LIN en la semana 120 fue del 1,1 %, 0,5 % y 15,5 % respectivamente.

Neutrófilos: En el periodo de tratamiento comparativo con tratamiento activo (EMR), se observó una cifra baja de neutrófilos en el 14,7 % de los pacientes tratados con OCREVUS, en comparación con el 40,9 % de los pacientes tratados con interferón β -1a. En el ensayo clínico comparativo con placebo (EMPP), la proporción de pacientes que presentaban una cifra de neutrófilos baja fue ligeramente mayor con OCREVUS (12,9 %) que con el placebo (10,0 %).

La mayoría de los casos de disminución de los neutrófilos fueron pasajeros (sólo se observó en una ocasión en un paciente dado tratado con Ocrevus) y, en cuanto a la intensidad, fueron de grado 1 o 2.

En general, cerca del 1 % de los pacientes del grupo de Ocrevus tenían una neutropenia de grado 3 o 4, que no se asoció temporalmente con ninguna infección.

Interacciones:

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios formales de interacciones farmacológicas, pues no se espera que se produzcan interacciones farmacológicas relacionadas con el CYP o con otras enzimas metabolizadoras o transportadores.

Vía de administración: Infusión intravenosa

Dosificación y Grupo Etario:

Posología y forma de administración

Información general

Premedicación para las reacciones relacionadas con la infusión. Se debe premedicar a los pacientes con 100 mg de metilprednisolona i.v. (o su equivalente) aproximadamente 30 minutos antes de cada infusión de OCREVUS, con el propósito de reducir la frecuencia y la gravedad de las reacciones relacionadas con la infusión (RRI) [3, 4, 5].

Se recomienda administrar premedicación adicional con un antihistamínico (por ejemplo: difenhidramina) aproximadamente 30-60 minutos antes de cada infusión de Ocrevus para reducir más la frecuencia y la gravedad de las RRI. También puede considerarse la adición de un antipirético (por ejemplo: paracetamol) [3, 4, 5].

Administración de Ocrevus: Ocrevus se administra en infusión i.v. a través de una vía exclusiva, bajo la estrecha vigilancia de un profesional sanitario experimentado con acceso al soporte médico apropiado para tratar reacciones graves, como las RRI graves. Las infusiones de OCREVUS no deben administrarse en inyección i.v. lenta o rápida [3, 4, 5]. Se utilizará solución de cloruro de sodio al 0,9 % como vehículo de la infusión. Cuando una infusión i.v. no pueda completarse el mismo día, el líquido restante en la bolsa de infusión debe desecharse.

Se debe observar al paciente durante al menos 1 hora después de finalizar la infusión [3, 4, 5].

Dosis inicial: Ocrevus se administra mediante infusión i.v. en dosis de 600 mg cada 6 meses.

La dosis inicial de 600 mg se administra en 2 infusiones i.v. separadas: primero una infusión de 300 mg, seguida, 2 semanas después, por la segunda infusión de 300 mg.

Dosis posteriores: Las dosis posteriores de OCREVUS se administran en una infusión i.v. única de 600 mg cada 6 meses.

Entre cada dosis de Ocrevus y la siguiente se debe mantener un intervalo mínimo de 5 meses [3, 4, 5].

Tabla 1 Dosis y pauta posológica de OCREVUS

		Cantidad de OCREVUS que debe administrarse*	Instrucciones para la infusión
Dosis inicial (600 mg) dividida en 2 infusiones	Infusión 1	300 mg en 250 ml	- Se inicia la infusión a una velocidad de 30 ml/h. - Luego puede aumentarse la velocidad a razón de 30 ml/h cada 30 minutos, hasta un máximo de 180 ml/h. - Cada infusión debe tener una duración de aproximadamente 2,5 h.
	Infusión 2 (2 semanas después)	300 mg en 250 ml	
Dosis posteriores** (600 mg) una vez cada 6 meses	Infusión única	600 mg en 500 ml	- Se inicia la infusión a una velocidad de 40 ml/h. - Luego puede aumentarse la velocidad a razón de 40 ml/h cada 30 minutos, hasta un máximo de 200 ml/h. - Cada infusión debe tener una duración de aproximadamente 3,5 h.

* Las soluciones de OCREVUS para infusión i.v. se preparan mediante dilución del producto farmacéutico en una bolsa de infusión que contenga cloruro de sodio al 0,9 %, hasta alcanzar una concentración final del fármaco de aproximadamente 1,2 mg/ml.

** La primera infusión única debe administrarse 6 meses después de la infusión 1 de la dosis inicial.

Dosis diferidas u omitidas

Si se omite una infusión prevista de Ocrevus, se administrará cuanto antes, sin esperar hasta la siguiente dosis prevista. El intervalo de tratamiento de Ocrevus debe mantenerse entre las dosis [3, 4, 5].

Ajustes de la infusión durante el tratamiento

No se recomienda reducir la dosis de Ocrevus.

En caso de RRI durante cualquier infusión, véanse los ajustes siguientes [3, 4, 5]. En el apartado 2.4.1 Advertencias y precauciones generales - Reacciones relacionadas con la infusión, se presenta más información sobre las RRI.

Reacciones relacionadas con la infusión potencialmente mortales

Se suspenderá de inmediato la administración de Ocrevus si durante una infusión aparecen signos de una RRI potencialmente mortal o incapacitante, como una reacción de hipersensibilidad aguda o un síndrome de dificultad respiratoria aguda. El paciente debe recibir el tratamiento de soporte pertinente. En estos pacientes se retirará permanentemente Ocrevus.

Reacciones graves relacionadas con la infusión

Si el paciente sufre una reacción grave relacionada con la infusión o un complejo de sofocos, fiebre y dolor de garganta, se interrumpirá de inmediato la infusión y se administrará tratamiento sintomático. La infusión se reanudará únicamente cuando se

hayan resuelto todos los síntomas. Al reanudar la infusión, la velocidad inicial debe ser la mitad de la velocidad de infusión que se estaba utilizando cuando comenzó la reacción. Reacciones relacionadas con la infusión de leves a moderadas

Si el paciente sufre una reacción relacionada con la infusión de leve a moderada (por ejemplo, cefalea), la velocidad de infusión debe reducirse a la mitad de la velocidad que se estaba utilizando al comenzar el evento. Esta velocidad reducida debe mantenerse durante 30 minutos como mínimo. Si se tolera, la velocidad de infusión puede aumentarse después conforme a la pauta de infusión inicial del paciente.

Pautas posológicas especiales

Pacientes pediátricos

No se han estudiado la seguridad ni la eficacia de Ocrevus en niños y adolescentes (<18 años).

Pacientes geriátricos

No se han estudiado la seguridad ni la eficacia de Ocrevus en pacientes ≥65 años.

Insuficiencia renal

No se han estudiado formalmente la seguridad ni la eficacia de Ocrevus en pacientes con insuficiencia renal. No se espera que sea necesario modificar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

No se han estudiado formalmente la seguridad ni la eficacia de Ocrevus en pacientes con insuficiencia hepática. No se espera que sea necesario modificar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática.

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 entidad molecular
- Protección de datos de la Información no divulgada según decreto 2085 de 2002
- Información para prescribir e inserto versión Julio de 2016 – CDS 2.0

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.

3.1.1.12. STRENSIQ 40 mg/mL SOLUCIÓN INYECTABLE STRENSIQ 100 mg/mL SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 20106677
Radicado : 2016030931 / 2016136575
Fecha : 27/09/2016
Interesado : Alexion Pharma Colombia S.A.S.
Fabricante : Ajinomoto Althea Inc.

Composición:

Cada mL de solución contiene 40 mg de asfotasa alfa
Cada mL de solución contiene 100 mg de asfotasa alfa

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Strensiq está indicado para el tratamiento prolongado de sustitución enzimática en pacientes con hipofosfatasa de inicio pediátrico para tratar las manifestaciones óseas de la enfermedad

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

Precauciones y Advertencias:

Hipersensibilidad:

En los ensayos clínicos, no se han observado reacciones de hipersensibilidad, anafilaxia o anafilactoides con asfotasa alfa. Es posible que ocurran reacciones de hipersensibilidad graves de tipo alérgico, entre ellas urticaria, dificultad respiratoria y/o colapso cardiovascular. Si ocurren estas reacciones, se recomienda suspender inmediatamente el tratamiento y se debe iniciar el tratamiento médico adecuado. Se deben seguir las normas médicas vigentes para el tratamiento de urgencia. No ha habido ninguna reacción adversa relacionada con la presencia de anticuerpos anti-asfotasa alfa en los ensayos clínicos.

Además, los pacientes con anticuerpos positivos confirmados frente al medicamento no han mostrado signos de hipersensibilidad o taquifilaxia con la administración de asfotasa alfa.

Reacción a la inyección:

La administración de asfotasa alfa puede producir reacciones locales en el lugar de inyección (entre otras, eritema, exantema, decoloración, prurito, dolor, pápulas, nódulos, atrofia) definidas como cualquier acontecimiento adverso relacionado que ocurre durante la inyección o hasta el final del día de inyección. Normalmente cambiar el lugar de

inyección ayuda a controlar de forma eficaz estas reacciones. Por lo general, se han evaluado como reacciones no graves, de intensidad leve a moderada y autolimitadas.

Se debe interrumpir la administración de Strensiq en cualquier paciente que experimente reacciones graves a la inyección y se debe administrar el tratamiento médico adecuado.

Craneosinostosis:

En los estudios clínicos con asfotasa alfa se han notificado acontecimientos adversos de craneosinostosis (asociados con un aumento de la presión intracraneal), incluido un empeoramiento de la craneosinostosis existente, en pacientes menores de 5 años con hipofosfatasa. No existen datos suficientes para establecer una relación causal entre la exposición a Strensiq y la progresión de la craneosinostosis. Estos acontecimientos probablemente estén asociados a enfermedades subyacentes. La craneosinostosis como una manifestación de la hipofosfatasa está documentada en la literatura publicada y ocurrió en el 61,3 % de los pacientes con edades comprendidas entre el nacimiento y los 5 años en un estudio de historia natural de pacientes con hipofosfatasa de inicio infantil sin tratar. La craneosinostosis puede producir un aumento de la presión intracraneal. Se recomienda un control periódico (incluida la oftalmoscopia para detectar signos de edema de papila) y una pronta intervención en caso de aumento de la presión intracraneal en los pacientes menores de 5 años con hipofosfatasa.

Calcificación ectópica:

En los estudios clínicos con asfotasa alfa se han notificado casos de calcificación oftálmica (de la conjuntiva y de la córnea) y nefrocalcinosis en pacientes con hipofosfatasa. No existen datos suficientes para establecer una relación causal entre la exposición a Strensiq y la calcificación ectópica. La calcificación oftálmica (de la conjuntiva o de la córnea) y la nefrocalcinosis como manifestaciones de la hipofosfatasa están documentadas en la literatura publicada. La nefrocalcinosis ocurrió en el 51,6 % de los pacientes con edades comprendidas entre el nacimiento y los 5 años en un estudio de historia natural de pacientes con hipofosfatasa de inicio infantil sin tratar. Se recomiendan pruebas oftalmológicas y ecografías renales periódicas en los pacientes con hipofosfatasa.

Hormona paratiroidea y calcio en suero:

La concentración de hormona paratiroidea en suero puede aumentar en los pacientes con hipofosfatasa que reciben asfotasa alfa, de forma más pronunciada durante las primeras 12 semanas de tratamiento. Se recomienda vigilar la concentración de hormona paratiroidea y calcio en suero en los pacientes en tratamiento con asfotasa alfa. Puede ser necesario administrar suplementos de calcio y vitamina D oral.

Aumento de peso desproporcionado:

Los pacientes pueden mostrar un aumento de peso desproporcionado. Se recomienda supervisar la dieta.

Excipientes:

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por vial; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Reacciones adversas:**Resumen del perfil de seguridad:**

Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia fueron reacciones en el lugar de inyección y reacciones adversas asociadas a la inyección. La mayoría de estas reacciones fueron de intensidad leve a moderada y no graves. Se notificaron reacciones graves asociadas a la inyección en 2 pacientes que no suspendieron el tratamiento con asfotasa alfa: en 1 paciente con hipofosfatasa de inicio infantil se notificó fiebre y escalofríos, y en 1 paciente con hipofosfatasa de inicio juvenil se notificó hipoestesia oral, dolor en las extremidades, escalofríos y cefalea.

Tabla de reacciones adversas:

La Tabla 1 muestra las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos en 71 pacientes (edades de 1 día a 66 años). Las reacciones adversas con asfotasa alfa se presentan según el sistema de clasificación de órganos y término preferente utilizando la convención MedDRA sobre 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 $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 1: Reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos en pacientes con hipofosfatasa (edades de 1 día a 66 años)

Sistema de clasificación de órganos	Categoría de frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Frecuentes	Celulitis en el lugar de inyección
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuentes	Aumento de la tendencia a hematomas
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea
Trastornos vasculares	Frecuentes	Sofocos
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Hipoestesia oral Náuseas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Eritema
	Frecuentes	Lipohipertrofia Piel laxa Decoloración de la piel incluyendo hipopigmentación Trastorno de la piel (piel estirada)
	Muy frecuentes	Dolor en las extremidades

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes	Mialgia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Reacciones en el lugar de inyección ¹ Pirexia Irritabilidad
	Frecuentes	Escalofríos
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Muy frecuentes	Contusión
	Frecuentes	Cicatriz

1- Los términos preferentes considerados como reacciones en el lugar de inyección se presentan en la sección siguiente

Descripción de reacciones adversas seleccionadas:

Reacciones en el lugar de inyección:

Las reacciones en el lugar de inyección (entre otras, eritema, decoloración, dolor, prurito, máculas, hinchazón, moratones, hipertrofia, induración, reacción, atrofia, nódulos, exantema, pápulas, hematoma, inflamación, urticaria, calor, hemorragia, celulitis y bultos en el lugar de inyección) son las reacciones adversas más frecuentes observadas en aproximadamente el 73 % de los pacientes en los estudios clínicos. La frecuencia de las reacciones en el lugar de inyección fue mayor en pacientes con hipofosfatasa de inicio juvenil y en pacientes que recibieron inyecciones 6 veces por semana (en comparación con 3 veces por semana). La mayoría de las reacciones en el lugar de inyección fueron leves y autolimitadas, y ninguna se notificó como acontecimiento adverso grave. Dos pacientes experimentaron reacciones en el lugar de inyección que llevaron a reducciones en las dosis de asfotasa alfa.

Uno de los 71 pacientes tratados en los ensayos clínicos presentó una reacción grave en el lugar de inyección de decoloración en el lugar de inyección que originó la suspensión del tratamiento.

Inmunogenicidad:

Existe la posibilidad de inmunogenicidad. Entre los 69 pacientes con hipofosfatasa incluidos en los ensayos clínicos y con datos post-basales, 56 (81,2 %) dieron positivo a anticuerpos contra el medicamento en algún momento después de recibir el tratamiento con Strensiq. Entre esos 56 pacientes, 25 (44,6 %) también presentaron anticuerpos neutralizantes. La respuesta de anticuerpos (con o sin presencia de anticuerpos neutralizantes) fue de naturaleza variada en el tiempo. No se ha demostrado que el desarrollo de anticuerpos afecte a la eficacia clínica o a la seguridad.

No se observó relación entre los acontecimientos adversos y la presencia de anticuerpos en los ensayos clínicos. Además, los pacientes con positivo confirmado a anticuerpos no

han mostrado signos de hipersensibilidad o taquifilaxia tras la administración subcutánea de asfotasa alfa.

Sobredosis:

No hay experiencia de sobredosis con asfotasa alfa.

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacciones con asfotasa alfa. En función de su estructura y farmacocinética, es poco probable que asfotasa alfa afecte al metabolismo relacionado con el citocromo P450.

Asfotasa alfa presenta un dominio catalítico de la fosfatasa alcalina no específica de tejido. La administración de asfotasa alfa interfiere con la medición rutinaria de la fosfatasa alcalina sérica realizada por los laboratorios hospitalarios, de forma que se obtiene un resultado de la actividad de la fosfatasa alcalina en suero de varios miles de unidades por litro. Los resultados de la actividad de la asfotasa alfa no se deben interpretar como equivalentes a la actividad de la fosfatasa alcalina en suero debido a las diferencias en las características de las dos enzimas.

Embarazo:

No hay datos relativos al uso de asfotasa alfa en mujeres embarazadas.

Tras la administración subcutánea repetida a ratones gestantes en el intervalo de dosis terapéutica ($>0,5$ mg/kg), los niveles de asfotasa alfa fueron cuantificables en los fetos con todas las dosis analizadas, lo que sugiere que asfotasa alfa atraviesa la placenta. Los estudios realizados en animales son insuficientes en términos de toxicidad para la reproducción. No se recomienda utilizar asfotasa alfa durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

Lactancia:

No se dispone de información suficiente relativa a la excreción de asfotasa alfa en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños.

Debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con asfotasa alfa.

Fertilidad:

Se realizaron estudios de fertilidad preclínicos y no mostraron indicios de efectos en la fertilidad y en el desarrollo embrionario.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

La influencia de Strensiq sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

Dosificación y Grupo Etario:

El tratamiento debe iniciarlo un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con trastornos metabólicos u óseos.

Posología:

La pauta posológica recomendada de asfotasa alfa es de 2 mg/kg de peso corporal administrada por vía subcutánea tres veces por semana, o una pauta posológica de 1 mg/kg de peso corporal administrada por vía subcutánea seis veces por semana.

Consultar la tabla de posología incluida a continuación para más información.

Peso corporal (kg)	En caso de inyección 3 veces por semana			En caso de inyección 6 veces por semana		
	Dosis a inyectar	Volumen a inyectar	Tipo de vial utilizado para la inyección	Dosis a inyectar	Volumen a inyectar	Tipo de vial utilizado para la inyección
3	6 mg	0,15 ml	0,3 ml			
4	8 mg	0,20 ml	0,3 ml			
5	10 mg	0,25 ml	0,3 ml			
6	12 mg	0,30 ml	0,3 ml	6 mg	0,15 ml	0,3 ml
7	14 mg	0,35 ml	0,45 ml	7 mg	0,18 ml	0,3 ml
8	16 mg	0,40 ml	0,45 ml	8 mg	0,20 ml	0,3 ml
9	18 mg	0,45 ml	0,45 ml	9 mg	0,23 ml	0,3 ml
10	20 mg	0,50 ml	0,7 ml	10 mg	0,25 ml	0,3 ml
11	22 mg	0,55 ml	0,7 ml	11 mg	0,28 ml	0,3 ml
12	24 mg	0,60 ml	0,7 ml	12 mg	0,30 ml	0,3 ml
13	26 mg	0,65 ml	0,7 ml	13 mg	0,33 ml	0,45 ml
14	28 mg	0,70 ml	0,7 ml	14 mg	0,35 ml	0,45 ml
15	30 mg	0,75 ml	1 ml	15 mg	0,38 ml	0,45 ml
16	32 mg	0,80 ml	1 ml	16 mg	0,40 ml	0,45 ml
17	34 mg	0,85 ml	1 ml	17 mg	0,43 ml	0,45 ml
18	36 mg	0,90 ml	1 ml	18 mg	0,45 ml	0,45 ml
19	38 mg	0,95 ml	1 ml	19 mg	0,48 ml	0,7 ml
20	40 mg	1,00 ml	1 ml	20 mg	0,50 ml	0,7 ml
25	50 mg	0,50 ml	0,8 ml	25 mg	0,63 ml	0,7 ml
30	60 mg	0,60 ml	0,8 ml	30 mg	0,75 ml	1 ml
35	70 mg	0,70 ml	0,8 ml	35 mg	0,88 ml	1 ml
40	80 mg	0,80 ml	0,8 ml	40 mg	1,00 ml	1 ml

Peso corporal (kg)	En caso de inyección 3 veces por semana			En caso de inyección 6 veces por semana		
	Dosis a inyectar	Volumen a inyectar	Tipo de vial utilizado para la inyección	Dosis a inyectar	Volumen a inyectar	Tipo de vial utilizado para la inyección
50				50 mg	0,50 ml	0,8 ml
60				60 mg	0,60 ml	0,8 ml
70				70 mg	0,70 ml	0,8 ml
80				80 mg	0,80 ml	0,8 ml
90				90 mg	0,90 ml	0,8 ml (x2)
100				100 mg	1,00 ml	0,8 ml (x2)

Insuficiencia hepática y renal:

No se ha evaluado la seguridad y eficacia de Strensiq en pacientes con insuficiencia hepática o renal, por lo que no se puede recomendar una pauta posológica específica para estos pacientes.

Pacientes adultos:

Los datos de eficacia y seguridad en pacientes con hipofosfatasa mayores de 18 años son limitados.

Personas de edad avanzada:

No hay datos que indiquen que se deban tener consideraciones especiales cuando se administra Strensiq a pacientes de edad avanzada.

Vía de Administración:

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. 2016009111, emitido mediante Acta No. 15 de 2016, numeral 3.1.1.16 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para los productos de la referencia:

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 15 de 2016, numeral 3.1.1.16., 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 mL de solución contiene 40 mg de asfotasa alfa
Cada mL de solución contiene 100 mg de asfotasa alfa

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Strensiq está indicado para el tratamiento de sustitución enzimática en pacientes menores de 12 años con hipofosfatasa para tratar las manifestaciones óseas de la enfermedad demostrada por diagnóstico clínico, paraclínico y genético

Este producto debe ser supervisado por un especialista en el manejo de pacientes pediátricos con enfermedades metabólicas y se debe realizar un seguimiento periódico de la evolución del paciente que permita establecer la calidad de la respuesta.

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

Precauciones y Advertencias:

Hipersensibilidad:

En los ensayos clínicos, no se han observado reacciones de hipersensibilidad, anafilaxia o anafilactoides con asfotasa alfa. Es posible que ocurran reacciones de hipersensibilidad graves de tipo alérgico, entre ellas urticaria, dificultad respiratoria y/o colapso cardiovascular. Si ocurren estas reacciones, se recomienda suspender inmediatamente el tratamiento y se debe iniciar el tratamiento médico adecuado. Se deben seguir las normas médicas vigentes para el tratamiento de urgencia. No ha habido ninguna reacción adversa relacionada con la presencia de anticuerpos anti-asfotasa alfa en los ensayos clínicos.

Además, los pacientes con anticuerpos positivos confirmados frente al medicamento no han mostrado signos de hipersensibilidad o taquifilaxia con la administración de asfotasa alfa.

Reacción a la inyección:

La administración de asfotasa alfa puede producir reacciones locales en el lugar de inyección (entre otras, eritema, exantema, decoloración, prurito, dolor, pápulas, nódulos, atrofia) definidas como cualquier acontecimiento adverso relacionado que ocurre durante la inyección o hasta el final del día de inyección. Normalmente cambiar el lugar de inyección ayuda a controlar de forma eficaz estas reacciones. Por lo general, se han evaluado como reacciones no graves, de intensidad leve a moderada y autolimitadas.

Se debe interrumpir la administración de Strensiq en cualquier paciente que experimente reacciones graves a la inyección y se debe administrar el tratamiento médico adecuado.

Craneosinostosis:

En los estudios clínicos con asfotasa alfa se han notificado acontecimientos adversos de craneosinostosis (asociados con un aumento de la presión intracraneal), incluido un empeoramiento de la craneosinostosis existente, en pacientes menores de 5 años con hipofosfatasa. No existen datos suficientes para establecer una relación causal entre la exposición a Strensiq y la progresión de la craneosinostosis. Estos acontecimientos probablemente estén asociados a enfermedades subyacentes. La craneosinostosis como una manifestación de la hipofosfatasa está documentada en la literatura publicada y ocurrió en el 61,3 % de los pacientes con edades comprendidas entre el nacimiento y los 5 años en un estudio de historia natural de pacientes con hipofosfatasa de inicio infantil sin tratar. La craneosinostosis puede producir un aumento de la presión intracraneal. Se recomienda un control periódico (incluida la oftalmoscopia para detectar signos de edema de papila) y una pronta intervención en caso de aumento de la presión intracraneal en los pacientes menores de 5 años con hipofosfatasa.

Calcificación ectópica:

En los estudios clínicos con asfotasa alfa se han notificado casos de calcificación oftálmica (de la conjuntiva y de la córnea) y nefrocalcinosis en pacientes con hipofosfatasa. No existen datos suficientes para establecer una relación causal entre la exposición a Strensiq y la calcificación ectópica. La calcificación oftálmica (de la conjuntiva o de la córnea) y la nefrocalcinosis como manifestaciones de la hipofosfatasa están documentadas en la literatura publicada. La nefrocalcinosis ocurrió en el 51,6 % de los pacientes con edades comprendidas entre el nacimiento y los 5 años en un estudio de historia natural de pacientes con hipofosfatasa de inicio infantil sin tratar. Se recomiendan pruebas oftalmológicas y ecografías renales periódicas en los pacientes con hipofosfatasa.

Hormona paratiroidea y calcio en suero:

La concentración de hormona paratiroidea en suero puede aumentar en los pacientes con hipofosfatasa que reciben asfotasa alfa, de forma más pronunciada

durante las primeras 12 semanas de tratamiento. Se recomienda vigilar la concentración de hormona paratiroidea y calcio en suero en los pacientes en tratamiento con asfotasa alfa. Puede ser necesario administrar suplementos de calcio y vitamina D oral.

Aumento de peso desproporcionado:

Los pacientes pueden mostrar un aumento de peso desproporcionado. Se recomienda supervisar la dieta.

Excipientes:

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por vial; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad:

Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia fueron reacciones en el lugar de inyección y reacciones adversas asociadas a la inyección. La mayoría de estas reacciones fueron de intensidad leve a moderada y no graves. Se notificaron reacciones graves asociadas a la inyección en 2 pacientes que no suspendieron el tratamiento con asfotasa alfa: en 1 paciente con hipofosfatasa de inicio infantil se notificó fiebre y escalofríos, y en 1 paciente con hipofosfatasa de inicio juvenil se notificó hipoestesia oral, dolor en las extremidades, escalofríos y cefalea.

Tabla de reacciones adversas:

La Tabla 1 muestra las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos en 71 pacientes (edades de 1 día a 66 años). Las reacciones adversas con asfotasa alfa se presentan según el sistema de clasificación de órganos y término preferente utilizando la convención MedDRA sobre 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 $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 1: Reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos en pacientes con hipofosfatasa (edades de 1 día a 66 años)

Sistema de clasificación de órganos	Categoría de frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Frecuentes	Celulitis en el lugar de inyección
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuentes	Aumento de la tendencia a hematomas
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea
Trastornos vasculares	Frecuentes	Sofocos

Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Hipoestesia oral Náuseas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Eritema
	Frecuentes	Lipohipertrofia Piel laxa Decoloración de la piel incluyendo hipopigmentación Trastorno de la piel (piel estirada)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Dolor en las extremidades
	Frecuentes	Mialgia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Reacciones en el lugar de inyección ¹ Pirexia Irritabilidad
	Frecuentes	Escalofríos
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Muy frecuentes	Contusión
	Frecuentes	Cicatriz

1- Los términos preferentes considerados como reacciones en el lugar de inyección se presentan en la sección siguiente

Descripción de reacciones adversas seleccionadas:

Reacciones en el lugar de inyección:

Las reacciones en el lugar de inyección (entre otras, eritema, decoloración, dolor, prurito, máculas, hinchazón, moratones, hipertrofia, induración, reacción, atrofia, nódulos, exantema, pápulas, hematoma, inflamación, urticaria, calor, hemorragia, celulitis y bultos en el lugar de inyección) son las reacciones adversas más frecuentes observadas en aproximadamente el 73 % de los pacientes en los estudios clínicos. La frecuencia de las reacciones en el lugar de inyección fue mayor en pacientes con hipofosfatasa de inicio juvenil y en pacientes que recibieron inyecciones 6 veces por semana (en comparación con 3 veces por semana). La mayoría de las reacciones en el lugar de inyección fueron leves y autolimitadas, y ninguna se notificó como acontecimiento adverso grave. Dos pacientes experimentaron reacciones en el lugar de inyección que llevaron a reducciones en las dosis de asfotasa alfa.

Uno de los 71 pacientes tratados en los ensayos clínicos presentó una reacción grave en el lugar de inyección de decoloración en el lugar de inyección que originó la suspensión del tratamiento.

Inmunogenicidad:

Existe la posibilidad de inmunogenicidad. Entre los 69 pacientes con hipofosfatasia incluidos en los ensayos clínicos y con datos post-basales, 56 (81,2 %) dieron positivo a anticuerpos contra el medicamento en algún momento después de recibir el tratamiento con Strensiq. Entre esos 56 pacientes, 25 (44,6 %) también presentaron anticuerpos neutralizantes. La respuesta de anticuerpos (con o sin presencia de anticuerpos neutralizantes) fue de naturaleza variada en el tiempo. No se ha demostrado que el desarrollo de anticuerpos afecte a la eficacia clínica o a la seguridad.

No se observó relación entre los acontecimientos adversos y la presencia de anticuerpos en los ensayos clínicos. Además, los pacientes con positivo confirmado a anticuerpos no han mostrado signos de hipersensibilidad o taquifilaxia tras la administración subcutánea de asfotasa alfa.

Sobredosis:

No hay experiencia de sobredosis con asfotasa alfa.

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacciones con asfotasa alfa. En función de su estructura y farmacocinética, es poco probable que asfotasa alfa afecte al metabolismo relacionado con el citocromo P450.

Asfotasa alfa presenta un dominio catalítico de la fosfatasa alcalina no específica de tejido. La administración de asfotasa alfa interfiere con la medición rutinaria de la fosfatasa alcalina sérica realizada por los laboratorios hospitalarios, de forma que se obtiene un resultado de la actividad de la fosfatasa alcalina en suero de varios miles de unidades por litro. Los resultados de la actividad de la asfotasa alfa no se deben interpretar como equivalentes a la actividad de la fosfatasa alcalina en suero debido a las diferencias en las características de las dos enzimas.

Embarazo:

No hay datos relativos al uso de asfotasa alfa en mujeres embarazadas.

Tras la administración subcutánea repetida a ratones gestantes en el intervalo de dosis terapéutica ($>0,5$ mg/kg), los niveles de asfotasa alfa fueron cuantificables en los fetos con todas las dosis analizadas, lo que sugiere que asfotasa alfa atraviesa la placenta. Los estudios realizados en animales son insuficientes en términos de toxicidad para la reproducción. No se recomienda utilizar asfotasa alfa durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

Lactancia:

No se dispone de información suficiente relativa a la excreción de asfotasa alfa en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. Debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con asfotasa alfa.

Fertilidad:

Se realizaron estudios de fertilidad preclínicos y no mostraron indicios de efectos en la fertilidad y en el desarrollo embrionario fetal.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

La influencia de Strensiq sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

Dosificación y Grupo Etario:

El tratamiento debe iniciarlo un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con trastornos metabólicos u óseos.

Posología:

La pauta posológica recomendada de asfotasa alfa es de 2 mg/kg de peso corporal administrada por vía subcutánea tres veces por semana, o una pauta posológica de 1 mg/kg de peso corporal administrada por vía subcutánea seis veces por semana.

Consultar la tabla de posología incluida a continuación para más información.

Peso corporal (kg)	En caso de inyección 3 veces por semana			En caso de inyección 6 veces por semana		
	Dosis a inyectar	Volumen a inyectar	Tipo de vial utilizado para la inyección	Dosis a inyectar	Volumen a inyectar	Tipo de vial utilizado para la inyección
3	6 mg	0,15 ml	0,3 ml			
4	8 mg	0,20 ml	0,3 ml			
5	10 mg	0,25 ml	0,3 ml			
6	12 mg	0,30 ml	0,3 ml	6 mg	0,15 ml	0,3 ml
7	14 mg	0,35 ml	0,45 ml	7 mg	0,18 ml	0,3 ml
8	16 mg	0,40 ml	0,45 ml	8 mg	0,20 ml	0,3 ml
9	18 mg	0,45 ml	0,45 ml	9 mg	0,23 ml	0,3 ml
10	20 mg	0,50 ml	0,7 ml	10 mg	0,25 ml	0,3 ml
11	22 mg	0,55 ml	0,7 ml	11 mg	0,28 ml	0,3 ml
12	24 mg	0,60 ml	0,7 ml	12 mg	0,30 ml	0,3 ml

Peso corporal (kg)	En caso de inyección 3 veces por semana			En caso de inyección 6 veces por semana		
	Dosis a inyectar	Volumen a inyectar	Tipo de vial utilizado para la inyección	Dosis a inyectar	Volumen a inyectar	Tipo de vial utilizado para la inyección
13	26 mg	0,65 ml	0,7 ml	13 mg	0,33 ml	0,45 ml
14	28 mg	0,70 ml	0,7 ml	14 mg	0,35 ml	0,45 ml
15	30 mg	0,75 ml	1 ml	15 mg	0,38 ml	0,45 ml
16	32 mg	0,80 ml	1 ml	16 mg	0,40 ml	0,45 ml
17	34 mg	0,85 ml	1 ml	17 mg	0,43 ml	0,45 ml
18	36 mg	0,90 ml	1 ml	18 mg	0,45 ml	0,45 ml
19	38 mg	0,95 ml	1 ml	19 mg	0,48 ml	0,7 ml
20	40 mg	1,00 ml	1 ml	20 mg	0,50 ml	0,7 ml
25	50 mg	0,50 ml	0,8 ml	25 mg	0,63 ml	0,7 ml
30	60 mg	0,60 ml	0,8 ml	30 mg	0,75 ml	1 ml
35	70 mg	0,70 ml	0,8 ml	35 mg	0,88 ml	1 ml
40	80 mg	0,80 ml	0,8 ml	40 mg	1,00 ml	1 ml
50				50 mg	0,50 ml	0,8 ml
60				60 mg	0,60 ml	0,8 ml
70				70 mg	0,70 ml	0,8 ml
80				80 mg	0,80 ml	0,8 ml
90				90 mg	0,90 ml	0,8 ml (x2)
100				100 mg	1,00 ml	0,8 ml (x2)

Insuficiencia hepática y renal:

No se ha evaluado la seguridad y eficacia de Strensiq en pacientes con insuficiencia hepática o renal, por lo que no se puede recomendar una pauta posológica específica para estos pacientes.

Pacientes adultos:

Los datos de eficacia y seguridad en pacientes con hipofosfatasa mayores de 18 años son limitados.

Personas de edad avanzada:

No hay datos que indiquen que se deban tener consideraciones especiales cuando se administra Strensiq a pacientes de edad avanzada.

Vía de Administración:

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 8.2.7.0.N180

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

3.1.2. PRODUCTO NUEVO.

A) PRODUCTO DE SÍNTESIS QUÍMICA

3.1.2.1. ODEFSEY

Expediente : 20119027
Radicado : 2016164605
Fecha : 18/11/2016
Interesado : Stendhal Colombia S.A.S

Composición: Cada tableta contiene 200mg de Emtricitabina + 25mg de Rilpivirina + 25 mg de Tenofovir Alafenamida

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas

Indicaciones: Odefsey está indicado para el tratamiento de adultos y adolescentes (de 12 años de edad o mayores con un peso corporal de al menos 35 kg) infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) sin mutaciones conocidas asociadas con resistencia a los inhibidores de la transcriptasa reversa no análogos de nucleósidos (ITRNN), tenofovir o emtricitabina y con una carga viral de ARN del VIH-1 ≤ 100 000 copias/mL

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes.

Odefsey no se debe administrar de forma concomitante con medicamentos que puedan causar disminuciones significativas de las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (debido a la inducción enzimática del citocromo P450 [CYP] 3A o al aumento del pH gástrico), lo que puede dar como resultado la pérdida del efecto terapéutico de Odefsey, entre ellos:

- Carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital y fenitoína
- Rifabutina, rifampicina, rifapentina
- Omeprazol, esomeprazol, dexlansoprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol
- Dexametasona (dosis por vía oral o parenteral), excepto como tratamiento de dosis única
- Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*).

Precauciones y advertencias:

- Fracaso virológico y aparición de resistencias
- Enfermedades cardiovasculares
- Pacientes coinfectados por el VIH y el virus de la hepatitis B o C
- Enfermedad hepática
- Peso y parámetros metabólicos
- Disfunción mitocondrial tras la exposición *in utero*
- Síndrome de reconstitución inmunitaria
- Infecciones oportunistas
- Osteonecrosis
- Nefrotoxicidad
- Administración concomitante de otros medicamentos
- Excipientes

Reacciones adversas:

Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Frecuentes:	Disminución de la cuenta de leucocitos, disminución de la hemoglobina, disminución de la cuenta de plaquetas
Poco frecuentes:	anemia
Trastornos del sistema inmunológico	
Poco frecuentes:	síndrome de reconstitución inmune
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuentes:	aumento del colesterol total (en ayuno), aumento del colesterol LDL (en ayuno)
Frecuentes:	disminución del apetito, aumento de triglicéridos (en ayuno)

Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos psiquiátricos	
Muy frecuentes:	insomnio
Frecuentes:	depresión, sueños anormales, trastornos del sueño, humor deprimido
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes:	cefalea, mareo
Frecuentes:	somnolencia
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes:	náuseas, aumento de la amilasa pancreática
Frecuentes:	dolor abdominal, vómitos, aumento de la lipasa, malestar abdominal, sequedad de boca, flatulencia, diarrea
Poco frecuentes:	dispepsia
Trastornos hepatobiliares	
Muy frecuentes:	aumento de transaminasas (AST y/o ALT)
Frecuentes:	aumento de la bilirrubina
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes:	erupción cutánea
Poco frecuentes:	reacciones cutáneas graves con síntomas sistémicos angioedema, prurito
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Poco frecuentes:	artralgia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Frecuentes:	fatiga

Interacciones: Odefsey está indicado para su uso como pauta completa para el tratamiento de la infección por VIH-1 y no debe ser administrado de forma concomitante con otros medicamentos antirretrovirales. Por lo tanto, no se facilita información sobre interacciones medicamentosas con otros antirretrovirales. Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

Emtricitabina

Los estudios clínicos e in vitro de interacciones medicamentosas farmacocinéticas han mostrado que el potencial de interacciones mediadas por el CYP entre emtricitabina y otros medicamentos es bajo. La administración concomitante de emtricitabina con medicamentos que se eliminan mediante secreción tubular activa puede aumentar las concentraciones de emtricitabina y/o del medicamento administrado de forma concomitante. Los medicamentos que reducen la función renal pueden aumentar las concentraciones de emtricitabina.

Rilpivirina

Rilpivirina se metaboliza principalmente por CYP3A. Los medicamentos que inducen o inhiben CYP3A pueden, por tanto, afectar el aclaramiento de rilpivirina. Rilpivirina inhibe la glucoproteína P (P-gp) in vitro (la concentración inhibitoria del 50 % [CI₅₀] es 9,2 µM). En un estudio clínico, rilpivirina no afectó significativamente a la farmacocinética de la

digoxina. Además, en un estudio clínico de interacciones medicamentosas con tenofovir alafenamida, que es más sensible a la inhibición intestinal de la P-gp, rilpivirina no afectó a las exposiciones a tenofovir alafenamida cuando se administraron simultáneamente, indicando que rilpivirina no es un inhibidor de la P-gp in vivo.

Rilpivirina es un inhibidor in vitro del transportador MATE-2K, con una CI_{50} de $< 2,7$ nM. Las implicaciones clínicas de este hallazgo se desconocen en la actualidad.

Tenofovir alafenamida

Tenofovir alafenamida es transportado por la P-gp y la proteína de resistencia de cáncer de mama (BCRP, por sus siglas en inglés). Los medicamentos que afectan a la actividad de la P-gp y BCRP pueden producir cambios en la absorción de tenofovir alafenamida (ver Tabla 1). Se prevé que los medicamentos que inducen la actividad de la P-gp (p. ej. rifampicina, rifabutina, carbamazepina, fenobarbital) reduzcan la absorción de tenofovir alafenamida, dando lugar a una concentración plasmática reducida de tenofovir alafenamida, lo que puede redundar en una pérdida del efecto terapéutico de Odefsey y la aparición de resistencias. Se prevé que la administración concomitante de Odefsey con otros medicamentos que inhiben la gpP (p. ej. ketoconazol, fluconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, ciclosporina) aumente la absorción y la concentración plasmática de tenofovir alafenamida. Se desconoce si la administración concomitante de tenofovir alafenamida con inhibidores de la xantina oxidasa (p. ej. febuxostat) aumentaría la exposición sistémica a tenofovir.

Tenofovir alafenamida no es un inhibidor de CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 o CYP2D6 in vitro. Tenofovir alafenamida no es un inhibidor ni un inductor de CYP3A4 in vivo. Tenofovir alafenamida es un sustrato del polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP) 1B1 y de OATP1B3 in vitro. La distribución de tenofovir alafenamida en el organismo puede verse afectada por la actividad de OATP1B1 y de OATP1B3.

Uso concomitante contraindicado

Se ha observado que la administración concomitante de Odefsey y medicamentos que inducen CYP3A disminuye las concentraciones plasmáticas de rilpivirina, lo que potencialmente podría conducir a la pérdida de respuesta virológica a Odefsey y a la posible resistencia a rilpivirina y los ITRNN.

Se ha observado que la administración concomitante de Odefsey e inhibidores de la bomba de protones disminuye las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (debido al aumento del pH gástrico), lo que potencialmente podría conducir a la pérdida de respuesta virológica a Odefsey y a la posible resistencia a rilpivirina y los ITRNN.

Uso concomitante para el cual se recomienda precaución

Inhibidores de las enzimas CYP

Se ha observado que la administración concomitante de Odefsey y medicamentos que inhiben la actividad de la enzima CYP3A aumenta las concentraciones plasmáticas de rilpivirina.

Medicamentos que producen prolongación de QT

Odefsey se debe utilizar con precaución cuando se administra junto con un medicamento asociado a un riesgo conocido de Torsade de Pointes

Otras interacciones

Tenofovir alafenamida no es un inhibidor de la uridina difosfato glucuronosiltransferasa (UGT) 1A1 humana in vitro. No se sabe si emtricitabina o tenofovir alafenamida son inhibidores de otras enzimas UGT. Emtricitabina no inhibió la reacción de glucuronidación de un sustrato UGT no específico in vitro.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo Etario:

Adultos y adolescentes de 12 años de edad o mayores con un peso de al menos 35 kg
Una tableta que se debe tomar una vez al día con alimentos.

Si el paciente omite una dosis de Odefsey en el plazo de 12 horas desde la hora normal de administración, debe tomar Odefsey lo antes posible con alimentos y continuar el horario habitual de administración. Si un paciente omite una dosis de Odefsey por más de 12 horas, no debe tomar la dosis omitida y simplemente debe continuar el horario habitual de administración.

Si el paciente vomita en el plazo de 4 horas después de tomar Odefsey, debe tomar otra tableta con alimentos. Si un paciente vomita más de 4 horas después de tomar Odefsey, no necesita tomar otra dosis de Odefsey sino hasta la siguiente dosis habitual programada.

Pacientes de edad avanzada

No se requiere un ajuste de la dosis de Odefsey en pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia renal

No se requiere un ajuste de la dosis de Odefsey en adultos o en adolescentes (de al menos 12 años de edad y al menos 35 kg de peso corporal) con un aclaramiento de creatinina estimado (ClCr) ≥ 30 mL/min.

Odefsey no se debe iniciar en pacientes con un ClCr estimado < 30 mL/min, ya que no hay datos disponibles sobre el uso de Odefsey en esta población.

El tratamiento con Odefsey se debe suspender en los pacientes cuyo aclaramiento de creatinina estimado descienda por debajo de 30 mL/min durante el tratamiento.

Insuficiencia hepática

No se requiere un ajuste de la dosis de Odefsey en pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh) o moderada (clase B de Child-Pugh). Odefsey se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada. No se ha estudiado Odefsey en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh); por tanto, no se recomienda el uso de Odefsey en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Odefsey en niños menores de 12 años de edad o que pesen < 35 kg. No se dispone de datos.

Forma de administración

Odefsey se debe tomar por vía oral, una vez al día con alimentos. La tableta recubierta no se debe masticar, machacar ni partir.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica.
- Inserto versión CO-SEP-16-EU-JUN16 (v1.0)
- Información para prescribir versión CO-SEP-16-EU-JUN16 (v1.0)

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

Composición: Cada tableta contiene 200mg de Emtricitabina + 25mg de Rilpivirina + 25 mg de Tenofovir Alafenamida

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas

Indicaciones: Odefsey está indicado para el tratamiento de adultos infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) sin mutaciones conocidas asociadas con resistencia a los inhibidores de la transcriptasa reversa no análogos

de nucleósidos (ITRNN), tenofovir o emtricitabina y con una carga viral de ARN del VIH-1 $\leq 100\,000$ copias/mL

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes.

Odefsey no se debe administrar de forma concomitante con medicamentos que puedan causar disminuciones significativas de las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (debido a la inducción enzimática del citocromo P450 [CYP] 3A o al aumento del pH gástrico), lo que puede dar como resultado la pérdida del efecto terapéutico de Odefsey, entre ellos:

- Carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital y fenitoína
- Rifabutina, rifampicina, rifapentina
- Omeprazol, esomeprazol, dexlansoprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol
- Dexametasona (dosis por vía oral o parenteral), excepto como tratamiento de dosis única
- Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*).

Precauciones y advertencias:

- Fracaso virológico y aparición de resistencias
- Enfermedades cardiovasculares
- Pacientes coinfectados por el VIH y el virus de la hepatitis B o C
- Enfermedad hepática
- Peso y parámetros metabólicos
- Disfunción mitocondrial tras la exposición *in utero*
- Síndrome de reconstitución inmunitaria
- Infecciones oportunistas
- Osteonecrosis
- Nefrotoxicidad
- Administración concomitante de otros medicamentos
- Excipientes
- La disminución en reacciones adversas a nivel renal no está demostrada en el tratamiento a largo plazo es teórica y no ha sido demostrada
- Pacientes con falla renal deben seguir lo recomendado para el tratamiento con emtricitabina

Reacciones adversas:

Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Frecuentes:	Disminución de la cuenta de leucocitos, disminución de la hemoglobina, disminución de la cuenta de plaquetas
Poco frecuentes:	anemia
Trastornos del sistema inmunológico	
Poco frecuentes:	síndrome de reconstitución inmune
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuentes:	aumento del colesterol total (en ayuno), aumento del colesterol LDL (en ayuno)
Frecuentes:	disminución del apetito, aumento de triglicéridos (en ayuno)
Trastornos psiquiátricos	
Muy frecuentes:	insomnio
Frecuentes:	depresión, sueños anormales, trastornos del sueño, humor deprimido
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes:	cefalea, mareo
Frecuentes:	somnolencia
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes:	náuseas, aumento de la amilasa pancreática
Frecuentes:	dolor abdominal, vómitos, aumento de la lipasa, malestar abdominal, sequedad de boca, flatulencia, diarrea
Poco frecuentes:	dispepsia
Trastornos hepatobiliares	
Muy frecuentes:	aumento de transaminasas (AST y/o ALT)
Frecuentes:	aumento de la bilirrubina
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes:	erupción cutánea
Poco frecuentes:	reacciones cutáneas graves con síntomas sistémicos angioedema, prurito
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Poco frecuentes:	artralgia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Frecuentes:	fatiga

Interacciones: Odefsey está indicado para su uso como pauta completa para el tratamiento de la infección por VIH-1 y no debe ser administrado de forma concomitante con otros medicamentos antirretrovirales. Por lo tanto, no se facilita información sobre interacciones medicamentosas con otros antirretrovirales. Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

Emtricitabina

Los estudios clínicos e in vitro de interacciones medicamentosas farmacocinéticas han mostrado que el potencial de interacciones mediadas por el CYP entre

emtricitabina y otros medicamentos es bajo. La administración concomitante de emtricitabina con medicamentos que se eliminan mediante secreción tubular activa puede aumentar las concentraciones de emtricitabina y/o del medicamento administrado de forma concomitante. Los medicamentos que reducen la función renal pueden aumentar las concentraciones de emtricitabina.

Rilpivirina

Rilpivirina se metaboliza principalmente por CYP3A. Los medicamentos que inducen o inhiben CYP3A pueden, por tanto, afectar el aclaramiento de rilpivirina. Rilpivirina inhibe la glucoproteína P (P-gp) *in vitro* (la concentración inhibitoria del 50 % [C_{I50}] es 9,2 µM). En un estudio clínico, rilpivirina no afectó significativamente a la farmacocinética de la digoxina. Además, en un estudio clínico de interacciones medicamentosas con tenofovir alafenamida, que es más sensible a la inhibición intestinal de la P-gp, rilpivirina no afectó a las exposiciones a tenofovir alafenamida cuando se administraron simultáneamente, indicando que rilpivirina no es un inhibidor de la P-gp *in vivo*.

Rilpivirina es un inhibidor in vitro del transportador MATE-2K, con una CI_{50} de $< 2,7$ nM. Las implicaciones clínicas de este hallazgo se desconocen en la actualidad.

Tenofovir alafenamida

Tenofovir alafenamida es transportado por la P-gp y la proteína de resistencia de cáncer de mama (BCRP, por sus siglas en inglés). Los medicamentos que afectan a la actividad de la P-gp y BCRP pueden producir cambios en la absorción de tenofovir alafenamida (ver Tabla 1). Se prevé que los medicamentos que inducen la actividad de la P-gp (p. ej. rifampicina, rifabutina, carbamazepina, fenobarbital) reduzcan la absorción de tenofovir alafenamida, dando lugar a una concentración plasmática reducida de tenofovir alafenamida, lo que puede redundar en una pérdida del efecto terapéutico de Odefsey y la aparición de resistencias. Se prevé que la administración concomitante de Odefsey con otros medicamentos que inhiben la gpP (p. ej. ketoconazol, fluconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, ciclosporina) aumente la absorción y la concentración plasmática de tenofovir alafenamida. Se desconoce si la administración concomitante de tenofovir alafenamida con inhibidores de la xantina oxidasa (p. ej. febuxostat) aumentaría la exposición sistémica a tenofovir.

Tenofovir alafenamida no es un inhibidor de CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 o CYP2D6 in vitro. Tenofovir alafenamida no es un inhibidor ni un inductor de CYP3A4 in vivo. Tenofovir alafenamida es un sustrato del polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP) 1B1 y de OATP1B3 in vitro. La distribución de tenofovir alafenamida en el organismo puede verse afectada por la actividad de OATP1B1 y de OATP1B3.

Uso concomitante contraindicado

Se ha observado que la administración concomitante de Odefsey y medicamentos que inducen CYP3A disminuye las concentraciones plasmáticas de rilpivirina, lo que potencialmente podría conducir a la pérdida de respuesta virológica a Odefsey y a la posible resistencia a rilpivirina y los ITRNN.

Se ha observado que la administración concomitante de Odefsey e inhibidores de la bomba de protones disminuye las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (debido al aumento del pH gástrico), lo que potencialmente podría conducir a la pérdida de respuesta virológica a Odefsey y a la posible resistencia a rilpivirina y los ITRNN.

Uso concomitante para el cual se recomienda precaución

Inhibidores de las enzimas CYP

Se ha observado que la administración concomitante de Odefsey y medicamentos que inhiben la actividad de la enzima CYP3A aumenta las concentraciones plasmáticas de rilpivirina.

Medicamentos que producen prolongación de QT

Odefsey se debe utilizar con precaución cuando se administra junto con un medicamento asociado a un riesgo conocido de Torsade de Pointes

Otras interacciones

Tenofovir alafenamida no es un inhibidor de la uridina difosfato glucuronosiltransferasa (UGT) 1A1 humana in vitro. No se sabe si emtricitabina o tenofovir alafenamida son inhibidores de otras enzimas UGT. Emtricitabina no inhibió la reacción de glucuronidación de un sustrato UGT no específico in vitro.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo Etario:

Adultos

Una tableta que se debe tomar una vez al día con alimentos.

Si el paciente omite una dosis de Odefsey en el plazo de 12 horas desde la hora normal de administración, debe tomar Odefsey lo antes posible con alimentos y continuar el horario habitual de administración. Si un paciente omite una dosis de Odefsey por más de 12 horas, no debe tomar la dosis omitida y simplemente debe continuar el horario habitual de administración.

Si el paciente vomita en el plazo de 4 horas después de tomar Odefsey, debe tomar otra tableta con alimentos. Si un paciente vomita más de 4 horas después de tomar

Odefsey, no necesita tomar otra dosis de Odefsey sino hasta la siguiente dosis habitual programada.

Pacientes de edad avanzada

No se requiere un ajuste de la dosis de Odefsey en pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia renal

No se requiere un ajuste de la dosis de Odefsey en adultos con un aclaramiento de creatinina estimado (ClCr) ≥ 30 mL/min.

Odefsey no se debe iniciar en pacientes con un ClCr estimado < 30 mL/min, ya que no hay datos disponibles sobre el uso de Odefsey en esta población.

El tratamiento con Odefsey se debe suspender en los pacientes cuyo aclaramiento de creatinina estimado descienda por debajo de 30 mL/min durante el tratamiento.

Insuficiencia hepática

No se requiere un ajuste de la dosis de Odefsey en pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh) o moderada (clase B de Child-Pugh). Odefsey se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada. No se ha estudiado Odefsey en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh); por tanto, no se recomienda el uso de Odefsey en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Odefsey en niños menores de 12 años de edad o que pesen < 35 kg. No se dispone de datos.

Forma de administración

Odefsey se debe tomar por vía oral, una vez al día con alimentos. La tableta recubierta no se debe masticar, machacar ni partir.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 4.1.3.0.N30

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto y la información para prescribir al presente concepto e indicar en dichos documentos que los medicamentos se deben llevar a los puntos azules.

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.

Finalmente, en cuanto al plan de gestión de riesgos, el cual fue evaluado en conjunto con el Grupo de Farmacovigilancia, se recomienda lo siguiente:

- 1. Presentar al Invima del PGR (RMP) actualizado, última versión, que contemple los últimos riesgos identificados para el producto a nivel internacional.**
- 2. Allegar los apéndices citados en el PBRER, específicamente la tabla de resumen acumulativa de eventos adversos graves de ensayos clínicos y Eventos Adversos serios y No serios de la experiencia post comercialización.**
- 3. Considerar de acuerdo a la información presentada dentro del DOSSIER, la importancia de incluir nuevos riesgos (potenciales o identificados) como: hipersensibilidad, dislipidemias, lipodistrofia, disminución de la cuenta de leucocitos, disminución de la hemoglobina, disminución de la cuenta de plaquetas y sus respectivas medidas para minimizar el riesgo.**
- 4. Aclarar cuáles son las actividades que van a realizar para medir la eficacia de las medidas de minimización de riesgo.**

**3.1.2.2. DESCOVY® 200mg/10mg TABLETAS RECUBIERTAS
DESCOVY® 200 mg/25mg TABLETAS RECUBIERTAS**

Expediente : 20114785
Radicado : 2016128140
Fecha : 13/09/2016
Interesado : Stendhal Colombia S.A.S.
Fabricante : Patheon Inc.

Composición:

- Descovy® 200mg/10 mg: Cada Tableta Recubierta con película contiene Cada tableta contiene 200 mg de emtricitabina y tenofovir alafenamida Fumarato equivalente a 10 mg de tenofovir alafenamida.
- Descovy® 200mg/25 mg: Cada Tableta Recubierta con película contiene 200 mg de emtricitabina y tenofovir alafenamida Fumarato equivalente a 25 mg de tenofovir alafenamida.

Forma Farmacéutica: Tabletas Recubiertas

Indicaciones: Está indicado en combinación con otros fármacos antirretrovirales para el tratamiento de adultos y adolescentes (de 12 años de edad o mayores con un peso corporal de 35kg o más) infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1).

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes de la formulación.

Precauciones y Advertencias:

- Pacientes coinfectados por el VIH y el virus de la hepatitis B o C
- Enfermedad hepática
- Peso y parámetros metabólicos
- Disfunción mitocondrial
- Síndrome de reconstitución inmune
- Pacientes que albergan mutaciones del VIH-1
- Terapia triple con nucleósidos
- Infecciones oportunistas
- Osteonecrosis
- Nefrotoxicidad
- Administración concomitante de otros medicamentos

A pesar de que se ha probado que la supresión viral debida al tratamiento antirretroviral eficaz reduce sustancialmente el riesgo de transmisión sexual, no se puede excluir un riesgo residual. Se deben tomar precauciones, conforme a las guías nacionales, para prevenir la transmisión.

Reacciones Adversas:

Tabla No.1. Reacciones adversas: ¹

Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Poco frecuentes:	Anemia ²
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes:	sueños anormales
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes:	cefalea, mareo
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes:	náuseas
Frecuentes:	diarrea, vómitos, dolor abdominal, flatulencia
Poco frecuentes:	dispepsia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes:	erupción

Poco frecuentes:	Angioedema ^{2,3} , prurito
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Poco frecuentes:	artralgia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Frecuentes:	fatiga

¹ Exceptuando el angioedema y la anemia, todas las reacciones adversas fueron identificadas a partir de estudios clínicos de productos que contenían F/TAF. Las frecuencias se obtuvieron a partir de estudios clínicos de fase 3 con E/C/F/TAF en 866 pacientes adultos que nunca habían recibido tratamiento durante 48 semanas de tratamiento (GS-US-292-0104 y GS-US-292-0111).

² Esta reacción adversa no se observó en los estudios clínicos de productos que contenían F/TAF, pero fue identificada a partir de estudios clínicos o de la experiencia postcomercialización para emtricitabina cuando se utilizó con otros antirretrovirales.

³ Esta reacción adversa fue identificada mediante la vigilancia postcomercialización para emtricitabina, pero no se observó en los estudios clínicos aleatorizados controlados, en adultos o estudios clínicos de VIH en pacientes pediátricos de emtricitabina. La categoría de frecuencia de poco frecuentes se estimó a partir de un cálculo estadístico basado en el número total de pacientes expuestos a emtricitabina en estos estudios clínicos (n = 1563).

Interacciones:

Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos.

Descovy no se debe administrar de forma concomitante con medicamentos que contengan tenofovir disoproxil (en forma de Fumarato), emtricitabina, lamivudina o adefovir dipivoxil.

Emtricitabina:

Los estudios de interacciones medicamentosas farmacocinéticas clínicos e in vitro han mostrado que el potencial de interacciones mediadas por el CYP entre emtricitabina y otros medicamentos es bajo. La administración concomitante de emtricitabina con medicamentos que se eliminan mediante secreción tubular activa puede aumentar las concentraciones de emtricitabina y/o del medicamento administrado de forma concomitante. Los medicamentos que reducen la función renal pueden aumentar las concentraciones de emtricitabina.

Tenofovir alafenamida:

El tenofovir alafenamida es transportado por la glucoproteína P (P-gp) y la proteína de resistencia de cáncer de mama (BCRP, por sus siglas en inglés). Los medicamentos que afectan notablemente a la actividad de la P-gp y a la BCRP pueden producir cambios en la absorción de tenofovir alafenamida. Se espera que los medicamentos que inducen la

actividad de la P-gp (p. ej. rifampicina, rifabutin, carbamazepina, fenobarbital) reduzcan la absorción de tenofovir alafenamida, dando lugar a una concentración plasmática reducida de tenofovir alafenamida, lo que puede redundar en una pérdida del efecto terapéutico de Descovy y la aparición de resistencias. Se espera que la administración concomitante de Descovy con otros medicamentos que inhiben la P-gp (p. ej. cobicistat, Ritonavir, ciclosporina) aumente la absorción y la concentración plasmática de tenofovir alafenamida. Se desconoce si la administración concomitante de Descovy con inhibidores de la xantina oxidasa (p. ej. febuxostat) aumentaría la exposición sistémica a tenofovir. El tenofovir alafenamida no es un inhibidor de CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 o CYP2D6 in vitro. No es un inhibidor de CYP3A4 in vivo. El tenofovir alafenamida es un sustrato de OATP1B1 y de OATP1B3 in vitro. La distribución de tenofovir alafenamida en el organismo puede verse afectada por la actividad de OATP1B1 y de OATP1B3.

Otras interacciones:

El tenofovir alafenamida no es un inhibidor de la uridina difosfato glucuronosiltransferasa (UGT) 1A1 humana in vitro. No se sabe si tenofovir alafenamida es un inhibidor de otras enzimas UGT. La emtricitabina no inhibió la reacción de glucuronidación de un sustrato UGT no específico in vitro.

Las interacciones descritas se basan en estudios realizados con Descovy o con los componentes de Descovy en forma de fármacos individuales y/o en combinación, o son interacciones medicamentosas potenciales que pueden ocurrir con Descovy.

Dosificación y grupo etario:

Posología: Adultos y adolescentes de 12 años de edad o mayores con un peso de 35 kg o más.

Descovy se debe administrar tal como se indica en la Tabla 2.

Dosis de Descovy	Tercer fármaco del régimen de tratamiento contra el VIH
Descovy 200/10 mg una vez al día	Atazanavir con Ritonavir o cobicistat
	Darunavir con Ritonavir o cobicistat ¹
	Lopinavir con Ritonavir
Descovy 200/25 mg una vez al día	Dolutegravir, efavirenz, maraviroc, Nevirapina, rilpivirina, raltegravir

- ¹ Descovy 200/10 mg en combinación con darunavir 800 mg y cobicistat 150 mg, administrado como tableta de combinación a dosis fija, se estudió en sujetos que nunca habían recibido tratamiento.

Si el paciente omite una dosis de Descovy en el plazo de 18 horas desde la hora normal de administración, debe tomar Descovy lo antes posible y continuar el esquema habitual de administración. Si un paciente omite una dosis de Descovy por más de 18 horas, no debe tomar la dosis omitida y simplemente debe continuar el esquema habitual de administración.

Si el paciente vomita en el plazo de 1 hora después de tomar Descovy, debe tomar otra tableta.

Vía de administración: Oral

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Información Para Prescribir Versión 1.0 CO-JUL-16-EU-APR16 (Folio 348 - 375)
- Inserto Versión 1.0 CO-JUL-16-EU-APR16 (Folio 376 - 384)
- Inclusión en Normas Farmacológicas

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

Composición:

- **Descovy® 200mg/10 mg:** Cada Tableta Recubierta con película contiene Cada tableta contiene 200 mg de emtricitabina y tenofovir alafenamida Fumarato equivalente a 10 mg de tenofovir alafenamida.
-
- **Descovy® 200mg/25 mg:** Cada Tableta Recubierta con película contiene 200 mg de emtricitabina y tenofovir alafenamida Fumarato equivalente a 25 mg de tenofovir alafenamida.

Forma Farmacéutica: Tabletas Recubiertas

Indicaciones: Está indicado en combinación con otros fármacos antirretrovirales para el tratamiento de adultos infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1).

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes de la formulación.

Precauciones y Advertencias:

- Pacientes coinfectados por el VIH y el virus de la hepatitis B o C
- Enfermedad hepática
- Peso y parámetros metabólicos
- Disfunción mitocondrial
- Síndrome de reconstitución inmune
- Pacientes que albergan mutaciones del VIH-1
- Terapia triple con nucleósidos
- Infecciones oportunistas
- Osteonecrosis
- Nefrotoxicidad
- Administración concomitante de otros medicamentos
- La disminución en reacciones adversas a nivel renal no está demostrada en el tratamiento a largo plazo es teórica y no ha sido demostrada
- Pacientes con falla renal deben seguir lo recomendado para el tratamiento con emtricitabina

A pesar de que se ha probado que la supresión viral debida al tratamiento antirretroviral eficaz reduce sustancialmente el riesgo de transmisión sexual, no se puede excluir un riesgo residual. Se deben tomar precauciones, conforme a las guías nacionales, para prevenir la transmisión.

Reacciones Adversas:

Tabla No.1. Reacciones adversas: ¹

Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Poco frecuentes:	Anemia ²
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes:	sueños anormales
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes:	cefalea, mareo
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes:	náuseas
Frecuentes:	diarrea, vómitos, dolor abdominal, flatulencia

Poco frecuentes:	dispepsia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes:	erupción
Poco frecuentes:	Angioedema ^{2,3} , prurito
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Poco frecuentes:	artralgia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Frecuentes:	fatiga

¹ Exceptuando el angioedema y la anemia, todas las reacciones adversas fueron identificadas a partir de estudios clínicos de productos que contenían F/TAF. Las frecuencias se obtuvieron a partir de estudios clínicos de fase 3 con E/C/F/TAF en 866 pacientes adultos que nunca habían recibido tratamiento durante 48 semanas de tratamiento (GS-US-292-0104 y GS-US-292-0111).

² Esta reacción adversa no se observó en los estudios clínicos de productos que contenían F/TAF, pero fue identificada a partir de estudios clínicos o de la experiencia postcomercialización para emtricitabina cuando se utilizó con otros antirretrovirales.

³ Esta reacción adversa fue identificada mediante la vigilancia postcomercialización para emtricitabina, pero no se observó en los estudios clínicos aleatorizados controlados, en adultos o estudios clínicos de VIH en pacientes pediátricos de emtricitabina. La categoría de frecuencia de poco frecuentes se estimó a partir de un cálculo estadístico basado en el número total de pacientes expuestos a emtricitabina en estos estudios clínicos (n = 1563).

Interacciones:

Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos.

Descovy no se debe administrar de forma concomitante con medicamentos que contengan tenofovir disoproxil (en forma de Fumarato), emtricitabina, lamivudina o adefovir dipivoxil.

Emtricitabina:

Los estudios de interacciones medicamentosas farmacocinéticas clínicos e in vitro han mostrado que el potencial de interacciones mediadas por el CYP entre emtricitabina y otros medicamentos es bajo. La administración concomitante de emtricitabina con medicamentos que se eliminan mediante secreción tubular activa puede aumentar las concentraciones de emtricitabina y/o del medicamento administrado de forma concomitante. Los medicamentos que reducen la función renal pueden aumentar las concentraciones de emtricitabina.

Tenofovir alafenamida:

El tenofovir alafenamida es transportado por la glucoproteína P (P-gp) y la proteína de resistencia de cáncer de mama (BCRP, por sus siglas en inglés). Los medicamentos que afectan notablemente a la actividad de la P-gp y a la BCRP pueden producir cambios en la absorción de tenofovir alafenamida. Se espera que los medicamentos que inducen la actividad de la P-gp (p. ej. rifampicina, rifabutina, carbamazepina, fenobarbital) reduzcan la absorción de tenofovir alafenamida, dando lugar a una concentración plasmática reducida de tenofovir alafenamida, lo que puede redundar en una pérdida del efecto terapéutico de Descovy y la aparición de resistencias. Se espera que la administración concomitante de Descovy con otros medicamentos que inhiben la P-gp (p. ej. cobicistat, Ritonavir, ciclosporina) aumente la absorción y la concentración plasmática de tenofovir alafenamida. Se desconoce si la administración concomitante de Descovy con inhibidores de la xantina oxidasa (p. ej. febuxostat) aumentaría la exposición sistémica a tenofovir.

El tenofovir alafenamida no es un inhibidor de CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 o CYP2D6 in vitro. No es un inhibidor de CYP3A4 in vivo. El tenofovir alafenamida es un sustrato de OATP1B1 y de OATP1B3 in vitro. La distribución de tenofovir alafenamida en el organismo puede verse afectada por la actividad de OATP1B1 y de OATP1B3.

Otras interacciones:

El tenofovir alafenamida no es un inhibidor de la uridina difosfato glucuronosiltransferasa (UGT) 1A1 humana in vitro. No se sabe si tenofovir alafenamida es un inhibidor de otras enzimas UGT. La emtricitabina no inhibió la reacción de glucuronidación de un sustrato UGT no específico in vitro.

Las interacciones descritas se basan en estudios realizados con Descovy o con los componentes de Descovy en forma de fármacos individuales y/o en combinación, o son interacciones medicamentosas potenciales que pueden ocurrir con Descovy.

Dosificación y grupo etario:

Posología: Adultos

Descovy se debe administrar tal como se indica en la Tabla 2.

Dosis de Descovy	Tercer fármaco del régimen de tratamiento contra el VIH
------------------	---

Descovy 200/10 mg una vez al día	Atazanavir con Ritonavir o cobicistat Darunavir con Ritonavir o cobicistat¹ Lopinavir con Ritonavir
Descovy 200/25 mg una vez al día	Dolutegravir, efavirenz, maraviroc, Nevirapina, rilpivirina, raltegravir

- ² Descovy 200/10 mg en combinación con darunavir 800 mg y cobicistat 150 mg, administrado como tableta de combinación a dosis fija, se estudió en sujetos que nunca habían recibido tratamiento.

Si el paciente omite una dosis de Descovy en el plazo de 18 horas desde la hora normal de administración, debe tomar Descovy lo antes posible y continuar el esquema habitual de administración. Si un paciente omite una dosis de Descovy por más de 18 horas, no debe tomar la dosis omitida y simplemente debe continuar el esquema habitual de administración.

Si el paciente vomita en el plazo de 1 hora después de tomar Descovy, debe tomar otra tableta.

Vía de administración: Oral

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 4.1.3.0.N10

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto y la información para prescribir al presente concepto e indicar en dichos documentos que los medicamentos se deben llevar a los puntos azules.

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.

3.1.2.3. TACROLIMUS 1 mg CAPSULAS TACROLIMUS 5 mg SANDOZ CAPSULAS

Expediente : 20024899
Radicado : 2016023750 / 2016142217
Fecha : 07/10/2016
Interesado : Novartis de Colombia S.A.
Fabricante : Sandoz Private Limited

Composición:

Tacrolimus 1 mg: cada cápsula dura contiene tacrolimus monohidrato equivalente a tacrolimus base 1.00 mg

Tacrolimus 5 mg: cada cápsula dura contiene tacrolimus monohidrato equivalente a tacrolimus base 5.00 mg

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones: Indicado para la profilaxis del rechazo de órganos en pacientes que recibieron trasplante alogénico de riñón o hígado. Se recomienda que el producto sea usado concomitantemente con corticosteroides. Debido al riesgo de anafilaxis la solución inyectable debe usarse solo en pacientes que no puedan ingerir capsulas. Trasplante cardíaco.

Contraindicaciones: Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a tacrolimus. Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al aceite de ricino. La inmunosupresión, puede dar como resultado una susceptibilidad aumentada a la infección y el posible desarrollo de linfoma. Solamente los médicos experimentados en la terapia inmunosupresora y el manejo de los pacientes receptores de trasplantes de órganos deben prescribirlo. Puede causar nefro y neurotoxicidad cuando se usa en dosis altas. La hipertensión es un efecto adverso común de la terapia con tacrolimus. Se puede requerir terapia antihipertensiva. Puede causar hiperkalemia, deberán evitarse los diuréticos ahorradores de potasio. Se debe administrar con precaución en pacientes con disfunción hepática y renal.

Precauciones y Advertencias:

Han sido reportados errores de medicación, incluyendo la sustitución inadvertida, no intencional o sin supervisión de formulaciones de tacrolimus de acción inmediata o de liberación prolongada. Esto ha conllevado a eventos adversos serios, incluyendo el rechazo de injertos u otros efectos secundarios, que pueden ser consecuencia de una sub- o sobre-exposición a tacrolimus. Los pacientes deben ser mantenidos en una

formulación única de tacrolimus con el correspondiente régimen de dosis diario; las alteraciones en la formulación o el régimen sólo deben hacerse bajo la supervisión cercana de un especialista de trasplante.

Durante el periodo inicial de post-trasplante, se debe llevar a cabo rutinariamente el monitoreo de los parámetros a continuación: presión sanguínea, ECG, estatus visual y neurológico, niveles de glucosa en ayuno, electrolitos (particularmente el potasio), pruebas de función hepática y renal, parámetros hematológicos, valores de coagulación y determinaciones de proteínas plasmáticas. Si se han observado cambios clínicamente relevantes, se deben considerar ajustes en el régimen inmunosupresor.

Trastornos gastrointestinales

Se ha informado perforación gastrointestinal en pacientes tratados con tacrolimus. Como la perforación gastrointestinal es un acontecimiento de importancia médica que puede provocar una condición grave o de riesgo para la vida, es aconsejable considerar tratamientos apropiados inmediatamente después de la aparición de presuntos síntomas o signos.

Dado que los niveles de tacrolimus en sangre pueden cambiar significativamente durante episodios de diarrea, se recomienda un control extra de la concentración de tacrolimus durante dichos episodios.

Trastornos Cardíacos:

En raras ocasiones se han presentado hipertrofias ventriculares o hipertrofia del septum, reportadas como cardiomiopatías. La mayoría de los casos fueron reversibles, ocurriendo principalmente en niños con concentraciones mínimas sanguíneas de tacrolimus mucho más altas que los niveles máximos recomendados. Otros factores observados que aumentan el riesgo de estas condiciones clínicas son: enfermedad preexistente del corazón, uso de corticosteroides, hipertensión, disfunción renal o hepática, infecciones, sobrecarga de líquidos y edema. Siendo así, los pacientes de alto riesgo, particularmente niños pequeños y aquellos que reciben una inmunosupresión sustancial deben ser monitoreados, usando procedimientos como la ecocardiografía o ECG pre- y post-trasplante (por ej., inicialmente a tres meses y luego 9-12 meses). Si se desarrollan anomalías, la reducción de dosis de la terapia de tacrolimus o el cambio a otro tratamiento con un agente inmunosupresor deben ser considerados.

Tacrolimus puede prolongar el intervalo QT y ocasionar Torsade de Pointes (taquicardia ventricular polimorfa). Debe actuarse con precaución en pacientes con factores de riesgo de prolongación del QT, donde se incluyen pacientes con antecedentes personales o familiares de prolongación del QT, insuficiencia cardíaca congestiva, bradiarritmias y alteraciones electrolíticas. Es necesario ser precavido en pacientes donde se sospecha o se ha diagnosticado el Síndrome Congénito del Intervalo QT o la prolongación QT

adquirida o en pacientes que reciben medicamentos concomitantes que se conoce prolongan el intervalo QT, provocan alteraciones electrolíticas o se sabe incrementan la exposición de tacrolimus

Trastornos linfoproliferativos y tumores malignos:

Hay reportes de pacientes tratados con tacrolimus que desarrollaron perturbaciones linfoproliferativas asociadas al virus Epstein Barr (VEB). Los pacientes que hayan sido cambiados a la terapia de tacrolimus no deben recibir un tratamiento anti-linfocitos concomitantemente. Hay reportes de que niños muy jóvenes (< 2 años) negativos para VEB-VCA presentan un riesgo más alto de desarrollar perturbaciones linfoproliferativas. Por consiguiente, en este grupo de pacientes, la serología de VEB-VCA debe ser evaluada antes de iniciar el tratamiento con tacrolimus. Durante el tratamiento, se recomienda el monitoreo cuidadoso con VEB-PCR. El VEB-PCR positivo puede persistir durante meses y de por sí no es indicativo de enfermedad linfoproliferativa o linfoma.

Como con otros agentes inmunosupresores, debido al riesgo potencial de cambios malignos en la piel, la exposición a los rayos del sol y luz UV debe ser limitada, usando ropa adecuada y bloqueador solar de un alto factor de protección.

Al igual que con otros agentes inmunosupresores se desconoce el riesgo de cáncer secundario.

Síndrome de encefalopatía reversible posterior (SERP):

Hay reportes de pacientes tratados con tacrolimus que han desarrollado el síndrome de encefalopatía reversible posterior (SERP). Si los pacientes que están tomando tacrolimus presentan síntomas indicadores de SERP, como sean el dolor de cabeza, estado mental alterado, ataque epiléptico y perturbaciones visuales, se deberá llevar a cabo un procedimiento radiológico (por ej. MRI). Si se diagnostica SERP, se recomienda proceder al control apropiado de la presión sanguínea y a la discontinuación inmediata de tacrolimus sistémico. La mayoría de los pacientes recupera completamente tras las medidas apropiadas.

Infecciones oportunistas:

Los pacientes tratados con inmunosupresores, incluyendo tacrolimus, tienen mayor riesgo de desarrollar infecciones oportunistas (bacterianas, por hongos, virales y protozoarias). Entre estas condiciones está la nefropatía asociada al virus BK y la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) asociada al virus JC. Estas infecciones están frecuentemente relacionadas con una carga inmunosupresora total alta y pueden conllevar a condiciones serias o fatales que los médicos deberían considerar en pacientes con función renal en deterioro o síntomas neurológicos.

Aplasia eritrocitaria pura:

Se han reportado casos de aplasia pura de glóbulos rojos (AEP) en pacientes tratados con tacrolimus. Otros pacientes han reportado factores de riesgo para AEP como son la infección B19 por parvovirus, enfermedad subyacente o medicaciones concomitantes asociadas con AEP.

Reacciones adversas:

El perfil de reacciones adversas a la droga asociado con los agentes inmunosupresores con frecuencia es difícil de establecer a raíz de la enfermedad subyacente y del uso concurrente de múltiples medicaciones.

Muchas de las reacciones adversas a la droga mencionadas más abajo son reversibles y/o responden a la reducción de dosis. La administración oral parece estar asociada a una menor incidencia de reacciones adversas a la droga comparadas con el uso intravenoso. Las reacciones adversas a la droga aparecen listadas abajo, por orden decreciente de frecuencia de ocurrencia: muy comunes ($\geq 1/10$); comunes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco comunes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$); muy raras ($< 1/10,000$), no conocidas (no pueden ser estimadas con base en los datos disponibles).

Infecciones e infestaciones:

Como es bien conocido para otros agentes inmunosupresores potentes, los pacientes que reciben tacrolimus presentan frecuentemente mayor riesgo de infecciones (virales, bacterianas, fúngicas, protozoarias). La progresión de infecciones preexistentes puede verse agravada. Pueden presentarse infecciones generalizadas y localizadas.

Se han reportados casos de nefropatía asociada al virus BK, así como casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) asociada al virus JC, en pacientes tratados con inmunosupresores, incluyendo tacrolimus.

Neoplasmas: benignos, malignos y no especificados (incluyendo quistes y pólipos):

Los pacientes que reciben tratamiento con inmunosupresores tienen mayor riesgo de desarrollar tumores malignos. Se han notificado neoplasias benignas, así como malignas, incluyendo trastornos linfoproliferativos asociados con VEB y neoplasias de piel asociadas al tratamiento con tacrolimus.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Comunes: anemia, leucopenia, trombocitopenia, leucocitosis, análisis de glóbulos rojos anormal

Poco comunes: coagulopatías, análisis de coagulación y sangrado anormales, pancitopenia, neutropenia

Raras: púrpura trombótica trombocitopénica, hipo-protrombinemia

No conocidas: aplasia pura de glóbulos rojos, agranulocitosis, anemia hemolítica

Trastornos del sistema inmunológico:

Se han presentado reacciones alérgicas y anafilactoides en pacientes que reciben tacrolimus.

Trastornos endocrinos:

Raras: hirsutismo

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

Muy comunes: condiciones hiperglucémicas, diabetes mellitus, hiperpotasemia

Comunes: hipomagnesemia, hipofosfatemia, hipocalcemia, hipocalcemia, hiponatremia, sobrecarga de líquidos, hiperuricemia, disminución del apetito, anorexia, acidosis metabólica, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, otras anormalidades electrolíticas

Poco comunes: deshidratación, hipoproteinemia, hiperfosfatemia, hipoglicemia

Trastornos psiquiátricos:

Muy comunes: insomnio

Comunes: síntomas de ansiedad, confusión y desorientación, depresión, estado de ánimo depresivo, trastornos y alteraciones del humor, pesadillas, alucinaciones, trastornos mentales

Poco comunes: trastornos psicóticos

Trastornos del sistema nervioso:

Muy comunes: temblor, dolor de cabeza

Comunes: convulsiones, alteraciones en la consciencia, parestesia y disestesias, neuropatías periféricas, mareos, problemas para escribir, trastornos del sistema nervioso

Poco comunes: coma, hemorragias del sistema nervioso central y accidentes cerebro vasculares, parálisis y paresia, encefalopatía, anormalidades del habla y del lenguaje, amnesia

Raras: hipertensión

Muy raras: miastenia

Trastornos oculares:

Comunes: visión borrosa, fotofobia, trastornos del ojo

Poco comunes: cataratas

Raras: ceguera

Trastornos del oído y del laberinto:

Comunes: tinnitus

Poco comunes: hipoacusia

Raras: sordera sordera neurosensorial
Muy raras: deterioro del oído

Trastornos cardíacos:

Comunes: perturbaciones isquémicas de la arteria coronaria, taquicardia
Poco comunes: arritmias ventriculares y paro cardíaco, falla cardíaca, cardiomiopatías, hipertrofia ventricular, arritmias supraventriculares, palpitaciones, investigaciones anormales en el ECG, ritmo cardíaco y pulso anormales
Raras: efusión pericárdica
Muy raras: ecocardiograma anormal, prolongación del intervalo QT en el ECG, torsades de pointes

Trastornos vasculares:

Muy comunes: hipertensión
Comunes: hemorragia, eventos tromboembólicos e isquémicos, trastornos vasculares periféricos, trastornos hipotensos vasculares
Poco comunes: infarto, trombosis venosa profundo, shock

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Comunes: disnea, trastornos del parénquima pulmonar, efusión pleural, faringitis, tos, congestión e inflamación nasal
Poco comunes: fallas respiratorias, trastornos del tracto respiratorio, asma
Raras: síndrome de dificultad respiratoria aguda

Perturbaciones gastrointestinales:

Muy comunes: diarrea, náusea
Comunes: condiciones inflamatorias gastrointestinales, ulceración y perforación gastrointestinal, hemorragias gastrointestinales, estomatitis, ascitis, vómito, dolor gastrointestinal y abdominal, signos y síntomas dispépticos, estreñimiento, flatulencia, hinchazón y distensión, heces líquidas, signos y síntomas gastrointestinales
Poco comunes: íleo paralítico, peritonitis, pancreatitis aguda y crónica, aumento de la amilasa sanguínea, enfermedad de reflujo gastroesofágico, vaciamiento gástrico deteriorado
Raras: subileo, pseudoquistes pancreáticos

Trastornos hepatobiliares:

Comunes: alteración de la función de enzimas hepáticas, colestasis e ictericia, daño hepatocelular y hepatitis, colangitis
Raras: trombosis arterial hepática, enfermedad hepática venooclusiva
Muy raras: falla hepática, estenosis del conducto biliar

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Comunes: prurito, salpullido, alopecias, acné, aumento de la sudoración
Poco comunes: dermatitis, fotosensibilidad
Raras: necrólisis epidérmica tóxica (Síndrome de Lyell)
Muy raras: síndrome de Stevens Johnson

Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conectivo:

Comunes: artroalgia, calambres musculares, dolor en los miembros, dolor de espalda
Poco comunes: trastornos articulares

Trastornos renales y urinarias:

Muy comunes: deterioro renal

Comunes: falla renal, falla renal aguda, oliguria, necrosis tubular renal, nefropatía tóxica, alteraciones urinarias, síntomas de vejiga y uretrales

Poco comunes: anuria, síndrome urémico hemolítico

Muy raras: nefropatía, cistitis hemorrágica

Trastornos del aparato reproductor:

Poco comunes: dismenorrea y sangrado uterino

Trastornos generales y condiciones en el sitio de la administración:

Comunes: condiciones de astenia, trastornos febriles, edema, dolor y malestar, aumento de fosfatasa alcalina de la sangre, aumento de peso, alteración en la percepción de la temperatura corporal

Poco comunes: falla multi-orgánica, enfermedad similar a la influenza, intolerancia a la temperatura, sensación de presión en el pecho, sensación de nerviosidad, sensación de anormalidad, aumento de dehidrogenasa lactato en sangre, pérdida de peso

Raras: sed, caída, opresión en el pecho, disminución de la movilidad, úlcera

Muy raras: aumento de tejido adiposo

Complicaciones por lesión, envenenamiento y del procedimiento:

Comunes: disfunción primaria del injerto

Se han podido observar errores de medicación, incluyendo la sustitución inadvertida, no intencional o sin supervisión de las formulaciones de tacrolimus de acción inmediata o de liberación prolongada. Se han reportado cierto número de casos asociados de rechazo de trasplante (con frecuencia no establecida con base en los datos disponibles).

Interacciones:

Interacciones metabólicas:

Tacrolimus disponible sistémicamente es metabolizado por la CYP3A4 hepática. Hay también evidencias de metabolismo gastrointestinal por CYP3A4 en la pared del intestino.

El uso concomitante de productos medicinales o de remedios de hierbas medicinales que se sabe inhiben o inducen CYP3A4 pueden afectar el metabolismo de tacrolimus, y de esta manera aumentar o disminuir los niveles de tacrolimus en la sangre. Por esta razón se recomienda controlar los niveles en sangre de tacrolimus, así como la prolongación del intervalo QT (con ECG), la función renal y otros efectos secundarios, siempre y cuando las sustancias que tengan el potencial de alterar el metabolismo de la CYP3A4 se usen concomitantemente y para interrumpir o ajustar la dosis de tacrolimus de forma apropiada con el fin de mantener una exposición similar a tacrolimus.

Inhibidores de metabolismo de Tacrolimus:

Clínicamente, las sustancias a continuación han demostrado elevar los niveles de tacrolimus en la sangre: Se han observado fuertes interacciones con agentes antifúngicos como son el ketoconazol, fluconazol, itraconazol y voriconazol, el antibiótico macrólido eritromicina o los inhibidores de proteasa VIH (por ejemplo, ritonavir, nelfinavir, saquinavir) o inhibidores de la proteasa del virus de hepatitis C (por ej. telapavir, boceprevir). El uso concomitante de estas sustancias puede requerir una reducción en las dosis de tacrolimus en prácticamente todos los pacientes.

Se han observado interacciones menos intensas con clotrimazol, claritromicina, telitromicina josamicina, nifedipina, nicardipina, diltiazem, verapamil, amiodarona, danazol, etinilestradiol, omeprazol y nefazodona.

In vitro, las sustancias a continuación han demostrado ser potenciales inhibidores del metabolismo de tacrolimus: bromocriptina, cortisona, dapsona, ergotamina, gestodeno, lidocaína, mefenitoína, miconazol, midazolam, nilvadipina, noretindrona, quinidina, tamoxifeno, troleandomicina.

Según los reportes, el jugo de toronja aumenta el nivel sanguíneo de tacrolimus, por lo que debe ser evitado.

Lansoprazol y ciclosporina pueden potencialmente inhibir el metabolismo de tacrolimus, mediado por la CYP3A4, y al hacerlo aumentar las concentraciones de tacrolimus total en la sangre.

Otras interacciones que potencialmente conducen al incremento de los niveles de tacrolimus en sangre.

Tacrolimus se une extensamente a las proteínas plasmáticas. Es necesario considerar las posibles interacciones con otros medicamentos que se conoce tienen una alta afinidad por las proteínas plasmáticas (por ej., los AINES, los anticoagulantes orales o los antidiabéticos orales).

Otras interacciones potenciales que podrían aumentar la exposición sistémica de tacrolimus incluyen el agente procinético metoclopramida, cimetidina e hidróxido de magnesio – aluminio.

Inductores del metabolismo de Tacrolimus

Clínicamente, las sustancias a continuación han demostrado bajar los niveles de tacrolimus en la sangre: rifampicina, rifabutina, fenitoína o hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), que pueden requerir mayores dosis de tacrolimus en casi todos los pacientes. Se han observado interacciones clínicamente significativas también con fenobarbital. Se ha observado que las dosis de mantenimiento de corticosteroides reducen los niveles de tacrolimus sanguíneo.

Las dosis elevadas de prednisolona o metilprednisolona administradas para el tratamiento del rechazo agudo tienen potencial para aumentar o disminuir los niveles sanguíneos de tacrolimus.

Carbamazepina, metamizol e isoniazida tienen el potencial para disminuir las concentraciones de tacrolimus.

Efecto de tacrolimus en el metabolismo de otros medicamentos:

Tacrolimus es un inhibidor conocido de CYP3A4; por lo tanto, el uso concomitante de tacrolimus con medicamentos que son metabolizados por CYP3A4 puede afectar el metabolismo de estos. La vida media de la ciclosporina es prolongada cuando tacrolimus es administrado concomitantemente. Adicionalmente, pueden presentarse efectos nefrotóxicos sinérgicos/aditivos. Por estas razones, la administración combinada de ciclosporina y tacrolimus no está recomendada y se debe ejercer cautela al administrar tacrolimus a pacientes que hayan recibido anteriormente ciclosporina.

Se ha observado que tacrolimus aumenta el nivel sanguíneo de fenitoína.

Teniendo en cuenta que tacrolimus puede reducir la depuración de los contraceptivos de base esteroide, conllevando a una exposición hormonal incrementada, habrá que ejercer particular cautela al decidir sobre las medidas de contracepción que se deben tomar.

El conocimiento actual sobre las interacciones entre tacrolimus y las estatinas es limitado. Los datos disponibles sugieren que la farmacocinética de las estatinas permanece prácticamente sin alteración con la coadministración de tacrolimus.

Los datos en animales han mostrado que tacrolimus podría potencialmente disminuir la depuración y aumentar la vida media de pentobarbital y fenazona.

Otras interacciones que han conllevado a efectos clínicos nocivos:

El uso concurrente de tacrolimus con productos medicinales que se sabe tienen efectos nefrotóxicos o neurotóxicos puede aumentar esos efectos (por ej., aminoglicósidos,

inhibidores de girasa , vancomicina, sulfametoxazol+trimetoprim, AINEs, ganciclovir o aciclovir).

Se ha observado un aumento de nefrotoxicidad tras la administración de anfotericina B e ibuprofeno en conjunción con tacrolimus.

Teniendo en cuenta que el tratamiento de tacrolimus puede estar asociado a la hiperpotasemia, o que puede aumentar la hiperpotasemia pre-existente, se debe evitar la administración de dosis altas de potasio o diuréticos ahorradores de potasio (por ej. amilorida, triamtireno o espironolactona).

Los inmunosupresores pueden afectar la respuesta a la vacuna, y la vacuna durante el tratamiento con tacrolimus puede resultar menos efectiva. Se debe evitar el uso de vacunas vivas atenuadas.

Tomando Tacrolimus con alimentos y bebidas:

De manera general, usted debe tomar Tacrolimus con el estómago vacío o por lo menos 1 hora antes de la comida o 2 a 3 horas después de haber comido. Se debe evitar el consumo de toronja y de jugo de toronja mientras esté tomando Tacrolimus.

Dosificación y Grupo Etario:

Tome siempre Tacrolimus exactamente como se lo recomendó su médico. Debe asesorarse con su médico si no está seguro de cómo hacerlo.

Asegúrese de que esté recibiendo el mismo medicamento de tacrolimus cada vez que recoja su prescripción, a menos que su especialista de transplantes haya acordado cambiar a otro medicamento de tacrolimus.

La dosis usual es la siguiente:

Este medicamento debe ser tomado dos veces al día. Si el aspecto físico de este medicamento no es el mismo de siempre, o si las instrucciones de dosificación han cambiado, hable con su médico lo más pronto posible para estar seguro de que usted tiene el medicamento apropiado.

La dosis inicial para prevenir el rechazo de su órgano transplantado será determinada por su médico, y calculada en función de su peso corporal. Las dosis iniciales justo después del transplante estarán generalmente en rangos entre

0.075–0.30 mg por kg de peso corporal por día, dependiendo del órgano trasplantado.

Su dosis dependerá de su estado general y de qué otros medicamentos inmunosupresores usted esté tomando. Serán necesarias pruebas sanguíneas periódicas, solicitadas por su médico, con el fin de determinar la dosis correcta y para

ajustar la dosis de vez en cuando. Usualmente, su médico reducirá la dosis de Tacrolimus cuando su estado se haya estabilizado. El médico le dirá exactamente cuantas cápsulas debe tomar y con qué frecuencia.

Método y vía de administración:

- Tacrolimus es para ser tomado oralmente dos veces al día, usualmente en la mañana y por la noche. Generalmente, usted deberá tomar Tacrolimus con el estómago vacío o por lo menos 1 hora antes de una comida o 2 a 3 horas después de haber comido.
- Tome sus cápsulas enteras con un vaso de agua.
- Evite consumir toronja (también llamada pomelo) y jugo de toronja mientras está tomando Tacrolimus
- Tome las cápsulas inmediatamente tras retirarlas del blister correspondiente.
- No ingiera el desecante contenido en el envoltorio de papel aluminio.

Si usted toma una cantidad de Tacrolimus superior a la prescrita:

Si usted toma accidentalmente una cantidad excesiva de Tacrolimus o si otra persona toma accidentalmente este medicamento, consulte inmediatamente a su médico o entre en contacto con el departamento de urgencias del hospital más cercano.

Si olvida tomar Tacrolimus:

No tome una dosis doble de este medicamento para compensar por las dosis individuales que haya olvidado. Si ya se acerca la hora de tomar la dosis siguiente, espere y siga tomando el medicamento de acuerdo con su programa usual.

Si deja de tomar Tacrolimus:

La suspensión de su tratamiento con Tacrolimus puede aumentar el riesgo de rechazo de su órgano transplantado. No pare el tratamiento a menos que sea por recomendación de su médico.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016009110 emitido mediante Acta No. 15 de 2016, numeral 3.1.2.1, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para los productos de la referencia:

-Evaluación farmacológica para continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario.

-Inserto versión: Abril, 2015 (CDS03)

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

3.1.3. PRODUCTOS BIOLÓGICOS

3.1.3.1 ENBREL 25 mg SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN ENBREL 50 mg SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN

Expediente : 19978839
Radicado : 2016155634
Fecha : 02/11/2016
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:

Cada jeringa prellenada contiene 25mg de Etanercept
Cada jeringa prellenada contiene 50mg de Etanercept

Forma farmacéutica: Solución para inyección en jeringa prellenada (y autoinyector en el caso de Enbrel 50mg)

Indicaciones: Enbrel® está indicado para:

- Artritis reumatoide

Enbrel® está indicado para reducir los signos y síntomas e inhibir la progresión del daño estructural en pacientes con artritis reumatoide (AR) activa moderada a severa. Enbrel® puede iniciarse en combinación con metotrexato o ser utilizado solo.

Enbrel® puede utilizarse solo o en combinación con metotrexato para el tratamiento de la AR activa en adultos cuando la respuesta a uno o más medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARDs) ha sido inadecuada, incluyendo el metotrexato (a menos que esté contraindicado).

- Artritis juvenil idiopática

Etanercept está indicado para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil (AIJ) de curso poliarticular en niños y adolescentes a partir de los 2 años de edad cuando la respuesta a una o más DMARDs ha sido inadecuada.

Tratamiento de poliartritis (factor reumatoide positivo o negativo) y oligoartritis prolongada en niños y adolescentes a partir de los 2 años que han presentado una respuesta inadecuada o intolerancia al metotrexato.

Tratamiento de la artritis psoriásica en adolescentes a partir de los 12 años que han presentado una respuesta inadecuada o intolerancia al metotrexato.

Tratamiento de artritis relacionada con entesitis en adolescentes a partir de los 12 años que han presentado una respuesta inadecuada o intolerancia a la terapia convencional.

- Artritis psoriásica

Enbrel® está indicado para reducir los signos y síntomas e inhibir la progresión del daño estructural de la artritis activa en pacientes con artritis psoriásica. Enbrel® puede ser usado en combinación con metotrexato en pacientes que no responden adecuadamente al metotrexato solo.

- Espondiloartritis axial

- Espondilitis anquilosante (EA)

Enbrel® está indicado para reducir los signos y síntomas en pacientes con espondilitis anquilosante.

- Psoriasis en placas

Enbrel® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos (mayores de 18 años) con psoriasis en placas crónica de moderada a severa, que sean candidatos para la terapia sistémica o fototerapia.

- Espondiloartritis axial no radiográfica

Enbrel® está indicado para el tratamiento de adultos con espondiloartritis axial no radiográfica grave con indicios objetivos de inflamación indicados por la PCR elevada y/o indicios en IRM, que hayan tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional o presenten intolerancia a ella.

- Psoriasis en placas pediátrica

Enbrel® está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placas severa en niños y adolescentes de 6 años en adelante que se han controlado inadecuadamente utilizando otras terapias sistémicas o fototerapias o que no toleran esta clase de terapias

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al etanercept o a cualquier componente del producto.

Sepsis o riesgo de sepsis.

El tratamiento con Enbrel® no debe ser iniciado en pacientes con infecciones activas serias, incluyendo infecciones crónicas o localizadas.

Embarazo, lactancia y niños menores de 2 años en artritis reumatoidea y niños menores de 6 años en psoriasis.

Precauciones y advertencias:

Precauciones

Reacciones alérgicas:

Se han reportado reacciones alérgicas asociadas con la administración de Enbrel®. Si ocurre cualquier reacción alérgica o anafiláctica, la terapia con Enbrel® debe discontinuarse inmediatamente.

Inmunosupresión:

Las terapias anti-FNT, incluyendo Enbrel®, pueden afectar las defensas huésped contra infecciones y los procesos malignos debido a que el FNT actúa como mediador en el proceso inflamatorio y en la modulación de la respuesta celular inmune.

Tumores malignos y desordenes linfoproliferativos

Tumores malignos sólidos y hematopoyéticos (excluidos cánceres de piel)

Se han recibido reportes durante el período post-comercialización sobre procesos malignos que afectan varios sitios. En las fases controladas de los estudios clínicos con antagonistas-FNT, se observaron más casos de linfoma en pacientes que recibieron un antagonista-FNT comparados con los pacientes de control. Sin embargo, la aparición de casos fue poco frecuente, y el período de investigación de los pacientes del grupo placebo fue menor que el de los pacientes que recibieron la terapia con el antagonista-FNT. Se informaron casos de leucemia en pacientes tratados con antagonistas FNT, existe un riesgo incrementado de eventos de linfoma y leucemia en pacientes con artritis reumatoide con enfermedad inflamatoria de alta actividad y de larga duración, la cual complica la estimación del riesgo. Análisis posteriores de los ensayos clínicos de artritis reumatoide con Enbrel® no han confirmado ni excluido aumento del riesgo de tumores malignos. Los tumores malignos (en particular los linfomas de Hodgkin y no Hodgkin) algunos mortales, se han reportado en niños y adolescentes que recibieron tratamiento con antagonistas del FNT incluido Enbrel®. La mayoría de los pacientes estaban recibiendo simultáneamente inmunosupresores. Con base en el conocimiento actual, no se puede descartar un posible riesgo para el desarrollo de linfomas u otro tipo de tumores malignos hematopoyéticos o sólidos en pacientes tratados con antagonistas del FNT.

Cánceres de piel

Se han reportado cánceres de piel melanocítico y no melanocítico (CPNM) en pacientes tratados con antagonistas del FNT que incluían a Enbrel®. Se han reportado muy infrecuentemente casos poscomercialización de carcinoma de células de Merkel en pacientes tratados con etanercept. Se recomiendan exámenes periódicos de la piel para todos los pacientes con mayor riesgo de cáncer de piel. Al combinar los resultados de las partes controladas de los estudios clínicos con Enbrel®, comparados con el grupo de placebo, la mayoría de los casos de CPNM se observaron en pacientes que recibían Enbrel®, en particular los pacientes con psoriasis.

Reacciones hematológicas:

Han sido reportados raros casos de pancitopenia y muy raros casos de anemia aplásica, algunos casos con desenlace fatal en pacientes tratados con Enbrel®. Se debe ejercer especial precaución en pacientes tratados con Enbrel® con historia previa de discrasias

sanguíneas. Todos los pacientes deben ser alertados que si desarrollan síntomas o signos que sugieran discrasia sanguínea o infecciones (ejemplo: fiebre persistente, dolor de garganta, hematomas, hemorragia, palidez) durante el tratamiento con Enbrel® deberán consultar al médico en forma inmediata. Se deberá investigar a estos pacientes en forma urgente incluyéndose un cuadro hemático completo entre las medidas diagnósticas. Si se confirmara la presencia de una discrasia sanguínea se deberá discontinuar la administración de Enbrel®.

Formación de autoanticuerpos:

El tratamiento con Enbrel® puede estar asociado con la formación de anticuerpos autoinmunes.

Vacunas:

En un estudio clínico aleatorio, doble enmascarado, controlado con placebo en pacientes con artritis psoriásica, 184 pacientes recibieron también una vacuna neumocócica polisacárida multivalente a la semana 4. En este estudio, mayoría de los pacientes con artritis psoriásica recibiendo Enbrel® tuvieron respuesta de células B luego de recibir la vacuna neumocócica polisacárida, pero los títulos en conjunto fueron moderadamente menores y menos pacientes aumentaron al doble los títulos en comparación con los que no recibían Enbrel®. Se desconoce la significancia clínica de este hallazgo. No se deben administrar vacunas con gérmenes vivos concomitantemente con Enbrel®. Si es posible, el paciente pediátrico debe actualizar sus inmunizaciones de acuerdo a las guías locales vigentes antes de comenzar la terapia con Enbrel®.

Trastornos neurológicos:

Aunque no se han realizado estudios clínicos evaluando la terapia de Enbrel® en pacientes con esclerosis múltiple, ensayos clínicos con otros antagonistas del FNT en pacientes con esta condición han mostrado aumentos en la actividad de la enfermedad. Se han presentado raros reportes de desórdenes desmielinizantes del sistema nervioso central (SNC) en pacientes tratados con Enbrel®.

Adicionalmente, se han presentado reportes muy raros de polineuropatías periféricas desmielinizantes (incluido el síndrome de Guillain-Barré). Se recomienda una evaluación cuidadosa del riesgo/beneficio, incluyendo una evaluación neurológica, cuando se realiza una terapia con Enbrel® a pacientes con enfermedades desmielinizantes del SNC de reciente aparición o preexistente; o a aquellos que se considera se encuentran en un riesgo aumentado para desarrollar enfermedades desmielinizantes.

Falla cardíaca congestiva:

Durante el período post-comercialización, se han recibido reportes sobre el empeoramiento de la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), con y sin factores precipitantes identificables en pacientes que están recibiendo Enbrel®. También han habido reportes raros (<0,1%) de la nueva aparición de ICC, incluyendo ICC en pacientes

sin preexistencia conocida de enfermedad cardiovascular. Algunos de estos pacientes tienen menos de 50 años de edad. Dos estudios clínicos a gran escala que evaluaban el uso de Enbrel® en el tratamiento de ICC, fueron terminados anticipadamente debido a una falta de eficacia. Aunque no son concluyentes, los datos de uno de estos estudios sugieren una posible tendencia hacia el empeoramiento de la ICC en aquellos pacientes asignados al tratamiento con Enbrel®. Además, un estudio clínico que evalúa el uso del infliximab (un anticuerpo monoclonal que se une al FNT - alfa) en el tratamiento de ICC se terminó de manera temprana debido al incremento en la mortalidad de los pacientes tratados con infliximab. Los médicos deberían tener precaución cuando usen ENBREL® en pacientes que también presenten ICC.

Infecciones:

Los pacientes deben ser evaluados en cuanto a infecciones antes, durante y después del tratamiento con Enbrel®, teniendo en cuenta que el promedio de la vida media de eliminación del Enbrel® es de 80 horas (desviación estándar de 28 horas; rango de 7 a 300 horas).

En pacientes que se encontraban recibiendo Enbrel® se han reportado infecciones oportunistas que incluyen infecciones fúngicas invasivas. En algunos casos las infecciones fúngicas y otras infecciones oportunistas no se han reconocido lo que ha conllevado a demoras en el tratamiento apropiado y, en algunas ocasiones, incluso a la muerte. En muchos de los reportes, los pacientes estaban recibiendo también medicamentos concomitantes que incluían inmunosupresores. Durante la evaluación de los pacientes para determinar si existe infección, los médicos deben considerar el riesgo del paciente para infecciones oportunistas relevantes (por ejemplo: la exposición a micosis endémica).

Tuberculosis

En pacientes que recibieron agentes bloqueadores del FNT incluyendo Enbrel®, se ha observado tuberculosis (incluyendo la presentación diseminada o extrapulmonar). La tuberculosis se puede deber a la reactivación de la infección de una tuberculosis latente o a una nueva infección. Antes del inicio de la terapia con Enbrel®, cualquier paciente con riesgo incrementado de tuberculosis debe ser evaluado para la infección activa o latente. La profilaxis de la tuberculosis latente debe ser iniciada antes a la terapia con Enbrel®. Algunos pacientes que eran negativos para TB latente antes de recibir Enbrel® han desarrollado TB activa. Los médicos deben monitorear a los pacientes que reciben Enbrel® para establecer la presencia de signos y síntomas de TB activa, incluyendo los pacientes que eran negativos para infección latente de TB. Las directrices locales que apliquen deben ser consultadas. Pacientes con artritis reumatoide parecen tener una tasa incrementada tuberculosis.

Reactivación de la hepatitis B:

Se ha reportado la reactivación de la hepatitis B en pacientes que fueron infectados con el virus de hepatitis B (VHB) con anterioridad y que recibieron agentes anti-FNT incluyendo Enbrel® de manera concomitante. La mayoría de estos reportes han ocurrido en pacientes quienes se encontraban recibiendo concomitantemente otros medicamentos supresores del sistema inmune, los cuales pueden también contribuir a la reactivación de la hepatitis B. Los pacientes con riesgo de infección del VHB deben ser evaluados para evidencia previa de infección del VHB antes del inicio de la terapia anti-FNT. Debe tenerse precaución cuando Enbrel® sea administrado en pacientes que presentaron infección del VHB con anterioridad. Estos pacientes deben ser monitoreados para detectar signos y síntomas de infección activa del VHB.

Empeoramiento de la hepatitis C:

Se han presentado reportes de empeoramiento de la hepatitis C en pacientes que recibían Enbrel®, aunque una relación de causalidad con Enbrel® no ha sido establecida.

Hipoglicemia en pacientes tratados por diabetes:

Se han presentado reportes de hipoglicemia después del inicio de Enbrel® en pacientes que están recibiendo medicamentos para la diabetes, en algunos de estos pacientes es necesaria la reducción del medicamento antidiabético.

Enfermedad intestinal inflamatoria (EII) en pacientes con artritis idiopática juvenil (AIJ):

Se han presentado reportes de EII en pacientes con AIJ tratados con Enbrel®, el cual no es efectivo para el tratamiento de la EII. Una relación causal con Enbrel® no es clara debido a que las manifestaciones clínicas de inflamación intestinal se han observado también en pacientes con AIJ no tratados.

Advertencias Especiales

Infecciones:

Durante la utilización de Enbrel® se han reportado infecciones serias, que incluyen sepsis y tuberculosis (TB). Algunas de estas infecciones han sido mortales. Estas infecciones se produjeron por bacterias, micobacterias, hongos, virus y parásitos (incluidos protozoos). También se han reportado infecciones oportunistas (incluidas listeriosis y legionelosis). Los pacientes que desarrollen una infección nueva mientras reciben tratamiento con Enbrel® deben ser monitorizados cuidadosamente. La administración de Enbrel® debe discontinuarse si el paciente desarrolla una infección seria. Debe tenerse especial cautela cuando se considere el uso de Enbrel® en pacientes con historia de infecciones crónicas, recurrentes o con condiciones subyacentes que puedan predisponer el paciente a infecciones.

Tratamiento concurrente con anakinra: La administración concomitante de Enbrel® y anakinra ha sido asociada con aumento del riesgo de infecciones serias y neutropenia. No se ha demostrado aumento de los beneficios clínicos de esta combinación, por lo que su uso no es recomendado.

Tratamiento concurrente con abatacept: En estudios clínicos, la administración concomitante de abatacept y Enbrel® ha mostrado un incremento en la incidencia de eventos adversos serios. Esta combinación no ha demostrado un incremento en los beneficios clínicos, por lo tanto no se recomienda su uso.

Granulomatosis de Wegener:

En un estudio placebo-controlado con 180 pacientes que padecían de Granulomatosis de Wegener, la adición de etanercept al tratamiento estándar (incluyendo ciclofosfamida y altas dosis de esteroides) no fue más efectiva que el tratamiento estándar solo. El grupo de pacientes que recibieron Enbrel® experimentaron más malignidades no cutáneas de varios tipos, que el grupo de pacientes que recibieron el tratamiento estándar solo. No está recomendado el uso de etanercept para el tratamiento de la Granulomatosis de Wegener.

Hepatitis alcohólica:

En un estudio con 48 pacientes hospitalizados tratados con Enbrel® o placebo por hepatitis alcohólica moderada a grave [puntaje medio de acuerdo con el Modelo de Enfermedad Hepática Terminal (MELD) = 25], Enbrel® no fue eficaz y después de 6 meses la tasa de mortalidad en los pacientes tratados con Enbrel® fue significativamente más alta. Las infecciones fueron también mayores en el grupo de Enbrel®. No se recomienda la utilización de Enbrel® para el tratamiento de la hepatitis alcohólica. Los médicos deben tener precaución cuando utilizan Enbrel® en pacientes que presentan también hepatitis alcohólica severa a moderada. La cubierta de la aguja de la jeringa prellenada contiene látex (caucho natural seco). Antes de utilizar Enbrel®, los pacientes, las personas a cargo de su cuidado quien va a suministrar Enbrel® deben contactar a su médico si la cubierta de la aguja va a ser manipulada por alguien con hipersensibilidad conocida o posible (alergia) al látex. Los pacientes mayores de 65 años de edad y los que toman inmunosupresores concomitantes pueden estar en mayor riesgo de infección. La terapia empírica antifúngica debe considerarse en pacientes con riesgo de infecciones fúngicas invasivas que desarrollan una enfermedad sistémica grave. Existe un posible riesgo de aparición con el uso de los inhibidores de los factores de necrosis tumoral, solos o asociados a otros inmunosupresores de linfoma hepatoesplénico de células T y cáncer de piel diferentes a melanomas.

Información adicional para los pacientes

- Los Bloqueadores TNF α pueden disminuir la capacidad del sistema inmunológico para combatir infecciones.

- Los pacientes deben informar a su médico si está siendo tratados por una infección o si tienen infecciones que reaparecen.
- Los pacientes deben leer la Guía del Medicamento que acompaña a su receta para un bloqueador de TNF α .
- Los pacientes deben comunicarse con su profesional de la salud si tienen preguntas o inquietudes acerca de los bloqueadores de TNF α .

Información adicional para los profesionales de la salud

- Los pacientes tratados con bloqueadores de TNF α están en mayor riesgo de desarrollar infecciones graves que pueden afectar múltiples órganos produciendo así una hospitalización o incluso la muerte.
- El riesgo de infección con los patógenos bacterianos Legionella y Listeria se debe añadir a las advertencias para toda la clase de los bloqueadores del TNF.
- Los riesgos y los beneficios de los bloqueadores TNF se deben considerar antes de iniciar el tratamiento en pacientes con infección crónica o recurrente y en pacientes con condiciones subyacentes que puedan predisponer a la infección.
- Pacientes mayores de 65 años de edad y los pacientes que toman inmunosupresores concomitantes pueden estar en mayor riesgo de infección.
- Antes de iniciar los bloqueadores de TNF α y periódicamente durante el tratamiento, los pacientes deben ser evaluados para la tuberculosis activa y prueba de la infección latente.
- Los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos y síntomas de las infecciones graves mientras está tomando bloqueadores TNF α .
- La terapia empírica anti fúngica debe ser considerada en pacientes con riesgo de infecciones fúngicas invasivas que desarrollan una enfermedad sistémica grave.
- Los profesionales sanitarios deben animar a los pacientes a leer la Guía del Medicamento que acompaña a su receta para un bloqueador de TNF.

Reacciones adversas:

Pacientes adultos:

La proporción de pacientes que descontinuaron el tratamiento debido a los eventos adversos en estudios clínicos controlados en pacientes con artritis reumatoide fue el mismo tanto en los grupos de Enbrel® como en los de placebo.

Reacciones en el sitio de inyección: Los pacientes en estudios clínicos controlados tratados con Enbrel® tuvieron una incidencia significativamente mayor de reacciones en el sitio de inyección (eritema y/o prurito, dolor o tumefacción) comparado con el grupo de pacientes con placebo. La frecuencia de las reacciones en el sitio de inyección fue mayor durante el primer mes de tratamiento y subsecuentemente disminuyó en frecuencia. En los ensayos clínicos, estas reacciones fueron generalmente transitorias con una duración media de 4 días.

Algunos pacientes que experimentaron reacciones en el sitio de inyección también experimentaron reacciones en sitios previos de inyección.

Durante la experiencia post-comercialización, el sangrado en el sitio de inyección y los hematomas también han sido observados durante la terapia con Enbrel®.

Infecciones:

Se han reportado infecciones serias y fatales; los patógenos reportados incluyen bacterias, micobacterias (incluyendo tuberculosis), virus y hongos. Se han reportado también infecciones oportunistas, incluidas infecciones invasivas por hongos, parásitos (incluidos los protozoos), virus (incluido el herpes zoster), bacterianas (incluidas infecciones por *Listeria* y *Legionella*) e infecciones micobacterianas atípicas). Las infecciones fúngicas invasivas más comúnmente informadas incluían *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* e *Histoplasma*.

En estudios clínicos controlados en pacientes con artritis reumatoide tratados con Enbrel®, las tasas de infecciones reportadas como serias (fatales, amenaza a la vida, que requieren hospitalización o antibióticos intravenosos) y no serias, fueron similares para Enbrel® y para el placebo cuando se ajustó para la duración de la exposición. De las infecciones del tracto respiratorio superior fueron las infecciones no serias las más frecuentemente reportadas. Datos de un estudio clínico en pacientes con sepsis establecida sugirieron que el tratamiento con Enbrel® puede incrementar la mortalidad en estos pacientes.

Procesos malignos y desórdenes linfoproliferativos:

En el período post-comercialización se han recibido reportes sobre procesos malignos que afectan varios sitios.

Se han reportado procesos malignos en un estudio clínico de pacientes en tratamiento por Granulomatosis de Wegener.

Se han presentado informes postcomercialización de linfoma hepatoesplénico de células T asociado con inhibidores del factor de necrosis tumoral administrados solos o combinados con otros inmunosupresores. La mayoría de los casos reportados fueron en pacientes tratados por enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa.

Autoanticuerpos

En estudios controlados, el porcentaje de pacientes que desarrollaron nuevos anticuerpos antinucleares positivos ANA ($\geq 1:40$), anticuerpos nuevos positivos contra la doble hélice del ADN y anticuerpos nuevos anticardiolipina, fue mayor en pacientes tratados con Enbrel® que en los pacientes tratados con placebo. Es desconocido el impacto del tratamiento a largo plazo con Enbrel® en el desarrollo de enfermedades autoinmunes. Han sido descritos en pacientes reportes de eventos raros, incluyendo aquellos con factor reumatoide (RA) positivo, que han desarrollado autoanticuerpos

adicionales junto con un síndrome lúpico o erupción compatible con lupus cutáneo subagudo o lupus discoide por la presentación clínica y biopsia

Interacciones:

Tratamiento concurrente con anakinra: Los pacientes tratados con Enbrel® y anakinra presentaron una tasa mayor de infecciones serias al compararlos con pacientes que fueron tratados únicamente con Enbrel® (datos históricos). Además, en un estudio doble enmascarado, controlado con placebo en pacientes recibiendo de base metrotexato, se observó una tasa más alta de infecciones serias y neutropenia en los pacientes tratados con Enbrel® y anakinra versus los pacientes tratados con Enbrel® únicamente.

Tratamiento concurrente con abatacept: En estudios clínicos, la administración concomitante de abatacept y Enbrel® ha mostrado un incremento en la incidencia de eventos adversos serios. Esta combinación no ha demostrado un incremento en los beneficios clínicos, por lo tanto no se recomienda su uso.

Tratamiento concurrente con sulfasalazina: En un estudio clínico se adicionó Enbrel® a pacientes recibiendo dosis establecidas de sulfasalazina. Los pacientes del grupo de tratamiento combinado tuvieron una disminución estadísticamente significativa en el recuento de glóbulos blancos en comparación con el grupo tratado con Enbrel® solo o sulfasalazina sola. No se conoce la significancia clínica de este hallazgo.

No-Interacciones

En las pruebas clínicas de pacientes adultos con artritis reumatoide no se observó ninguna interacción cuando Enbrel® fue administrado con glucocorticoides, salicilatos (excepto sulfasalazina), medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), analgésicos o metotrexato.

El metotrexato no tiene efecto en la farmacocinética de Enbrel®. No se observaron interacciones farmacocinéticas medicamento - medicamento de importancia clínica en estudios con digoxina y warfarina.

Vía de administración: subcutánea

Dosificación y Grupo Etario:

Uso en adultos:

Artritis Reumatoide, Artritis psoriásica, Espondilitis Anquilosante y Espondiloartritis Axial no Radiográfica:

Pacientes de 18 años de edad o mayores: 50 mg de Enbrel® administrados una vez a la semana, en dosis única como inyección subcutánea.

En adultos, el tratamiento con metotrexato, glucocorticoides, salicilatos, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINES) o analgésicos puede continuar durante el tratamiento con Enbrel®.

Psoriasis en Placas:

La dosis de Enbrel® es de 50 mg una vez a la semana. Se pueden alcanzar mayores respuestas si se inicia con una dosis de 50 mg suministrada dos veces a la semana por hasta 12 semanas, seguidas, por una dosis de 50 mg una vez a la semana. Los pacientes adultos se pueden tratar intermitente o continuamente, con base en el criterio médico y las necesidades específicas del paciente. El tratamiento se debe descontinuar en pacientes que no presentan ninguna respuesta después de 12 semanas. Durante la utilización intermitente, los ciclos del tratamiento posteriores al ciclo inicial deben utilizar una dosis de 50 mg una vez a la semana.

- Población pediátrica:

La dosificación de Ehbrel® en pacientes pediátricos se basa en el peso corporal. Los pacientes que pesan menos de 62,5 kg se deben dosificar de forma exacta por mg/kg. Los pacientes que pesan 62,5 kg o más se pueden dosificar utilizando una jeringa prellenada de dosis fija o un autoinyector.

Artritis idiopática juvenil (2 años de edad y mayores)

Niños (≥ 2 a < 18 años): 0,4 mg/Kg (hasta un máximo de 25 mg por dosis) dos veces por semana (con un intervalo de 72 a 96 horas entre las dosis), o 0.8 mg/kg (hasta un máximo de 50 mg por dosis) una vez por semana. En niños, el tratamiento con glucocorticoides, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINES) o analgésicos se puede continuar durante el tratamiento con Enbrel®. Enbrel® no ha sido estudiado aún en niños < 2 años de edad.

Psoriasis pediátrica en placas (6 años de edad y mayores)

Niños (>6 a <18 años): 0,8 mg/kg (hasta un máximo de 50 mg por dosis) una vez a la semana hasta por 24 semanas. El tratamiento se debe descontinuar en los pacientes que no presentan respuesta al tratamiento después de 12 semanas. Si está indicado el retratamiento con Enbrel®, se debe acatar la recomendación anterior relacionada con la duración del tratamiento. La dosis debe ser de 0,8 mg/kg (hasta un máximo de 50 mg por dosis) una vez a la semana.

- Ancianos (≥ 65 años de edad):
No se requiere ajuste de la dosis.
- Deterioro renal:
No se requiere ajuste de la dosis.
- Deterioro hepático:
No se requiere ajuste de la dosis.
- Método de administración:

Administrar Enbrel® como inyección subcutánea en el muslo, abdomen o en la parte superior del brazo. Dejar un espacio de al menos 3 cm entre el nuevo sitio de inyección y el sitio anterior. No inyecte en áreas donde la piel este sensible, con hematoma, enrojecida o dura. Los pacientes o sus cuidadores que están administrando Enbrel® deben ser instruidos sobre las técnicas de inyección. La primera inyección debe ser aplicada bajo supervisión de un profesional de la salud calificado si es que Enbrel® es para ser administrado por el mismo paciente o su cuidador.

Solución para inyección de Jeringa Prellenada

Antes de la inyección, se debe permitir que la jeringa prellenada o autoinyector de único uso de Enbrel® alcance la temperatura ambiente (aproximadamente 15 a 30 minutos). La tapa de la jeringa no debe ser removida mientras la jeringa prellenada o autoinyector alcanza la temperatura ambiente. La solución debe ser clara a opalescente, incolora a amarilla. Solución para inyección en Autoinyector MYCLIC

Antes de la inyección, se debe permitir que la jeringa prellenada o autoinyector de único uso de Enbrel® alcance la temperatura ambiente (aproximadamente 15 a 30 minutos). La tapa de la jeringa no debe ser removida mientras la jeringa prellenada o autoinyector alcanza la temperatura ambiente. Observando a través de la ventana de inspección, la solución debe ser clara a opalescente, incolora a amarilla.

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 evade los siguientes puntos para continuar con la renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Inserto CDS versión 39.0+40.0
- Información para prescribir versión 39.0+40.0

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

Composición:

Cada jeringa prellenada contiene 25 mg de Etanercept
Cada jeringa prellenada contiene 50 mg de Etanercept

Forma farmacéutica: Solución para inyección en jeringa prellenada (y autoinyector en el caso de Enbrel 50mg)

Indicaciones: Enbrel® está indicado para:

- **Artritis reumatoide**

Enbrel® está indicado para reducir los signos y síntomas e inhibir la progresión del daño estructural en pacientes con artritis reumatoide (AR) activa moderada a severa. Enbrel® puede iniciarse en combinación con metotrexato o ser utilizado solo.

Enbrel® puede utilizarse solo o en combinación con metotrexato para el tratamiento de la AR activa en adultos cuando la respuesta a uno o más medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARDs) ha sido inadecuada, incluyendo el metotrexato (a menos que esté contraindicado).

- **Artritis juvenil idiopática**

Etanercept está indicado para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil (AIJ) de curso poliarticular en niños y adolescentes a partir de los 2 años de edad cuando la respuesta a una o más DMARDs ha sido inadecuada.

Tratamiento de poliartritis (factor reumatoide positivo o negativo) y oligoartritis prolongada en niños y adolescentes a partir de los 2 años que han presentado una respuesta inadecuada o intolerancia al metotrexato.

Tratamiento de la artritis psoriásica en adolescentes a partir de los 12 años que han presentado una respuesta inadecuada o intolerancia al metotrexato.

Tratamiento de artritis relacionada con entesitis en adolescentes a partir de los 12 años que han presentado una respuesta inadecuada o intolerancia a la terapia convencional.

- **Artritis psoriásica**

Enbrel® está indicado para reducir los signos y síntomas e inhibir la progresión del daño estructural de la artritis activa en pacientes con artritis psoriásica. Enbrel® puede ser usado en combinación con metotrexato en pacientes que no responden adecuadamente al metotrexato solo.

- **Espondiloartritis axial**

- **Espondilitis anquilosante (EA)**

Enbrel® está indicado para reducir los signos y síntomas en pacientes con espondilitis anquilosante.

- **Psoriasis en placas**

Enbrel® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos (mayores de 18 años) con psoriasis en placas crónica de moderada a severa, que sean candidatos para la terapia sistémica o fototerapia.

- **Espondiloartritis axial no radiográfica**

Enbrel® está indicado para el tratamiento de adultos con espondiloartritis axial no radiográfica grave con indicios objetivos de inflamación indicados

por la PCR elevada y/o indicios en IRM, que hayan tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional o presenten intolerancia a ella.

- Psoriasis en placas pediátrica

Enbrel® está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placas severa en niños y adolescentes de 6 años en adelante que se han controlado inadecuadamente utilizando otras terapias sistémicas o fototerapias o que no toleran esta clase de terapias

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al etanercept o a cualquier componente del producto.

Sepsis o riesgo de sepsis.

El tratamiento con Enbrel® no debe ser iniciado en pacientes con infecciones activas serias, incluyendo infecciones crónicas o localizadas.

Embarazo, lactancia y niños menores de 2 años en artritis reumatoidea y niños menores de 6 años en psoriasis.

Precauciones y advertencias:

Precauciones

Reacciones alérgicas:

Se han reportado reacciones alérgicas asociadas con la administración de Enbrel®. Si ocurre cualquier reacción alérgica o anafiláctica, la terapia con Enbrel® debe discontinuarse inmediatamente.

Inmunosupresión:

Las terapias anti-FNT, incluyendo Enbrel®, pueden afectar las defensas huésped contra infecciones y los procesos malignos debido a que el FNT actúa como mediador en el proceso inflamatorio y en la modulación de la respuesta celular inmune.

Tumores malignos y desordenes linfoproliferativos

Tumores malignos sólidos y hematopoyéticos (excluidos cánceres de piel)

Se han recibido reportes durante el período post-comercialización sobre procesos malignos que afectan varios sitios. En las fases controladas de los estudios clínicos con antagonistas-FNT, se observaron más casos de linfoma en pacientes que recibieron un antagonista-FNT comparados con los pacientes de control. Sin embargo, la aparición de casos fue poco frecuente, y el período de investigación de los pacientes del grupo placebo fue menor que el de los pacientes que recibieron la terapia con el antagonista-FNT. Se informaron casos de leucemia en pacientes tratados con antagonistas FNT, existe un riesgo incrementado de

eventos de linfoma y leucemia en pacientes con artritis reumatoide con enfermedad inflamatoria de alta actividad y de larga duración, la cual complica la estimación del riesgo. Análisis posteriores de los ensayos clínicos de artritis reumatoide con Enbrel® no han confirmado ni excluido aumento del riesgo de tumores malignos. Los tumores malignos (en particular los linfomas de Hodgkin y no Hodgkin) algunos mortales, se han reportado en niños y adolescentes que recibieron tratamiento con antagonistas del FNT incluido Enbrel®. La mayoría de los pacientes estaban recibiendo simultáneamente inmunosupresores. Con base en el conocimiento actual, no se puede descartar un posible riesgo para el desarrollo de linfomas u otro tipo de tumores malignos hematopoyéticos o sólidos en pacientes tratados con antagonistas del FNT.

Cánceres de piel

Se han reportado cánceres de piel melanocítico y no melanocítico (CPNM) en pacientes tratados con antagonistas del FNT que incluían a Enbrel®. Se han reportado muy infrecuentemente casos poscomercialización de carcinoma de células de Merkel en pacientes tratados con etanercept. Se recomiendan exámenes periódicos de la piel para todos los pacientes con mayor riesgo de cáncer de piel. Al combinar los resultados de las partes controladas de los estudios clínicos con Enbrel®, comparados con el grupo de placebo, la mayoría de los casos de CPNM se observaron en pacientes que recibían Enbrel®, en particular los pacientes con psoriasis.

Reacciones hematológicas:

Han sido reportados raros casos de pancitopenia y muy raros casos de anemia aplásica, algunos casos con desenlace fatal en pacientes tratados con Enbrel®. Se debe ejercer especial precaución en pacientes tratados con Enbrel® con historia previa de discrasias sanguíneas. Todos los pacientes deben ser alertados que si desarrollan síntomas o signos que sugieran discrasia sanguínea o infecciones (ejemplo: fiebre persistente, dolor de garganta, hematomas, hemorragia, palidez) durante el tratamiento con Enbrel® deberán consultar al médico en forma inmediata. Se deberá investigar a estos pacientes en forma urgente incluyéndose un cuadro hemático completo entre las medidas diagnósticas. Si se confirmara la presencia de una discrasia sanguínea se deberá discontinuar la administración de Enbrel®.

Formación de autoanticuerpos:

El tratamiento con Enbrel® puede estar asociado con la formación de anticuerpos autoinmunes.

Vacunas:

En un estudio clínico aleatorio, doble enmascarado, controlado con placebo en pacientes con artritis psoriásica, 184 pacientes recibieron también una vacuna

neumocócica polisacárida multivalente a la semana 4. En este estudio, mayoría de los pacientes con artritis psoriásica recibiendo Enbrel® tuvieron respuesta de células B luego de recibir la vacuna neumocócica polisacárida, pero los títulos en conjunto fueron moderadamente menores y menos pacientes aumentaron al doble los títulos en comparación con los que no recibían Enbrel®. Se desconoce la significancia clínica de este hallazgo. No se deben administrar vacunas con gérmenes vivos concomitantemente con Enbrel®. Si es posible, el paciente pediátrico debe actualizar sus inmunizaciones de acuerdo a las guías locales vigentes antes de comenzar la terapia con Enbrel®.

Trastornos neurológicos:

Aunque no se han realizado estudios clínicos evaluando la terapia de Enbrel® en pacientes con esclerosis múltiple, ensayos clínicos con otros antagonistas del FNT en pacientes con esta condición han mostrado aumentos en la actividad de la enfermedad. Se han presentado raros reportes de desórdenes desmielinizantes del sistema nervioso central (SNC) en pacientes tratados con Enbrel®.

Adicionalmente, se han presentado reportes muy raros de polineuropatías periféricas desmielinizantes (incluido el síndrome de Guillain-Barré). Se recomienda una evaluación cuidadosa del riesgo/beneficio, incluyendo una evaluación neurológica, cuando se realiza una terapia con Enbrel® a pacientes con enfermedades desmielinizantes del SNC de reciente aparición o preexistente; o a aquellos que se considera se encuentran en un riesgo aumentado para desarrollar enfermedades desmielinizantes.

Falla cardíaca congestiva:

Durante el período post-comercialización, se han recibido reportes sobre el empeoramiento de la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), con y sin factores precipitantes identificables en pacientes que están recibiendo Enbrel®. También han habido reportes raros (<0,1%) de la nueva aparición de ICC, incluyendo ICC en pacientes sin preexistencia conocida de enfermedad cardiovascular. Algunos de estos pacientes tienen menos de 50 años de edad. Dos estudios clínicos a gran escala que evaluaban el uso de Enbrel® en el tratamiento de ICC, fueron terminados anticipadamente debido a una falta de eficacia. Aunque no son concluyentes, los datos de uno de estos estudios sugieren una posible tendencia hacia el empeoramiento de la ICC en aquellos pacientes asignados al tratamiento con Enbrel®. Además, un estudio clínico que evalúa el uso del infliximab (un anticuerpo monoclonal que se une al FNT - alfa) en el tratamiento de ICC se terminó de manera temprana debido al incremento en la mortalidad de los pacientes tratados con infliximab. Los médicos deberían tener precaución cuando usen ENBREL® en pacientes que también presenten ICC.

Infecciones:

Los pacientes deben ser evaluados en cuanto a infecciones antes, durante y después del tratamiento con Enbrel®, teniendo en cuenta que el promedio de la vida media de eliminación del Enbrel® es de 80 horas (desviación estándar de 28 horas; rango de 7 a 300 horas).

En pacientes que se encontraban recibiendo Enbrel® se han reportado infecciones oportunistas que incluyen infecciones fúngicas invasivas. En algunos casos las infecciones fúngicas y otras infecciones oportunistas no se han reconocido lo que ha conllevado a demoras en el tratamiento apropiado y, en algunas ocasiones, incluso a la muerte. En muchos de los reportes, los pacientes estaban recibiendo también medicamentos concomitantes que incluían inmunosupresores. Durante la evaluación de los pacientes para determinar si existe infección, los médicos deben considerar el riesgo del paciente para infecciones oportunistas relevantes (por ejemplo: la exposición a micosis endémica).

Tuberculosis

En pacientes que recibieron agentes bloqueadores del FNT incluyendo Enbrel®, se ha observado tuberculosis (incluyendo la presentación diseminada o extrapulmonar). La tuberculosis se puede deber a la reactivación de la infección de una tuberculosis latente o a una nueva infección. Antes del inicio de la terapia con Enbrel®, cualquier paciente con riesgo incrementado de tuberculosis debe ser evaluado para la infección activa o latente. La profilaxis de la tuberculosis latente debe ser iniciada antes a la terapia con Enbrel®. Algunos pacientes que eran negativos para TB latente antes de recibir Enbrel® han desarrollado TB activa. Los médicos deben monitorear a los pacientes que reciben Enbrel® para establecer la presencia de signos y síntomas de TB activa, incluyendo los pacientes que eran negativos para infección latente de TB. Las directrices locales que apliquen deben ser consultadas. Pacientes con artritis reumatoide parecen tener una tasa incrementada tuberculosis.

Reactivación de la hepatitis B:

Se ha reportado la reactivación de la hepatitis B en pacientes que fueron infectados con el virus de hepatitis B (VHB) con anterioridad y que recibieron agentes anti-FNT incluyendo Enbrel® de manera concomitante. La mayoría de estos reportes han ocurrido en pacientes quienes se encontraban recibiendo concomitantemente otros medicamentos supresores del sistema inmune, los cuales pueden también contribuir a la reactivación de la hepatitis B. Los pacientes con riesgo de infección del VHB deben ser evaluados para evidencia previa de infección del VHB antes del inicio de la terapia anti-FNT. Debe tenerse precaución cuando Enbrel® sea administrado en pacientes que presentaron infección del VHB con anterioridad. Estos pacientes deben ser monitoreados para detectar signos y síntomas de infección activa del VHB.

Empeoramiento de la hepatitis C:

Se han presentado reportes de empeoramiento de la hepatitis C en pacientes que recibían Enbrel®, aunque una relación de causalidad con Enbrel® no ha sido establecida.

Hipoglicemia en pacientes tratados por diabetes:

Se han presentado reportes de hipoglicemia después del inicio de Enbrel® en pacientes que están recibiendo medicamentos para la diabetes, en algunos de estos pacientes es necesaria la reducción del medicamento antidiabético.

Enfermedad intestinal inflamatoria (EII) en pacientes con artritis idiopática juvenil (AIJ):

Se han presentado reportes de EI en pacientes con AIJ tratados con Enbrel®, el cual no es efectivo para el tratamiento de la EI. Una relación causal con Enbrel® no es clara debido a que las manifestaciones clínicas de inflamación intestinal se han observado también en pacientes con AIJ no tratados.

Advertencias Especiales

Infecciones:

Durante la utilización de Enbrel® se han reportado infecciones serias, que incluyen sepsis y tuberculosis (TB). Algunas de estas infecciones han sido mortales. Estas infecciones se produjeron por bacterias, micobacterias, hongos, virus y parásitos (incluidos protozoos). También se han reportado infecciones oportunistas (incluidas listeriosis y legionelosis). Los pacientes que desarrollen una infección nueva mientras reciben tratamiento con Enbrel® deben ser monitorizados cuidadosamente. La administración de Enbrel® debe discontinuarse si el paciente desarrolla una infección seria. Debe tenerse especial cautela cuando se considere el uso de Enbrel® en pacientes con historia de infecciones crónicas, recurrentes o con condiciones subyacentes que puedan predisponer el paciente a infecciones.

Tratamiento concurrente con anakinra: La administración concomitante de Enbrel® y anakinra ha sido asociada con aumento del riesgo de infecciones serias y neutropenia. No se ha demostrado aumento de los beneficios clínicos de esta combinación, por lo que su uso no es recomendado.

Tratamiento concurrente con abatacept: En estudios clínicos, la administración concomitante de abatacept y Enbrel® ha mostrado un incremento en la incidencia de eventos adversos serios. Esta combinación no ha demostrado un incremento en los beneficios clínicos, por lo tanto no se recomienda su uso.

Granulomatosis de Wegener:

En un estudio placebo-controlado con 180 pacientes que padecían de Granulomatosis de Wegener, la adición de etanercept al tratamiento estándar (incluyendo ciclofosfamida y altas dosis de esteroides) no fue más efectiva que el tratamiento estándar solo. El grupo de pacientes que recibieron Enbrel® experimentaron más malignidades no cutáneas de varios tipos, que el grupo de pacientes que recibieron el tratamiento estándar solo. No está recomendado el uso de etanercept para el tratamiento de la Granulomatosis de Wegener.

Hepatitis alcohólica:

En un estudio con 48 pacientes hospitalizados tratados con Enbrel® o placebo por hepatitis alcohólica moderada a grave [puntaje medio de acuerdo con el Modelo de Enfermedad Hepática Terminal (MELD) = 25], Enbrel® no fue eficaz y después de 6 meses la tasa de mortalidad en los pacientes tratados con Enbrel® fue significativamente más alta. Las infecciones fueron también mayores en el grupo de Enbrel®. No se recomienda la utilización de Enbrel® para el tratamiento de la hepatitis alcohólica. Los médicos deben tener precaución cuando utilizan Enbrel® en pacientes que presentan también hepatitis alcohólica severa a moderada. La cubierta de la aguja de la jeringa prellenada contiene látex (caucho natural seco). Antes de utilizar Enbrel®, los pacientes, las personas a cargo de su cuidado quien va a suministrar Enbrel® deben contactar a su médico si la cubierta de la aguja va a ser manipulada por alguien con hipersensibilidad conocida o posible (alergia) al látex. Los pacientes mayores de 65 años de edad y los que toman inmunosupresores concomitantes pueden estar en mayor riesgo de infección. La terapia empírica antifúngica debe considerarse en pacientes con riesgo de infecciones fúngicas invasivas que desarrollan una enfermedad sistémica grave. Existe un posible riesgo de aparición con el uso de los inhibidores de los factores de necrosis tumoral, solos o asociados a otros inmunosupresores de linfoma hepatoesplénico de células T y cáncer de piel diferentes a melanomas.

Información adicional para los pacientes

- Los Bloqueadores TNF α pueden disminuir la capacidad del sistema inmunológico para combatir infecciones.
- Los pacientes deben informar a su médico si está siendo tratados por una infección o si tienen infecciones que reaparecen.
- Los pacientes deben leer la Guía del Medicamento que acompaña a su receta para un bloqueador de TNF α .
- Los pacientes deben comunicarse con su profesional de la salud si tienen preguntas o inquietudes acerca de los bloqueadores de TNF α .

Información adicional para los profesionales de la salud

- Los pacientes tratados con bloqueadores de TNF α están en mayor riesgo de desarrollar infecciones graves que pueden afectar múltiples órganos produciendo así una hospitalización o incluso la muerte.

- El riesgo de infección con los patógenos bacterianos *Legionella* y *Listeria* se debe añadir a las advertencias para toda la clase de los bloqueadores del TNF.
- Los riesgos y los beneficios de los bloqueadores TNF se deben considerar antes de iniciar el tratamiento en pacientes con infección crónica o recurrente y en pacientes con condiciones subyacentes que puedan predisponer a la infección.
- Pacientes mayores de 65 años de edad y los pacientes que toman inmunosupresores concomitantes pueden estar en mayor riesgo de infección.
- Antes de iniciar los bloqueadores de TNF α y periódicamente durante el tratamiento, los pacientes deben ser evaluados para la tuberculosis activa y prueba de la infección latente.
- Los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos y síntomas de las infecciones graves mientras está tomando bloqueadores TNF α .
- La terapia empírica anti fúngica debe ser considerada en pacientes con riesgo de infecciones fúngicas invasivas que desarrollan una enfermedad sistémica grave.
- Los profesionales sanitarios deben animar a los pacientes a leer la Guía del Medicamento que acompaña a su receta para un bloqueador de TNF.

Reacciones adversas:

Pacientes adultos:

La proporción de pacientes que descontinuaron el tratamiento debido a los eventos adversos en estudios clínicos controlados en pacientes con artritis reumatoide fue el mismo tanto en los grupos de Enbrel® como en los de placebo.

Reacciones en el sitio de inyección: Los pacientes en estudios clínicos controlados tratados con Enbrel® tuvieron una incidencia significativamente mayor de reacciones en el sitio de inyección (eritema y/o prurito, dolor o tumefacción) comparado con el grupo de pacientes con placebo. La frecuencia de las reacciones en el sitio de inyección fue mayor durante el primer mes de tratamiento y subsecuentemente disminuyó en frecuencia. En los ensayos clínicos, estas reacciones fueron generalmente transitorias con una duración media de 4 días.

Algunos pacientes que experimentaron reacciones en el sitio de inyección también experimentaron reacciones en sitios previos de inyección.

Durante la experiencia post-comercialización, el sangrado en el sitio de inyección y los hematomas también han sido observados durante la terapia con Enbrel®.

Infecciones:

Se han reportado infecciones serias y fatales; los patógenos reportados incluyen bacterias, micobacterias (incluyendo tuberculosis), virus y hongos. Se han reportado también infecciones oportunistas, incluidas infecciones invasivas por

CO-SC-7341-1

pacientes que fueron tratados únicamente con Enbrel® (datos históricos). Además, en un estudio doble enmascarado, controlado con placebo en pacientes recibiendo de base metotrexato, se observó una tasa más alta de infecciones serias y neutropenia en los pacientes tratados con Enbrel® y anakinra versus los pacientes tratados con Enbrel® únicamente.

Tratamiento concurrente con abatacept: En estudios clínicos, la administración concomitante de abatacept y Enbrel® ha mostrado un incremento en la incidencia de eventos adversos serios. Esta combinación no ha demostrado un incremento en los beneficios clínicos, por lo tanto no se recomienda su uso.

Tratamiento concurrente con sulfasalazina: En un estudio clínico se adicionó Enbrel® a pacientes recibiendo dosis establecidas de sulfasalazina. Los pacientes del grupo de tratamiento combinado tuvieron una disminución estadísticamente significativa en el recuento de glóbulos blancos en comparación con el grupo tratado con Enbrel® solo o sulfasalazina sola. No se conoce la significancia clínica de este hallazgo.

No-Interacciones

En las pruebas clínicas de pacientes adultos con artritis reumatoide no se observó ninguna interacción cuando Enbrel® fue administrado con glucocorticoides, salicilatos (excepto sulfasalazina), medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), analgésicos o metotrexato.

El metotrexato no tiene efecto en la farmacocinética de Enbrel®. No se observaron interacciones farmacocinéticas medicamento - medicamento de importancia clínica en estudios con digoxina y warfarina.

Vía de administración: subcutánea

Dosificación y Grupo Etario:

Uso en adultos:

Artritis Reumatoide, Artritis psoriásica, Espondilitis Anquilosante y Espondiloartritis

Axial no Radiográfica:

Pacientes de 18 años de edad o mayores: 50 mg de Enbrel® administrados una vez a la semana, en dosis única como inyección subcutánea.

En adultos, el tratamiento con metotrexato, glucocorticoides, salicilatos, medicamentos antiinflamatorios no esteroides (AINES) o analgésicos puede continuar durante el tratamiento con Enbrel®.

Psoriasis en Placas:

La dosis de Enbrel® es de 50 mg una vez a la semana. Se pueden alcanzar mayores respuestas si se inicia con una dosis de 50 mg suministrada dos veces a la semana por hasta 12 semanas, seguidas, por una dosis de 50 mg una vez a la semana. Los pacientes adultos se pueden tratar intermitente o continuamente, con base en el criterio médico y las necesidades específicas del paciente. El tratamiento se debe discontinuar en pacientes que no presentan ninguna respuesta después de 12 semanas. Durante la utilización intermitente, los ciclos del tratamiento posteriores al ciclo inicial deben utilizar una dosis de 50 mg una vez a la semana.

- Población pediátrica:

La dosificación de Enbrel® en pacientes pediátricos se basa en el peso corporal. Los pacientes que pesan menos de 62,5 kg se deben dosificar de forma exacta por mg/kg. Los pacientes que pesan 62,5 kg o más se pueden dosificar utilizando una jeringa prellenada de dosis fija o un autoinyector.

Artritis idiopática juvenil (2 años de edad y mayores)

Niños (≥ 2 a < 18 años): 0,4 mg/Kg (hasta un máximo de 25 mg por dosis) dos veces por semana (con un intervalo de 72 a 96 horas entre las dosis), o 0.8 mg/kg (hasta un máximo de 50 mg por dosis) una vez por semana. En niños, el tratamiento con glucocorticoides, medicamentos antiinflamatorios no esteroides (AINES) o analgésicos se puede continuar durante el tratamiento con Enbrel®. Enbrel® no ha sido estudiado aún en niños < 2 años de edad.

Psoriasis pediátrica en placas (6 años de edad y mayores)

Niños (> 6 a < 18 años): 0,8 mg/kg (hasta un máximo de 50 mg por dosis) una vez a la semana hasta por 24 semanas. El tratamiento se debe discontinuar en los pacientes que no presentan respuesta al tratamiento después de 12 semanas. Si está indicado el retratamiento con Enbrel®, se debe acatar la recomendación anterior relacionada con la duración del tratamiento. La dosis debe ser de 0,8 mg/kg (hasta un máximo de 50 mg por dosis) una vez a la semana.

- **Ancianos (≥ 65 años de edad):**
No se requiere ajuste de la dosis.
- **Deterioro renal:**
No se requiere ajuste de la dosis.
- **Deterioro hepático:**
No se requiere ajuste de la dosis.
- **Método de administración:**
Administrar Enbrel® como inyección subcutánea en el muslo, abdomen o en la parte superior del brazo. Dejar un espacio de al menos 3 cm entre el nuevo sitio de inyección y el sitio anterior. No inyecte en áreas donde la piel este sensible, con hematoma, enrojecida o dura. Los pacientes o sus cuidadores

que están administrando Enbrel® deben ser instruidos sobre las técnicas de inyección. La primera inyección debe ser aplicada bajo supervisión de un profesional de la salud calificado si es que Enbrel® es para ser administrado por el mismo paciente o su cuidador.

Solución para inyección de Jeringa Prellenada

Antes de la inyección, se debe permitir que la jeringa prellenada o autoinyector de único uso de Enbrel® alcance la temperatura ambiente (aproximadamente 15 a 30 minutos). La tapa de la jeringa no debe ser removida mientras la jeringa prellenada o autoinyector alcanza la temperatura ambiente. La solución debe ser clara a opalescente, incolora a amarilla. Solución para inyección en Autoinyector MYCLIC Antes de la inyección, se debe permitir que la jeringa prellenada o autoinyector de único uso de Enbrel® alcance la temperatura ambiente (aproximadamente 15 a 30 minutos). La tapa de la jeringa no debe ser removida mientras la jeringa prellenada o autoinyector alcanza la temperatura ambiente. Observando a través de la ventana de inspección, la solución debe ser clara a opalescente, incolora a amarilla.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 5.2.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto CDS versión 39.0 + 40.0 y la información para prescribir versión 39.0 + 40.0 para el producto de la referencia

3.1.3.2 ABCERTIN ® 200 U ABCERTIN ® 400 U

Expediente : 20118253
Radicado : 2016155696
Fecha : 02/11/2016
Interesado : Industrial Farmacéutica Unión de Vértices de Tecnofarma S.A

Composición:

Cada frasco ampolla contiene 212U de Imiglucerasa

Cada frasco ampolla contiene 424U de Imiglucerasa

Forma farmacéutica: Polvo para concentrado para solución para perfusión

Indicaciones: Abcertin ® (imiglucerasa inyectable) está indicado como terapia de sustitución enzimática a largo plazo para los pacientes con diagnóstico confirmado de enfermedad de Gaucher tipo 1 que presentan una o más de las siguientes condiciones:

- Anemia tras exclusión de otras causas, como la deficiencia de hierro
- Trombocitopenia.
- Enfermedad ósea tras exclusión de otras causas, como la deficiencia de vitamina D.

Hepatomegalia o esplenomegalia

Contraindicaciones: Pacientes con hipersensibilidad a la sustancia activa o a los excipientes de este medicamento.

Precauciones y advertencias: Embarazo:

No se han llevado a cabo estudios de reproducción en animales con Abcertin®. Tampoco se sabe si Abcertin® puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada o si puede afectar la capacidad reproductiva. Abcertin® no debe administrarse durante el embarazo, excepto cuando la indicación y necesidad son claras y el beneficio potencial es juzgado por el médico para justificar sustancialmente el riesgo.

La experiencia limitada de 150 resultados de embarazo (basadas principalmente en notificaciones espontáneas y revisión de la literatura) sugiere que el uso de imiglucerasa es beneficioso para controlar la enfermedad de Gaucher subyacente en el embarazo. Además, estos datos indican que no hubo malformaciones fetales relacionadas al uso de imiglucerasa, a pesar de que la evidencia estadística es baja. La muerte fetal ha sido notificada en raras ocasiones, aunque no está claro si estuvo relacionada con el uso de imiglucerasa o a la enfermedad de Gaucher subyacente.

En pacientes embarazadas con enfermedad de Gaucher y quienes tengan la intención de quedar embarazadas, es necesaria una evaluación del tratamiento, sus riesgos y beneficios para cada embarazo. Las pacientes que tienen la enfermedad de Gaucher y quedan embarazadas pueden experimentar un período de mayor actividad de la enfermedad durante el embarazo y el puerperio. Esto incluye un mayor riesgo de manifestaciones esqueléticas, exacerbación de la citopenia, hemorragia y un aumento de la necesidad de transfusión. Tanto en el embarazo como en la lactancia, se sabe que se afecta la homeostasis del calcio de la madre y se acelera el recambio óseo. Esto puede contribuir a empeorar el estado esquelético en la enfermedad de Gaucher.

En mujeres que nunca recibieron tratamiento se las debe aconsejar para iniciar el tratamiento antes de la concepción con el fin de alcanzar la salud óptima. En las mujeres que ya reciben Abcertin[®], debe ser considerada la continuación del tratamiento durante el embarazo. Es necesario el monitoreo estrecho del embarazo y de las

manifestaciones clínicas de la enfermedad de Gaucher, para la individualización de la dosis de acuerdo con las necesidades del paciente y la respuesta terapéutica.

Lactancia:

No se sabe si este fármaco se excreta en la leche humana.

La lactancia afecta la homeostasis del calcio de la madre y se acelera el recambio óseo. Esto puede contribuir a empeorar el estado esquelético en la enfermedad de Gaucher.

Advertencias:

Hipersensibilidad:

No se han reportado casos de formación de anticuerpos IgG contra Abcertin®. Aproximadamente el 15% de los pacientes tratados y testeados a la fecha, han desarrollado anticuerpos IgG contra imiglucerasa durante el primer año de tratamiento. Los pacientes que desarrollaron anticuerpos IgG lo hicieron dentro de los 6 meses de tratamiento y raramente desarrollaron anticuerpos luego de 12 meses de tratamiento. Se sugiere que los pacientes con sospecha de una disminución de la respuesta al tratamiento deben controlarse periódicamente para detectar la formación de anticuerpos IgG contra imiglucerasa.

Aproximadamente el 46% de los pacientes con anticuerpos IgG detectables experimentaron síntomas de hipersensibilidad. Los pacientes con anticuerpos frente a imiglucerasa tienen un mayor riesgo de reacciones de hipersensibilidad. Si un paciente experimenta una reacción que se sospeche sea de hipersensibilidad, se aconseja la realización de pruebas de anticuerpos frente a imiglucerasa. Sin embargo, todos los pacientes que presentan reacciones de hipersensibilidad no tienen anticuerpos IgG en un nivel detectable. Los pacientes que han desarrollado anticuerpos o síntomas de hipersensibilidad deben ser tratados con precaución cuando se administra Abcertin®.

(imiglucerasa). Al igual que con cualquier producto proteínico intravenoso, son posibles las reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico graves, pero ocurren con poca frecuencia. Si se producen estas reacciones, debe suspenderse inmediatamente la infusión de Abcertin® y comenzarse el tratamiento médico adecuado. Los estándares médicos actuales para el tratamiento de una emergencia deben ser respetados. Las reacciones anafilactoides han sido reportadas en menos del 1% de la población de pacientes. La mayoría de los pacientes han continuado con éxito la terapia después de una reducción en la tasa de infusión y el tratamiento previo con antihistamínicos y/o corticosteroides.

Generales:

No se reportaron casos de hipertensión pulmonar, neumonía en los pacientes que recibieron Abcertin®. Sin embargo, en menos de 1% de la población de Pacientes

que recibieron tratamiento con imiglucerasa, se observaron casos de hipertensión pulmonar y neumonía. La hipertensión pulmonar y la neumonía son complicaciones conocidas de la enfermedad de Gaucher y se han observado tanto en los pacientes que recibieron como en los que no recibieron imiglucerasa. Por lo tanto no se ha establecido una relación causal con imiglucerasa. Los pacientes con síntomas respiratorios y en ausencia de fiebre, deben ser evaluados para detectar la presencia de hipertensión. El tratamiento con imiglucerasa debe ser dirigido por médicos con conocimiento en el manejo de pacientes con enfermedad de Gaucher.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas que se notificaron en los pacientes a los que se les administró Abcertin® en un estudio clínico de fase II, se describen a continuación. La mayoría de las respuestas fueron de intensidad leve o moderada y sin relevancia, en relación con esta droga.

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas	Nº de pacientes y %	Tipo
Infecciones e infestaciones (4)	Nasofaringitis	3 (60%)	Leve
	Tonsilitis	1 (20%)	Moderada
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo (2)	Artralgia	1 (20%)	Leve
Trastornos gastrointestinales (2)	Diarrea	1 (20%)	Leve
	Dolor abdominal	1 (20%)	Leve
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos (1)	Tos	1 (20%)	Leve
Trastornos del aparato reproductor y de la mama (1)	Flujo vaginal	1 (20%)	Leve

Através de los estudios y referencias clínicas sobre imiglucerasa, las reacciones adversas se enumeran según la clasificación de órganos del sistema y frecuencia (frecuentes ($\geq 1/100$ a $<1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1,000$ a $<1/100$) y raras ($\geq 1/10,000$ a $<1/1,000$)) en la tabla de abajo. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos del Sistema Nervioso	Poco frecuentes	Mareos, cefalea, parestesia
Trastornos cardíacos	Poco frecuentes	Taquicardia, cianosis
Trastornos vasculares	Poco frecuentes	Enrojecimiento, hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Disnea, tos
Trastornos gastrointestinales	Poco frecuentes	Vómitos, náuseas, calambres abdominales, diarrea
Trastornos del sistema inmune	Frecuentes	Reacciones de hipersensibilidad
	Raros	Reacciones anafilactoides
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Urticaria/angioedema, prurito, rash
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Poco frecuentes	Artralgia, dolor de espalda
Trastornos generales y del sitio de administración	Poco frecuentes	Molestias, quemazón, hinchazón y absceso estéril en el sitio de infusión, malestar en el pecho, fiebre, escalofríos, fatiga

Algunas de las reacciones adversas se relacionaron con la vía de administración. Estas incluyen malestar, prurito, ardor, hinchazón o absceso estéril en el lugar de la punción venosa.

En aproximadamente el 6,6% de los pacientes se han observado síntomas sugestivos de hipersensibilidad. La aparición de tales síntomas ocurrieron durante o poco tiempo después de las infusiones; estos síntomas son: prurito, enrojecimiento, urticaria, angioedema, molestias en el pecho, disnea, tos, cianosis e hipotensión. También se han reportado reacciones anafilactoides.

Cada uno de estos eventos ocurrieron en <1,5% de la población total de pacientes. El tratamiento previo con antihistamínicos y/o corticosteroides y la reducción de la velocidad de infusión han permitido continuar con el uso de imiglucerasa en la mayoría de los pacientes.

Otras reacciones adversas que se han comunicado en aproximadamente el 6,5% de los pacientes tratados con imiglucerasa incluyen: náuseas, dolor abdominal, vómitos, diarrea, erupción cutánea, fatiga, dolor de cabeza, fiebre, mareos, escalofríos, dolor de espalda y taquicardia. Cada uno de estos eventos ocurrieron en <1,5% de la población total de pacientes.

En la experiencia post-comercialización de imiglucerasa, las tasas de incidencia de los reportes espontáneos de reacciones adversas, no se pueden calcular. A partir de esta base de datos, los eventos adversos más comúnmente informados en los niños (edades 2-12 años) incluyeron:

disnea, fiebre, náuseas, rubor, vómitos y tos. Mientras que en los adolescentes (edades >12-16 años) y en adultos (edades >16 años) los eventos más frecuentes fueron: dolor de Cabeza, prurito y rash.

Interacciones: No se han realizado estudios de interacción

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo Etario: Abcertin® (imiglucerasa inyectable) se administra en infusión intravenosa durante 1-2 horas. La dosis debe ser individualizada para cada paciente. Las dosis iniciales van desde 2,5 U/kg de peso corporal 3 veces a la semana a 60 U/kg una vez cada 2 semanas. La dosis de 60 U/kg cada 2 semanas es la dosis de la que se dispone de más datos. La gravedad de la enfermedad puede determinar que se inicie el tratamiento a una dosis relativamente alta o la administración sea relativamente frecuente. El ajuste de la dosis debe hacerse sobre una base individual y la misma puede aumentarse o disminuirse, en base al logro de los objetivos terapéuticos según los resultados de las evaluaciones integrales de rutina en relación a las manifestaciones clínicas del paciente.

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 continuar con la aprobación de Registro Sanitario para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 1.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar plan de gestión del riesgo, donde se incluyan los riesgos potenciales para su producto.

Adicionalmente, la Sala hace la observación al interesado sobre el nombre comercial dada su similitud con “Herceptin®” y la posibilidad de su confusión en el momento de la dispensación.

3.1.3.3 LEVEMIR® 100 U/mL

Expediente : 19972118
Radicado : 2016156757
Fecha : 03/11/2016
Interesado : Novo Nordisk Colombia S.A.S

Composición: Cada mL contiene 100 U de insulina detemir (equivalente a 14.2 mg)

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Indicado para el tratamiento de diabetes mellitus en adultos, adolescentes y niños mayores de 1 año.

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

Precauciones y advertencias:

Advertencias especiales y precauciones para el uso

Antes de viajar a diferentes zonas horarias, el paciente debe consultar con su médico, ya que esto implicaría la administración de la insulina y la ingesta de comidas a horas diferentes.

Hiperglucemia

Una dosis inadecuada o la suspensión del tratamiento, en especial en la diabetes mellitus tipo 1, puede provocar hiperglucemia y cetoacidosis diabética. Usualmente, los primeros síntomas de hiperglucemia se manifiestan de manera gradual, a lo largo de un periodo de horas o días. Estos incluyen sed, aumento de la frecuencia de micción, náuseas, vómito, somnolencia, piel seca y enrojecida, sequedad de la boca, pérdida de apetito así como aliento con olor a acetona. En la diabetes mellitus tipo 1, los episodios hiperglucémicos no tratados pueden dar lugar a cetoacidosis, la cual es potencialmente mortal.

Hipoglucemia

La omisión de una comida o el ejercicio físico extenuante no planeado pueden provocar hipoglucemia. En niños, se debe tener cuidado para ajustar las dosis de insulina (especialmente en tratamientos basal-bolo) con la ingesta de comida y las actividades físicas para minimizar el riesgo de presentar hipoglucemia.

Se puede producir hipoglucemia si la dosis de insulina es demasiado alta en relación con los requerimientos de insulina.

Los pacientes, cuyo control de glucémico en gran medida, p. ej. Mediante un tratamiento intensificado de insulina, pueden experimentar un cambio en sus síntomas de advertencia habituales de hipoglucemia y se debe manejar en consecuencia. Los síntomas de advertencia habituales pueden desaparecer en pacientes con diabetes prolongada.

Las enfermedades concomitantes, particularmente las infecciones y situaciones febriles, aumentan usualmente el requerimiento de insulina del paciente. Las enfermedades concomitantes renales y hepáticas o aquellas que afectan la glándula suprarrenal, la hipófisis o la glándula tiroidea pueden provocar cambios en la dosis de insulina.

Cambio desde otras insulinas

La transferencia de un paciente a otro tipo o marca de insulina se debe realizar bajo estricta supervisión médica. Los cambios en concentración, marca (fabricante), tipo, origen (insulina humana, análogo de insulina) o método de fabricación pueden generar la necesidad de un cambio en la dosis. Los pacientes transferidos a Levemir® desde otro tipo de insulina pueden requerir un cambio en la dosis, en comparación con las dosis usada con sus insulinas habituales. En caso de que sea necesario un ajuste, este se puede realizar en la primera dosis o durante las primeras semanas o meses.

Reacciones en el sitio de inyección

Como con cualquier terapia de insulina, las reacciones en el sitio de inyección pueden presentarse e incluir dolor, enrojecimiento, urticaria, inflamación, moretones, hinchazón y rasquiña. La rotación continua del sitio de inyección dentro de un área determinada puede ayudar a reducir o prevenir estas reacciones. Las reacciones usualmente se resuelven en pocos días o pocas semanas. En raras ocasiones, las reacciones en el sitio de inyección pueden requerir la discontinuación de Levemir®.

Combinación de tiazolidinedionas e insulinas

Se han notificado casos de insuficiencia cardíaca congestiva cuando se han administrado tiazolidinedionas en combinación con insulina, especialmente en pacientes con factores de riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca congestiva. Esto se debe tomar en cuenta cuando se considere la combinación de tiazolidinedionas e insulina. En caso de usar esta combinación, los pacientes deben ser observados en busca de signos y síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva, aumento de peso y edema. Las tiazolidinedionas se deben suspender en caso de que se produzca cualquier deterioro en los síntomas cardíacos.

Efectos sobre la capacidad para conducir y usar maquinaria

La capacidad del paciente de concentrarse o reaccionar se puede ver afectada como consecuencia de la hipoglucemia. Esto puede constituir un riesgo en situaciones en las que estas capacidades son importantes (p. ej. conducir un auto u operar maquinaria).

Los pacientes deben ser advertidos de tomar precauciones para evitar una hipoglucemia mientras conducen. Esto es particularmente importante en aquellos que tienen poca o ninguna conciencia sobre signos de advertencia de hipoglucemia o con frecuentes episodios de hipoglucemia. Es necesario considerar la conveniencia de conducir en estas circunstancias

Embarazo

El tratamiento con Levemir® se puede considerar durante el embarazo si el beneficio justifica los riesgos potenciales.

Un estudio clínico controlado y aleatorizado en mujeres embarazadas con diabetes mellitus tipo 1 comparó Levemir® (n=152) con insulina NPH (n=158), ambos en combinación con insulina asparta. Los resultados mostraron una eficacia similar entre insulina detemir e la insulina NPH, así como un perfil de seguridad global similar durante el embarazo, en los desenlaces del embarazo así como en el feto y el recién nacido.

Los datos posteriores a la comercialización de aproximadamente otros 300 desenlaces de mujeres embarazadas expuestas a Levemir® no indicaron ninguna reacción adversa sobre el embarazo ni toxicidad o malformaciones fetal/neonatal para insulina detemir.

Los datos en animales no indican toxicidad reproductiva.

En general, se recomienda intensificar el control de la glucemia y la monitorización de las mujeres embarazadas con diabetes a lo largo del embarazo y al momento de contemplar un embarazo. Usualmente, los requerimientos de insulina disminuyen durante el primer trimestre y aumentan posteriormente durante el segundo y el tercer trimestre. Normalmente después del parto, los requerimientos de insulina regresan rápidamente a los valores previos al embarazo

Lactancia

Se desconoce si la insulina detemir se excreta en la leche materna. No se prevén efectos metabólicos de la insulina detemir ingerida sobre el recién nacido/lactante, pues la insulina detemir, al ser un péptido, se descompone en aminoácidos en el tracto gastrointestinal.

Las mujeres en periodo de lactancia pueden requerir ajustes en la dosis de insulina

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas observadas en pacientes con tratamiento en Levemir® se deben principalmente al efecto farmacológico de la insulina. Se estima que en general un 12 % de los pacientes tratados experimentan reacciones adversas.

La reacción adversa que más se notificó durante el tratamiento fue la hipoglucemia. A partir de las investigaciones clínicas, se sabe que la hipoglucemia severa, definida como la necesidad de asistencia de terceros, se produce en aproximadamente un 6% de los pacientes tratados con Levemir®.

Las reacciones en el lugar de la inyección se observan con mayor frecuencia durante el tratamiento con Levemir® que con los productos de insulina humana. Estas reacciones incluyen dolor, enrojecimiento, urticaria, inflamación, hematomas, hinchazón y prurito en el lugar de la inyección. La mayoría de las reacciones en el lugar de la inyección son leves y de naturaleza transitoria, es decir, usualmente desaparecen al continuar el tratamiento a los pocos días o semanas.

Al inicio del tratamiento con insulina, se pueden producir anomalías en la refracción y edema; estas reacciones a menudo son de naturaleza transitoria. Una mejora rápida en el control de la glucemia se puede asociar con una neuropatía dolorosa aguda, la cual normalmente puede ser reversible. La intensificación del tratamiento con insulina con una mejora súbita en el control glucémico se puede asociar con un empeoramiento temporal de la retinopatía diabética, mientras que un buen control glucémico mejorado a largo plazo disminuye el riesgo de progresión de la retinopatía diabética.

Interacciones: Se conocen que ciertos medicamentos interactúan con el metabolismo de la glucosa

Las siguientes sustancias pueden reducir los requerimientos de insulina del paciente: Antidiabéticos orales, agonistas de los receptores GLP-1, Inhibidores de la Monoamina Oxidasa (IMAO), β -bloqueadores, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), salicilatos, esteroides anabólicos y sulfonamidas.

Las siguientes sustancias pueden aumentar los requerimientos de insulina del paciente: Anticonceptivos orales, tiazidas, glucocorticoides, hormonas tiroideas, simpaticomiméticos, hormona de crecimiento y danazol.

Los agentes β -bloqueadores pueden ocultar los síntomas de hipoglucemia. La octreotida/lanreotida puede aumentar o disminuir los requerimientos de insulina. El alcohol puede intensificar o reducir efecto hipoglucémico de la insulina

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo Etario: Cuando Levemir® es usado en combinación con medicamentos antidiabéticos orales o cuando se añade a agonistas del receptor de GLP-1, se recomienda utilizar Levemir® una vez al día, inicialmente a dosis de 0.1–0.2 U/kg o de 10 U en pacientes adultos.

Cuando se añade un agonista del receptor de GLP-1 a Levemir, se recomienda reducir la dosis de Levemir® en un 20% para minimizar el riesgo de presentar hipoglucemia. Posteriormente, la dosis se debe ajustar de manera individual.

Para los ajustes individuales de la dosis, se recomiendan las siguientes guías posológicas para adultos.

Guía posológica para adultos con diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2:

Valor medio de Auto-monitoreo de glucemia (AMGP*) antes del desayuno	Ajuste de dosis de Levemir®
>10.0 mmol/l (180 mg/dl)	+8 U
9.1-10.0 mmol/l (163-180 mg/dl)	+6 U
8.1-9.0 mmol/l (145-162 mg/dl)	+4 U
7.1-8.0 mmol/l (127-144 mg/dl)	+2 U
6.1-7.0 mmol/l (109-126 mg/dl)	+2 U
4.1-6.0 mmol/l (73-108 mg/dl)	Sin modificaciones (objetivo)
3.1-4.0 mmol/l (56-72 mg/dl)	-2 U
<3.1 mmol/l (<56 mg/dl)	-4 U

*Auto Monitoreo de Glucosa Plasmática

Guía posológica sencilla de autoajuste para adultos con diabetes tipo 2:

Valor medio de Auto-Monitoreo de glucosa plasmática AMGP*antes del desayuno	Ajuste de dosis de Levemir®
>6.1 mmol/l (>110 mg/dl)	+3 U
4.4-6.1 mmol/l (80-110 mg/dl)	Sin modificaciones (objetivo)
<4.4 mmol/l (<80 mg/dl)	-3 U

*Auto-Monitoreo de Glucosa Plasmática

Cuando se utiliza Levemir® como parte de un régimen de insulina basal-bolo, Levemir® se debe administrar una o dos veces al día dependiendo de las necesidades del paciente. La dosis de Levemir® se debe ajustar de manera individual.

Los pacientes que requieren dos dosis diarias para optimizar el control glucémico pueden administrarse la dosis nocturna en la noche o a la hora de dormir. El ajuste posológico

puede ser necesario cuando los pacientes realizan mayor actividad física, cambian su dieta regular o padecen de enfermedades concomitantes.

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 continuar con la renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- inserto basado en CCDS versión 15.0-16.0

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

Composición: Cada mL contiene 100 U de insulina detemir (equivalente a 14.2 mg)

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Indicado para el tratamiento de diabetes mellitus en adultos, adolescentes y niños mayores de 1 año.

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

Precauciones y advertencias:

Advertencias especiales y precauciones para el uso

Antes de viajar a diferentes zonas horarias, el paciente debe consultar con su médico, ya que esto implicaría la administración de la insulina y la ingesta de comidas a horas diferentes.

Hiperglucemia

Una dosis inadecuada o la suspensión del tratamiento, en especial en la diabetes mellitus tipo 1, puede provocar hiperglucemia y cetoacidosis diabética. Usualmente, los primeros síntomas de hiperglucemia se manifiestan de manera gradual, a lo largo de un periodo de horas o días. Estos incluyen sed, aumento de la frecuencia de micción, náuseas, vómito, somnolencia, piel seca y enrojecida, sequedad de la boca, pérdida de apetito así como aliento con olor a acetona. En la

diabetes mellitus tipo 1, los episodios hiperglucémicos no tratados pueden dar lugar a cetoacidosis, la cual es potencialmente mortal.

Hipoglucemia

La omisión de una comida o el ejercicio físico extenuante no planeado pueden provocar hipoglucemia. En niños, se debe tener cuidado para ajustar las dosis de insulina (especialmente en tratamientos basal-bolo) con la ingesta de comida y las actividades físicas para minimizar el riesgo de presentar hipoglucemia.

Se puede producir hipoglucemia si la dosis de insulina es demasiado alta en relación con los requerimientos de insulina.

Los pacientes, cuyo control de glucémico en gran medida, p. ej. Mediante un tratamiento intensificado de insulina, pueden experimentar un cambio en sus síntomas de advertencia habituales de hipoglucemia y se debe manejar en consecuencia. Los síntomas de advertencia habituales pueden desaparecer en pacientes con diabetes prolongada.

Las enfermedades concomitantes, particularmente las infecciones y situaciones febriles, aumentan usualmente el requerimiento de insulina del paciente. Las enfermedades concomitantes renales y hepáticas o aquellas que afectan la glándula suprarrenal, la hipófisis o la glándula tiroidea pueden provocar cambios en la dosis de insulina.

Cambio desde otras insulinas

La transferencia de un paciente a otro tipo o marca de insulina se debe realizar bajo estricta supervisión médica. Los cambios en concentración, marca (fabricante), tipo, origen (insulina humana, análogo de insulina) o método de fabricación pueden generar la necesidad de un cambio en la dosis. Los pacientes transferidos a Levemir® desde otro tipo de insulina pueden requerir un cambio en la dosis, en comparación con las dosis usada con sus insulinas habituales. En caso de que sea necesario un ajuste, este se puede realizar en la primera dosis o durante las primeras semanas o meses.

Reacciones en el sitio de inyección

Como con cualquier terapia de insulina, las reacciones en el sitio de inyección pueden presentarse e incluir dolor, enrojecimiento, urticaria, inflamación, moretones, hinchazón y rasquiña. La rotación continua del sitio de inyección dentro de un área determinada puede ayudar a reducir o prevenir estas reacciones. Las reacciones usualmente se resuelven en pocos días o pocas semanas. En raras ocasiones, las reacciones en el sitio de inyección pueden requerir la discontinuación de Levemir®.

Combinación de tiazolidinedionas e insulinas

Se han notificado casos de insuficiencia cardiaca congestiva cuando se han administrado tiazolidinedionas en combinación con insulina, especialmente en pacientes con factores de riesgo de desarrollar insuficiencia cardiaca congestiva. Esto se debe tomar en cuenta cuando se considere la combinación de tiazolidinedionas e insulina. En caso de usar esta combinación, los pacientes deben ser observados en busca de signos y síntomas de insuficiencia cardiaca congestiva, aumento de peso y edema. Las tiazolidinedionas se deben suspender en caso de que se produzca cualquier deterioro en los síntomas cardiacos

Efectos sobre la capacidad para conducir y usar maquinaria

La capacidad del paciente de concentrarse o reaccionar se puede ver afectada como consecuencia de la hipoglucemia. Esto puede constituir un riesgo en situaciones en las que estas capacidades son importantes (p. ej. conducir un auto u operar maquinaria).

Los pacientes deben ser advertidos de tomar precauciones para evitar una hipoglucemia mientras conducen. Esto es particularmente importante en aquellos que tienen poca o ninguna conciencia sobre signos de advertencia de hipoglucemia o con frecuentes episodios de hipoglucemia. Es necesario considerar la conveniencia de conducir en estas circunstancias

Embarazo

El tratamiento con Levemir® se puede considerar durante el embarazo si el beneficio justifica los riesgos potenciales.

Un estudio clínico controlado y aleatorizado en mujeres embarazadas con diabetes mellitus tipo 1 comparó Levemir® (n=152) con insulina NPH (n=158), ambos en combinación con insulina asparta. Los resultados mostraron una eficacia similar entre insulina detemir e la insulina NPH, así como un perfil de seguridad global similar durante el embarazo, en los desenlaces del embarazo así como en el feto y el recién nacido.

Los datos posteriores a la comercialización de aproximadamente otros 300 desenlaces de mujeres embarazadas expuestas a Levemir® no indicaron ninguna reacción adversa sobre el embarazo ni toxicidad o malformaciones fetal/neonatal para insulina detemir.

Los datos en animales no indican toxicidad reproductiva.

En general, se recomienda intensificar el control de la glucemia y la monitorización de las mujeres embarazadas con diabetes a lo largo del embarazo y al momento de contemplar un embarazo. Usualmente, los requerimientos de insulina disminuyen

durante el primer trimestre y aumentan posteriormente durante el segundo y el tercer trimestre. Normalmente después del parto, los requerimientos de insulina regresan rápidamente a los valores previos al embarazo

Lactancia

Se desconoce si la insulina detemir se excreta en la leche materna. No se prevén efectos metabólicos de la insulina detemir ingerida sobre el recién nacido/lactante, pues la insulina detemir, al ser un péptido, se descompone en aminoácidos en el tracto gastrointestinal.

Las mujeres en periodo de lactancia pueden requerir ajustes en la dosis de insulina

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas observadas en pacientes con tratamiento en Levemir® se deben principalmente al efecto farmacológico de la insulina. Se estima que en general un 12 % de los pacientes tratados experimentan reacciones adversas.

La reacción adversa que más se notificó durante el tratamiento fue la hipoglucemia, A partir de las investigaciones clínicas, se sabe que la hipoglucemia severa, definida como la necesidad de asistencia de terceros, se produce en aproximadamente un 6% de los pacientes tratados con Levemir®.

Las reacciones en el lugar de la inyección se observan con mayor frecuencia durante el tratamiento con Levemir® que con los productos de insulina humana. Estas reacciones incluyen dolor, enrojecimiento, urticaria, inflamación, hematomas, hinchazón y prurito en el lugar de la inyección. La mayoría de las reacciones en el lugar de la inyección son leves y de naturaleza transitoria, es decir, usualmente desaparecen al continuar el tratamiento a los pocos días o semanas.

Al inicio del tratamiento con insulina, se pueden producir anomalías en la refracción y edema; estas reacciones a menudo son de naturaleza transitoria. Una mejora rápida en el control de la glucemia se puede asociar con una neuropatía dolorosa aguda, la cual normalmente puede ser reversible. La intensificación del tratamiento con insulina con una mejora súbita en el control glucémico se puede asociar con un empeoramiento temporal de la retinopatía diabética, mientras que un buen control glucémico mejorado a largo plazo disminuye el riesgo de progresión de la retinopatía diabética.

Interacciones: Se conocen que ciertos medicamentos interactúan con el metabolismo de la glucosa

Las siguientes sustancias pueden reducir los requerimientos de insulina del paciente:

Antidiabéticos orales, agonistas de los receptores GLP-1, Inhibidores de la Monoamina Oxidasa (IMAO), β -bloqueadores, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), salicilatos, esteroides anabólicos y sulfonamidas.

Las siguientes sustancias pueden aumentar los requerimientos de insulina del paciente:

Anticonceptivos orales, tiazidas, glucocorticoides, hormonas tiroideas, simpaticomiméticos, hormona de crecimiento y danazol.

Los agentes β -bloqueadores pueden ocultar los síntomas de hipoglucemia.

La octreotida/lanreotida puede aumentar o disminuir los requerimientos de insulina.

El alcohol puede intensificar o reducir efecto hipoglucémico de la insulina

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo Etario: Cuando Levemir® es usado en combinación con medicamentos antidiabéticos orales o cuando se añade a agonistas del receptor de GLP-1, se recomienda utilizar Levemir® una vez al día, inicialmente a dosis de 0.1–0.2 U/kg o de 10 U en pacientes adultos.

Cuando se añade un agonista del receptor de GLP-1 a Levemir, se recomienda reducir la dosis de Levemir® en un 20% para minimizar el riesgo de presentar hipoglucemia. Posteriormente, la dosis se debe ajustar de manera individual.

Para los ajustes individuales de la dosis, se recomiendan las siguientes guías posológicas para adultos.

Guía posológica para adultos con diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2:

Valor medio de Auto-monitoreo de glucemia (AMGP*) antes del desayuno	Ajuste de dosis de Levemir®
>10.0 mmol/l (180 mg/dl)	+8 U
9.1-10.0 mmol/l (163-180 mg/dl)	+6 U
8.1-9.0 mmol/l (145-162 mg/dl)	+4 U
7.1-8.0 mmol/l (127-144 mg/dl)	+2 U
6.1-7.0 mmol/l (109-126 mg/dl)	+2 U
4.1-6.0 mmol/l (73-108 mg/dl)	Sin modificaciones (objetivo)
3.1-4.0 mmol/l (56-72 mg/dl)	-2 U

<3.1 mmol/l (<56 mg/dl)

-4 U

*Auto Monitoreo de Glucosa Plasmática

Guía posológica sencilla de autoajuste para adultos con diabetes tipo 2:

Valor medio de Auto-Monitoreo de glucosa plasmática AMGP*antes del desayuno	Ajuste de dosis de Levemir®
>6.1 mmol/l (>110 mg/dl)	+3 U
4.4-6.1 mmol/l (80-110 mg/dl)	Sin modificaciones (objetivo)
<4.4 mmol/l (<80 mg/dl)	-3 U

*Auto-Monitoreo de Glucosa Plasmática

Cuando se utiliza Levemir® como parte de un régimen de insulina basal-bolo, Levemir® se debe administrar una o dos veces al día dependiendo de las necesidades del paciente. La dosis de Levemir® se debe ajustar de manera individual.

Los pacientes que requieren dos dosis diarias para optimizar el control glucémico pueden administrarse la dosis nocturna en la noche o a la hora de dormir. El ajuste posológico puede ser necesario cuando los pacientes realizan mayor actividad física, cambian su dieta regular o padecen de enfermedades concomitantes.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 8.2.3.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto basado en CCDS versión 15.0-16.0 para el producto de la referencia.

3.1.3.4 ROTATEQ® VACUNA ORAL PENTAVALENTE CONTRA ROTAVIRUS

Expediente : 19972534

Radicado : 2016157579

Fecha : 04/11/2016

Interesado : Merck SharP & Dohme Colombia S.A.S

Composición: Cada 2 mL contiene: Serotipos recombinante G1: 2.2 x10⁶ IU, G2: 2.8 x10⁶ IU, G3: 2.2 x10⁶ IU, G4: 2.00 x10⁶ IU y P1: 2.3 x10⁶ IU de rotavirus

Forma farmacéutica: Suspensión oral

Indicaciones: RotaTeq® es una vacuna oral pentavalente indicada para prevenir la gastroenteritis por rotavirus en bebés y niños causada por los serotipos G1, G2, G3, G4

y los serotipos G que contienen P1A[8] (como el G9). RotaTeq® se puede administrar tan pronto como a las seis semanas de edad.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la vacuna. Los individuos que después de recibir una dosis de RotaTeq® presenten síntomas que sugieran hipersensibilidad no deben recibir ninguna otra dosis de RotaTeq®. Los individuos con Síndrome de Inmunodeficiencia Combinada Severa (SCID por sus siglas en inglés). En experiencia posmercado se han reportado en infantes con SCID, casos de gastroenteritis asociados con el virus de la vacuna.

Precauciones y advertencias: Las medidas adecuadas del tratamiento, incluyendo inyección de epinefrina (1:1000), deben estar disponibles para uso inmediato en caso de una reacción anafiláctica.

No hay datos disponibles de estudios clínicos sobre la seguridad o la eficacia de la administración de RotaTeq® en:

1. Pacientes inmunocomprometidos, por ejemplo:
 - * Individuos con enfermedades malignas o inmunocomprometidos;
 - * Individuos bajo tratamientos inmunosupresores;
2. Individuos infectados con VIH;
3. o Individuos que han recibido una transfusión de sangre o productos derivados de la sangre (incluyendo las inmunoglobulinas) en los 42 días anteriores.

No se observó ninguna excreción fecal de cepas de la vacuna en un pequeño subgrupo de bebés con condiciones médicas serias (como fibrosis quística, retraso del desarrollo, cáncer, cardiopatía congénita, neutropenia) que se les diagnosticaron después de su ingreso al estudio. Los profesionales de la salud podrían querer considerar estos datos al evaluar los beneficios y los riesgos potenciales de administrar RotaTeq® a bebés con condiciones médicas serias, teniendo en cuenta que a los cinco años de edad casi todos los niños están infectados con rotavirus naturales.

En los estudios clínicos no se administró RotaTeq® a bebés de los que se sabía que convivían con personas inmunodeficientes. En estos estudios, 8,9% de los vacunados excretaron virus de RotaTeq® con las heces casi exclusivamente en la semana siguiente a la administración de la dosis 1, y sólo un vacunado (0,3%) lo excretó después de la dosis 3. Existe el riesgo teórico de que el virus vivo de la vacuna pueda ser transmitido a las personas no vacunadas en contacto con el paciente, lo cual ha sido observado durante el post-mercado. Por lo tanto, RotaTeq® se debe administrar con precaución a quienes tienen contacto cercano con individuos inmunodeficientes, como:

- Individuos con enfermedades malignas o inmunocomprometidos;
- Individuos bajo tratamientos inmunosupresores.

Sin embargo, como a los 5 años de edad casi todos los niños están infectados con rotavirus naturales, la vacunación de los bebés puede disminuir el riesgo de exposición a los rotavirus naturales de las personas inmunodeficientes que tienen contacto con ellos. Los profesionales de la salud deben evaluar los riesgos y beneficios potenciales de administrar RotaTeq® a bebés que tienen contacto estrecho con personas inmunodeficientes.

En los estudios clínicos no se incluyeron bebés con enfermedad gastrointestinal activa, diarrea crónica o retraso del desarrollo, o antecedentes de desórdenes abdominales congénitos o invaginaciones intestinales. Se puede considerar con precaución la administración de RotaTeq® a estos bebés cuando, en la opinión del médico, no administrarles la vacuna representa un riesgo mayor.

Han sido reportados en vigilancia post-mercadeo mundial, casos de invaginaciones intestinales en asociación temporal con RotaTeq®.

Cualquier infección aguda o enfermedad febril puede ser un motivo para posponer la administración de RotaTeq®, excepto cuando, en la opinión del médico, no administrar la vacuna representa un riesgo mayor. La fiebre baja por sí misma y las infecciones respiratorias superiores leves no son contraindicaciones para la vacunación con RotaTeq®.

Como sucede con cualquier vacuna, es posible que la vacunación con RotaTeq® no proporcione protección completa a todos los vacunados.

En los estudios clínicos no se evaluó el grado de protección proporcionado por una o dos dosis de RotaTeq®. Después de concluidos los análisis de datos de un estudio clínico grande, se sugiere que RotaTeq® provee protección contra la gastroenteritis por rotavirus causante de hospitalizaciones y visitas a Urgencias, durante la administración de series de vacunación de tres dosis iniciando a los 14 días después de la dosis 1.

No hay datos clínicos disponibles respecto a la administración de RotaTeq® después de la exposición a los rotavirus.

Reacciones adversas:

71.725 bebés se evaluaron en tres estudios clínicos controlados con placebo incluyendo 36.165 que recibieron RotaTeq® y 35.560 que recibieron el placebo. Se contactó a los padres o tutores los días 7, 14 y 42 después de cada dosis acerca de invaginación intestinal o cualquier otro evento adverso serio.

La vacuna es generalmente bien tolerada.

En un estudio a gran escala (34.837 niños recibieron la vacuna y 34.788 el placebo) controlado con placebo sobre la eficacia y la seguridad contra rotavirus (REST, por sus siglas en inglés), RotaTeq® no aumentó el riesgo de invaginación intestinal en comparación con el placebo (ver tabla 1). Se empleó una supervisión activa para identificar casos potenciales de invaginación los días 7, 14 y 42 después de cada dosis, y cada 6 semanas durante el primer año después de la primera dosis. No hubo casos confirmados de invaginación intestinal durante el periodo de 42 días después de la primera dosis, ni acumulación de casos entre los vacunados en ningún momento después de cualquiera de las dosis. Después del seguimiento de seguridad de un año, se reportaron 4 casos de invaginación intestinal en niños que habían recibido el placebo durante el estudio.

Tabla1. Casos confirmados de invaginación intestinal en los vacunados con RotaTeq® en comparación con los que recibieron el placebo en el estudio REST

	RotaTeq® (n=34.837)	Placebo (n=34.788)
Casos confirmados de invaginación en los 42 días siguientes a cada dosis	6	5
Riesgo relativo (intervalo de confianza de 95%)†	1,6 (0,4; 6,4)	--
Casos confirmados de invaginación en los 365 días después de la primera dosis	13	15
Riesgo relativo (intervalo de confianza de 95%)	0,9 (0,4; 1,9)	--

† Riesgo relativo e intervalo de confianza del 95% basado en el criterio de término del diseño secuencial de grupo empleado en el estudio REST

La enfermedad de Kawasaki se reportó en los estudios clínicos de fase III en <0.1% (5/36.150) de los pacientes que recibieron la vacuna y <0.1% (1/35.536) de los pacientes que recibieron el placebo dentro de 42 días de cualquier dosis (no es estadísticamente significativo).

Para 11.711 bebés (6.138 vacunados con RotaTeq®) registrados en los 3 estudios, una tarjeta de reporte de la vacunación se usó para que los padres o tutores anotaran diariamente la temperatura del niño y cualquier episodio de diarrea o vómito durante la primera semana después de cada dosis de la vacuna. La tabla 2 resume las frecuencias de estas reacciones adversas, sin considerar la causa.

Tabla 2. Reacciones adversas de interés clínico especial en la semana siguiente a la primera dosis

Reacción adversa	Primera dosis	
	RotaTeq®	Placebo
Fiebre ($\geq 100.5^{\circ}\text{F}$ [38,1°C] equivalente rectal)	17,1%	16,2%
Vómito	6,7%	5,4%
Diarrea	10,4%	9,1%

También se pidió a los padres o tutores de los 11.711 bebés que anotaran en la tarjeta de reporte de vacunación la presencia de otras reacciones durante los 42 días siguientes a la administración de cada dosis. Se observaron las siguientes reacciones adversas relacionadas con la vacuna en los vacunados con RotaTeq®, con una frecuencia por lo menos 0,3% mayor que entre los que recibieron el placebo.

Muy comunes ($\geq 1/10$); Comunes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Poco comunes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$); Muy raras ($< 1/10.000$).

Infecciones e infestaciones

Poco comunes: Nasofaringitis (0,6% vacunados, 0,3% que recibieron el placebo).

Desórdenes gastrointestinales

Muy comunes: Diarrea (17,6% vacunados, 15,1% que recibieron placebo), vómito (10,1% vacunados, 8,2% que recibieron placebo).

Desórdenes generales y condiciones del sitio de administración

Muy comunes: Fiebre (20,9% vacunados, 18,7% que recibieron placebo).

Otras reacciones adversas

En general, hubo más casos de otitis media y broncoespasmo entre los vacunados que entre los que recibieron el placebo (14,5% versus 13,0% y 1,1% versus 0,7% respectivamente); sin embargo, entre los casos considerados como relacionados con la vacuna, según la opinión del investigador del estudio, la incidencia fue la misma con la vacuna que con el placebo para otitis media (0,3%) y broncoespasmo ($< 0,1\%$).

En todos los estudios se permitió la administración de otras vacunas registradas. En 3 estudios controlados con placebo de fase III se evaluó la seguridad de RotaTeq® administrado concomitantemente con otras vacunas registradas especificadas con anterioridad incluso las vacunas contra Haemophilus influenzae tipo b y la hepatitis B, la

vacuna contra la difteria, toxoides tetánicos y pertussis acelular (la DTPa), la vacuna de virus inactivado contra la poliomielitis (IPV, por sus siglas en inglés), la vacuna antineumocócica conjugada, y vacunas hexavalentes. En estudios controlados subsecuentes, se evaluó la seguridad e inmunogenicidad de RotaTeq® cuando se administró concomitantemente con la vacuna oral contra la poliomielitis (OPV), con la vacuna conjugada anti-meningococo grupo C y con vacunas hexavalentes. En todos estos estudios el uso concomitante con estas vacunas fue bien tolerado; la incidencia de las reacciones adversas fue generalmente similar a la observada en el grupo de control.

Interacciones: No se conocen interacciones con otros medicamentos

Uso con otras vacunas

RotaTeq® puede administrarse con la vacuna contra la difteria, el toxoide tetánico y la tos ferina acelular (DTaP), con la vacuna contra la poliomielitis de virus inactivado o la vacuna oral (IPV u OPV por sus siglas en inglés), con la vacuna conjugada contra Haemophilus influenzae tipo b, con la vacuna contra la hepatitis B, con la vacuna antineumocócica conjugada, con la vacuna conjugada anti meningococo grupo C y con vacunas hexavalentes.

La administración concomitante de RotaTeq® y la vacuna oral contra la poliomielitis (OPV) no afecta la respuesta inmune a los antígenos del poliovirus. Aunque la administración concomitante de OPV (por sus siglas en inglés) puede reducir en algo la respuesta inmune a la vacuna contra rotavirus, hay evidencia de que se mantienen niveles altos de eficacia contra la gastroenteritis severa por rotavirus. La respuesta inmune a RotaTeq® no es afectada cuando OPV es administrada dos semanas después de RotaTeq®.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo Etario: La serie de vacunación consiste en tres dosis líquidas de RotaTeq® listas para ser usadas, administradas a los bebés por vía oral.

La primera dosis de RotaTeq® debe administrarse de las 6 a las 12 semanas de edad, y las dosis subsecuentes se deben administrar en intervalos de por lo menos cuatro semanas cada dosis.

No hay restricciones sobre el consumo de alimentos o líquidos por el bebé, incluyendo la leche humana, antes o después de la vacunación con RotaTeq®.

Se puede administrar RotaTeq® a los bebés prematuros, de acuerdo con su edad cronológica.

Si por cualquier motivo se administra una dosis incompleta (por ejemplo, si el bebé escupe o regurgita la vacuna), no se recomienda reemplazar la dosis, porque esa administración no fue evaluada en los estudios clínicos. El bebé debe continuar recibiendo las dosis restantes en la serie recomendada.

La vacuna debe administrarse por vía oral sin mezclarla con ninguna otra vacuna o solución. No se debe reconstituir ni diluir.

Cada dosis se presenta en una bolsa que contiene un tubo exprimible de plástico sin látex con tapa de rosca, que permite la administración oral directa. Cada tubo se encuentra contenido en un sobre.

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 continuar con la renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 08 2016
- Información para prescribir versión 08 2016

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 de los productos, con la siguiente información:

Composición: Cada 2 mL contiene: Serotipos recombinante G1: 2.2×10^6 IU, G2: 2.8×10^6 IU, G3: 2.2×10^6 IU, G4: 2.00×10^6 IU y P1: 2.3×10^6 IU de rotavirus

Forma farmacéutica: Suspensión oral

Indicaciones: RotaTeq® es una vacuna oral pentavalente indicada para prevenir la gastroenteritis por rotavirus en bebés y niños causada por los serotipos G1, G2, G3, G4 y los serotipos G que contienen P1A[8] (como el G9). RotaTeq® se puede administrar tan pronto como a las seis semanas de edad.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la vacuna. Los individuos que después de recibir una dosis de RotaTeq® presenten síntomas que sugieran hipersensibilidad no deben recibir ninguna otra dosis de RotaTeq®. Los individuos con Síndrome de Inmunodeficiencia Combinada Severa

(SCID por sus siglas en inglés). En experiencia posmercadeo se han reportado en infantes con SCID, casos de gastroenteritis asociados con el virus de la vacuna.

Precauciones y advertencias: Las medidas adecuadas del tratamiento, incluyendo inyección de epinefrina (1:1000), deben estar disponibles para uso inmediato en caso de una reacción anafiláctica.

No hay datos disponibles de estudios clínicos sobre la seguridad o la eficacia de la administración de RotaTeq® en:

1. Pacientes inmunocomprometidos, por ejemplo:

- * Individuos con enfermedades malignas o inmunocomprometidos;
- * Individuos bajo tratamientos inmunosupresores;

2. Individuos infectados con VIH;

3. o Individuos que han recibido una transfusión de sangre o productos derivados de la sangre (incluyendo las inmunoglobulinas) en los 42 días anteriores.

No se observó ninguna excreción fecal de cepas de la vacuna en un pequeño subgrupo de bebés con condiciones médicas serias (como fibrosis quística, retraso del desarrollo, cáncer, cardiopatía congénita, neutropenia) que se les diagnosticaron después de su ingreso al estudio. Los profesionales de la salud podrían querer considerar estos datos al evaluar los beneficios y los riesgos potenciales de administrar RotaTeq® a bebés con condiciones médicas serias, teniendo en cuenta que a los cinco años de edad casi todos los niños están infectados con rotavirus naturales.

En los estudios clínicos no se administró RotaTeq® a bebés de los que se sabía que convivían con personas inmunodeficientes. En estos estudios, 8,9% de los vacunados excretaron virus de RotaTeq® con las heces casi exclusivamente en la semana siguiente a la administración de la dosis 1, y sólo un vacunado (0,3%) lo excretó después de la dosis 3. Existe el riesgo teórico de que el virus vivo de la vacuna pueda ser transmitido a las personas no vacunadas en contacto con el paciente, lo cual ha sido observado durante el post-mercadeo. Por lo tanto, RotaTeq® se debe administrar con precaución a quienes tienen contacto cercano con individuos inmunodeficientes, como:

- Individuos con enfermedades malignas o inmunocomprometidos;
- Individuos bajo tratamientos inmunosupresores.

Sin embargo, como a los 5 años de edad casi todos los niños están infectados con rotavirus naturales, la vacunación de los bebés puede disminuir el riesgo de exposición a los rotavirus naturales de las personas inmunodeficientes que tienen contacto con ellos. Los profesionales de la salud deben evaluar los riesgos y

beneficios potenciales de administrar RotaTeq® a bebés que tienen contacto estrecho con personas inmunodeficientes.

En los estudios clínicos no se incluyeron bebés con enfermedad gastrointestinal activa, diarrea crónica o retraso del desarrollo, o antecedentes de desórdenes abdominales congénitos o invaginaciones intestinales. Se puede considerar con precaución la administración de RotaTeq® a estos bebés cuando, en la opinión del médico, no administrarles la vacuna representa un riesgo mayor.

Han sido reportados en vigilancia post-mercadeo mundial, casos de invaginaciones intestinales en asociación temporal con RotaTeq®.

Cualquier infección aguda o enfermedad febril puede ser un motivo para posponer la administración de RotaTeq®, excepto cuando, en la opinión del médico, no administrar la vacuna representa un riesgo mayor. La fiebre baja por sí misma y las infecciones respiratorias superiores leves no son contraindicaciones para la vacunación con RotaTeq®.

Como sucede con cualquier vacuna, es posible que la vacunación con RotaTeq® no proporcione protección completa a todos los vacunados.

En los estudios clínicos no se evaluó el grado de protección proporcionado por una o dos dosis de RotaTeq®. Después de concluidos los análisis de datos de un estudio clínico grande, se sugiere que RotaTeq® provee protección contra la gastroenteritis por rotavirus causante de hospitalizaciones y visitas a Urgencias, durante la administración de series de vacunación de tres dosis iniciando a los 14 días después de la dosis 1.

No hay datos clínicos disponibles respecto a la administración de RotaTeq® después de la exposición a los rotavirus.

Reacciones adversas:

71.725 bebés se evaluaron en tres estudios clínicos controlados con placebo incluyendo 36.165 que recibieron RotaTeq® y 35.560 que recibieron el placebo. Se contactó a los padres o tutores los días 7, 14 y 42 después de cada dosis acerca de invaginación intestinal o cualquier otro evento adverso serio.

La vacuna es generalmente bien tolerada.

En un estudio a gran escala (34.837 niños recibieron la vacuna y 34.788 el placebo) controlado con placebo sobre la eficacia y la seguridad contra rotavirus (REST, por sus siglas en inglés), RotaTeq® no aumentó el riesgo de invaginación intestinal en comparación con el placebo (ver tabla 1). Se empleó una supervisión activa para

identificar casos potenciales de invaginación los días 7, 14 y 42 después de cada dosis, y cada 6 semanas durante el primer año después de la primera dosis. No hubo casos confirmados de invaginación intestinal durante el periodo de 42 días después de la primera dosis, ni acumulación de casos entre los vacunados en ningún momento después de cualquiera de las dosis. Después del seguimiento de seguridad de un año, se reportaron 4 casos de invaginación intestinal en niños que habían recibido el placebo durante el estudio.

Tabla1. Casos confirmados de invaginación intestinal en los vacunados con RotaTeg® en comparación con los que recibieron el placebo en el estudio REST

	RotaTeg® (n=34.837)	Placebo (n=34.788)
Casos confirmados de invaginación en los 42 días siguientes a cada dosis	6	5
Riesgo relativo (intervalo de confianza de 95%)†	1,6 (0,4; 6,4)	—
Casos confirmados de invaginación en los 365 días después de la primera dosis	13	15
Riesgo relativo (intervalo de confianza de 95%)	0,9 (0,4; 1,9)	—

† Riesgo relativo e intervalo de confianza del 95% basado en el criterio de término del diseño secuencial de grupo empleado en el estudio REST

La enfermedad de Kawasaki se reportó en los estudios clínicos de fase III en <0.1% (5/36.150) de los pacientes que recibieron la vacuna y <0.1% (1/35.536) de los pacientes que recibieron el placebo dentro de 42 días de cualquier dosis (no es estadísticamente significativo).

Para 11.711 bebés (6.138 vacunados con RotaTeg®) registrados en los 3 estudios, una tarjeta de reporte de la vacunación se usó para que los padres o tutores anotaran diariamente la temperatura del niño y cualquier episodio de diarrea o vómito durante la primera semana después de cada dosis de la vacuna. La tabla 2 resume las frecuencias de estas reacciones adversas, sin considerar la causa.

Tabla 2. Reacciones adversas de interés clínico especial en la semana siguiente a la primera dosis

Primera dosis

Reacción adversa	RotaTeq®	Placebo
Fiebre ($\geq 100.5^{\circ}\text{F}$ [38,1°C] equivalente rectal)	17,1%	16,2%
Vómito	6,7%	5,4%
Diarrea	10,4%	9,1%

También se pidió a los padres o tutores de los 11.711 bebés que anotaran en la tarjeta de reporte de vacunación la presencia de otras reacciones durante los 42 días siguientes a la administración de cada dosis. Se observaron las siguientes reacciones adversas relacionadas con la vacuna en los vacunados con RotaTeq®, con una frecuencia por lo menos 0,3% mayor que entre los que recibieron el placebo.

Muy comunes ($\geq 1/10$); Comunes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Poco comunes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$); Muy raras ($< 1/10.000$).

Infecciones e infestaciones

Poco comunes: Nasofaringitis (0,6% vacunados, 0,3% que recibieron el placebo).

Desórdenes gastrointestinales

Muy comunes: Diarrea (17,6% vacunados, 15,1% que recibieron placebo), vómito (10,1% vacunados, 8,2% que recibieron placebo).

Desórdenes generales y condiciones del sitio de administración

Muy comunes: Fiebre (20,9% vacunados, 18,7% que recibieron placebo).

Otras reacciones adversas

En general, hubo más casos de otitis media y broncoespasmo entre los vacunados que entre los que recibieron el placebo (14,5% versus 13,0% y 1,1% versus 0,7% respectivamente); sin embargo, entre los casos considerados como relacionados con la vacuna, según la opinión del investigador del estudio, la incidencia fue la misma con la vacuna que con el placebo para otitis media (0,3%) y broncoespasmo ($< 0,1\%$).

En todos los estudios se permitió la administración de otras vacunas registradas. En 3 estudios controlados con placebo de fase III se evaluó la seguridad de RotaTeq® administrado concomitantemente con otras vacunas registradas especificadas con anterioridad incluso las vacunas contra Haemophilus influenzae tipo b y la hepatitis B, la vacuna contra la difteria, toxoides tetánicos y pertussis

acelular (la DTPa), la vacuna de virus inactivado contra la poliomielitis (IPV, por sus siglas en inglés), la vacuna antineumocócica conjugada, y vacunas hexavalentes. En estudios controlados subsecuentes, se evaluó la seguridad e inmunogenicidad de RotaTeq® cuando se administró concomitantemente con la vacuna oral contra la poliomielitis (OPV), con la vacuna conjugada anti-meningococo grupo C y con vacunas hexavalentes. En todos estos estudios el uso concomitante con estas vacunas fue bien tolerado; la incidencia de las reacciones adversas fue generalmente similar a la observada en el grupo de control.

Interacciones: No se conocen interacciones con otros medicamentos

Uso con otras vacunas

RotaTeq® puede administrarse con la vacuna contra la difteria, el toxoide tetánico y la tos ferina acelular (DTaP), con la vacuna contra la poliomielitis de virus inactivado o la vacuna oral (IPV u OPV por sus siglas en inglés), con la vacuna conjugada contra Haemophilus influenzae tipo b, con la vacuna contra la hepatitis B, con la vacuna antineumocócica conjugada, con la vacuna conjugada anti meningococo grupo C y con vacunas hexavalentes.

La administración concomitante de RotaTeq® y la vacuna oral contra la poliomielitis (OPV) no afecta la respuesta inmune a los antígenos del poliovirus. Aunque la administración concomitante de OPV (por sus siglas en inglés) puede reducir en algo la respuesta inmune a la vacuna contra rotavirus, hay evidencia de que se mantienen niveles altos de eficacia contra la gastroenteritis severa por rotavirus. La respuesta inmune a RotaTeq® no es afectada cuando OPV es administrada dos semanas después de RotaTeq®.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo Etario: La serie de vacunación consiste en tres dosis líquidas de RotaTeq® listas para ser usadas, administradas a los bebés por vía oral.

La primera dosis de RotaTeq® debe administrarse de las 6 a las 12 semanas de edad, y las dosis subsecuentes se deben administrar en intervalos de por lo menos cuatro semanas cada dosis.

No hay restricciones sobre el consumo de alimentos o líquidos por el bebé, incluyendo la leche humana, antes o después de la vacunación con RotaTeq®.

Se puede administrar RotaTeq® a los bebés prematuros, de acuerdo con su edad cronológica.

Si por cualquier motivo se administra una dosis incompleta (por ejemplo, si el bebé escupe o regurgita la vacuna), no se recomienda reemplazar la dosis, porque esa administración no fue evaluada en los estudios clínicos. El bebé debe continuar recibiendo las dosis restantes en la serie recomendada.

La vacuna debe administrarse por vía oral sin mezclarla con ninguna otra vacuna o solución. No se debe reconstituir ni diluir.

Cada dosis se presenta en una bolsa que contiene un tubo exprimible de plástico sin látex con tapa de rosca, que permite la administración oral directa. Cada tubo se encuentra contenido en un sobre.

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

Norma Farmacológica: 18.1.1.0.N20

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión 08 2016 y la información para prescribir versión 08 2016 para el producto de la referencia.

3.1.3.5 ZYTUX™

Expediente : 20118023
 Radicado : 2016152796
 Fecha : 27/10/2016
 Interesado : Altadis Farmaceutica S.A.S.

Composición: Cada mL contiene 10mg de Rituximab

Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión intravenosa

Indicaciones: Linfoma no-Hodgkin (LNH)
 Zytux está indicado en combinación con quimioterapia en el tratamiento de pacientes con linfoma no-Hodgkin folicular estadio III-IV que no hayan sido tratados previamente.

Zytux está indicado para el tratamiento de mantenimiento en pacientes con linfoma folicular que hayan respondido al tratamiento de inducción.

Zytux en monoterapia está indicado en el tratamiento de pacientes con linfoma no-Hodgkin folicular estadio III-IV que son quimiorresistentes o están en su segunda o posterior recidiva tras la quimioterapia.

Zytux está indicado en combinación con quimioterapia CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisolona) en el tratamiento de pacientes con linfoma no-Hodgkin difuso de células B grandes CD20 positivas.

Leucemia linfática crónica (LLC)

Zytux está indicado en combinación con quimioterapia en el tratamiento de pacientes con LLC, que no hayan sido tratados previamente o que estén en recidiva o refractarios a un tratamiento previo. Hay datos limitados sobre la eficacia y el perfil de seguridad en pacientes previamente tratados con anticuerpos monoclonales, incluido Zytux o en pacientes refractarios a un tratamiento previo con Zytux y quimioterapia.

Artritis reumatoide

Zytux, en combinación con metotrexato, está indicado en pacientes adultos para el tratamiento de artritis reumatoide activa grave en pacientes que hayan presentado una respuesta inadecuada o intolerancia a otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME), incluyendo uno o más tratamientos con inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF)

Zytux ha demostrado reducir la tasa de progresión del daño articular medido con rayos-x y mejorar la función física, cuando se administra en combinación con metotrexato.

Granulomatosis con poliangéitis y poliangéitis microscópica Zytux, en combinación con glucocorticoides, está indicado para la inducción de la remisión en pacientes adultos con granulomatosis con poliangéitis (Wegener) (GPA) y con poliangéitis microscópica (PAM), activa y grave.

Contraindicaciones:

Contraindicaciones para el uso en Linfoma no-Hodgkin y Leucemia linfática crónica
Hipersensibilidad al principio activo o a proteínas murinas, o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Infecciones graves y activas.

Pacientes en un estado inmunocomprometido grave

Contraindicaciones para el uso en artritis reumatoide, granulomatosis con poliangéitis y poliangéitis microscópica.

Hipersensibilidad al principio activo o a proteínas murinas, o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Infecciones graves, activas.

Pacientes en un estado inmunocomprometido grave

Insuficiencia cardíaca grave (clase IV de la New York Heart Association) o enfermedades cardíacas graves no controladas

Precauciones y advertencias: Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, debe consignarse (o indicarse) claramente el nombre y el número de lote del medicamento administrado en la historia clínica del paciente.

Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva

Todos los pacientes tratados con MabThera para artritis reumatoide, granulomatosis con poliangéitis y poliangéitis microscópica deben recibir la tarjeta de alerta al paciente con cada perfusión. La tarjeta de alerta contiene importante información de seguridad para el paciente sobre el riesgo potencial de infecciones, incluyendo leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP).

Se han notificado casos muy raros de muerte por LMP tras el uso de MabThera. Los pacientes deben ser monitorizados a intervalos regulares para detectar cualquier nuevo signo o síntoma neurológico así como cualquier empeoramiento que pueda indicar LMP. Si se sospechase que el paciente sufre LMP, debe suspenderse la administración de MabThera hasta que se haya descartado dicha posibilidad. El médico debe evaluar a los pacientes para determinar si los síntomas son indicativos de alteración neurológica, y si es así, si estos síntomas son indicativos de LMP. Se debe considerar si esta clínicamente indicada la consulta con un Neurólogo.

Si existe alguna duda, además de la evaluación, deberá considerarse un estudio de imagen de resonancia magnética preferiblemente con contraste, un análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) para detectar ADN del virus JC y repetir las evaluaciones neurológicas.

El médico debe estar especialmente alerta a los síntomas indicativos de LMP, que el paciente pueda no advertir (p.ej. síntomas cognitivos, neurológicos o psiquiátricos). Se le debe aconsejar al paciente que informe a su pareja o a la persona que le cuida, acerca de su tratamiento, ya que ellos puedan detectar síntomas de los que el paciente no es consciente.

Si el paciente desarrolla LMP, se debe suspender el tratamiento con MabThera permanentemente.

En pacientes inmunodeprimidos con LMP, se ha observado la estabilización o mejora del desenlace clínico tras la reconstitución del sistema inmune. Se desconoce si la detección precoz de LMP y la suspensión del tratamiento con MabThera pueden llevar a una estabilización similar o a una mejoría del desenlace clínico.

Reacciones relacionadas con la perfusión

MabThera está asociado con reacciones relacionadas con la perfusión, que pueden estar relacionadas con la liberación de citoquinas y/o otros mediadores químicos. El síndrome de liberación de citoquinas puede ser clínicamente indistinguible de las reacciones de hipersensibilidad aguda.

Este conjunto de reacciones descritas a continuación incluyen el síndrome de liberación de citoquinas, el síndrome lisis tumoral y reacciones anafilácticas y de hipersensibilidad. No están específicamente relacionadas con la vía de administración de MabThera y se pueden observar con ambas formulaciones.

Se han notificado casos de reacciones relacionadas con la perfusión graves, con resultado de muerte, durante el uso post-comercialización de la formulación de MabThera intravenoso, con un inicio entre los 30 minutos y 2 horas después del comienzo de la primera perfusión de MabThera intravenoso. Se caracterizaron por acontecimientos pulmonares y en algunos casos incluyeron lisis tumoral rápida y características del síndrome de lisis tumoral además de fiebre, escalofríos, rigidez, hipotensión, urticaria, angioedema y otros síntomas.

El síndrome de liberación de citoquinas grave se caracteriza por disnea grave, frecuentemente acompañada de broncoespasmo e hipoxia, además de fiebre, escalofríos, rigidez, urticaria y angioedema. Este síndrome puede estar asociado con algunas características del síndrome de lisis tumoral, tales como hiperuricemia, hiperpotasemia, hipocalcemia, hiperfosfatemia, fallo renal agudo, elevación de la Lactato dehidrogenasa (LDH) y puede estar asociado con fallo respiratorio agudo y muerte. El fallo respiratorio agudo puede estar acompañado de infiltración intersticial o edema pulmonar, visibles a la exploración radiológica torácica. El síndrome se manifiesta frecuentemente dentro de la primera o segunda hora después de iniciar la primera perfusión. Los pacientes con historial de insuficiencia pulmonar o con infiltración tumoral pulmonar, pueden tener un riesgo mayor de mal pronóstico y deben aumentarse las precauciones durante su tratamiento. En aquellos pacientes que desarrollen síndrome de liberación de citoquinas grave se debe interrumpir la perfusión inmediatamente y deben recibir tratamiento sintomático de choque. Dado que a la mejoría inicial de los síntomas clínicos puede seguir una recidiva, se debe monitorizar estrechamente a estos pacientes hasta que el síndrome de lisis tumoral y la infiltración pulmonar se hayan resuelto o hayan sido descartados. Una vez resueltos completamente los signos y síntomas, raramente se repite el síndrome de liberación de citoquinas en tratamientos posteriores.

Artritis reumatoide, granulomatosis con poliangéitis y poliangéitis microscópica
Población con artritis reumatoide Metotrexato (MTX) naïve El uso de MabThera no está recomendado en pacientes que no han sido tratados previamente con MTX ya que no se ha establecido una relación beneficio-riesgo favorable.

Reacciones relacionadas con la perfusión El uso de MabThera se asocia con reacciones relacionadas con la perfusión (RRP) que pueden estar mediadas por la liberación de citoquinas y/o otros mediadores químicos. Siempre antes de cada perfusión de MabThera se debe administrar premedicación consistente en un analgésico/antipirético y un antihistamínico. En artritis reumatoide, también se debe administrar premedicación con glucocorticoides antes de cada perfusión de MabThera para reducir la frecuencia y gravedad de las RRP. Se han notificado durante la comercialización de MabThera RRP graves con resultado de muerte en pacientes con artritis reumatoide. La mayoría de los eventos relacionados con la perfusión notificados en los ensayos clínicos fueron de leves a moderados en cuanto a gravedad, en artritis reumatoide. Los síntomas más frecuentes fueron reacciones alérgicas como cefalea, prurito, irritación de garganta, enrojecimiento, erupciones, urticaria, hipertensión y fiebre. En general, el porcentaje de pacientes que experimenta alguna reacción a la perfusión es más alto después de la primera perfusión que tras la segunda en cualquier ciclo de tratamiento. La incidencia de RRP disminuye con las sucesivas perfusiones. Las reacciones notificadas revirtieron, por lo general, tras disminuir la velocidad de perfusión de MabThera o suspender la perfusión y administrar un antipirético, un antihistamínico y, en ocasiones, oxígeno, una solución salina intravenosa o broncodilatadores, y, en caso de necesidad, glucocorticoides. Los pacientes con afecciones cardíacas pre-existentes o que han tenido una reacción cardiopulmonar adversa previa se deben vigilar estrechamente. Dependiendo de la gravedad de la RRP y de las intervenciones necesarias se suspenderá el tratamiento con MabThera de forma temporal o permanente. En la mayoría de los casos, la perfusión se pudo reanudar al 50 % de la velocidad anterior (p. ej., de 100 mg/h a 50 mg/h), una vez resueltos completamente todos los síntomas.

Deben estar disponibles para su uso inmediato medicamentos para tratar las reacciones de hipersensibilidad, como la adrenalina, los antihistamínicos y los glucocorticoides por si ocurre una reacción alérgica durante la administración de MabThera.

No existen datos sobre la seguridad de MabThera en pacientes con insuficiencia cardíaca moderada (clase III de la NYHA) o enfermedad cardiovascular grave no controlada. En pacientes con isquemia miocárdica preexistente se ha notificado con MabThera su exacerbación sintomática, resultando en angina de pecho, así como fibrilación auricular y flutter. Por lo tanto, si el paciente refiere antecedentes de cardiopatía, y en los que han experimentado previamente reacciones adversas cardiopulmonares, se sopesará el riesgo de complicaciones cardiovasculares derivadas de las reacciones a la perfusión antes de administrar MabThera y se monitorizará rigurosamente a los pacientes durante el tratamiento. Dado que se puede producir hipotensión durante la perfusión de MabThera, se evaluará la necesidad de interrumpir temporalmente cualquier medicación antihipertensiva 12 horas antes de la perfusión de MabThera.

Las RRP en pacientes con granulomatosis con poliangeítis y poliangeítis microscópica fueron similares a las observadas en ensayos clínicos en pacientes con artritis reumatoide.

Trastornos cardíacos

En pacientes tratados con MabThera han ocurrido casos de angina de pecho, arritmias cardíacas, así como aleteo auricular y fibrilación, insuficiencia cardíaca y/o infarto de miocardio. Por tanto, los pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca deben ser estrechamente vigilados.

Infecciones Basado en el mecanismo de acción de MabThera y en el conocimiento de que las células B desempeñan un papel importante en el mantenimiento de la respuesta inmune, los pacientes tratados con MabThera pueden tener un mayor riesgo de infección. Se han producido infecciones graves, incluyendo casos mortales, durante el tratamiento con MabThera. No debe administrarse MabThera a pacientes con una infección activa grave (es decir tuberculosis, sepsis e infecciones oportunistas) ni a aquéllos con inmunodeficiencia grave (p. ej., a los que tengan niveles de CD4 o CD8 muy bajos). Los médicos extremarán la prudencia antes de administrar MabThera a pacientes que refieran antecedentes de infecciones recidivantes o crónicas o con patologías subyacentes que puedan predisponer a infecciones graves p.ej., hipogammaglobulinemia. Se recomienda que los niveles de inmunoglobulina se determinen antes de iniciar el tratamiento con MabThera.

Reacciones adversas:

Experiencia en linfoma no –Hodgking y leucemia linfática crónica

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad global de MabThera en linfoma no-Hodgking y leucemia linfática crónica se basa en los datos de pacientes de ensayos clínicos y de los estudios post comercialización. Estos pacientes fueron tratados con MabThera en monoterapia (como tratamiento de inducción o como tratamiento de mantenimiento tras el tratamiento de inducción) o en combinación con quimioterapia

En pacientes que recibieron MabThera, las reacciones adversas al fármaco (RAFs) observadas con mayor frecuencia fueron las RRP y en la mayoría de los pacientes ocurrieron durante la primera perfusión. La incidencia de los síntomas relacionados con la perfusión disminuyó sustancialmente con las posteriores perfusiones y fue menor del 1 % después de ocho dosis de MabThera.

Durante los ensayos clínicos en pacientes con LNH, aproximadamente el 30-55 % de los pacientes experimentaron reacciones infecciosas (en su mayoría bacterianas y virales) y en los estudios de CLL del 30-50 % de los pacientes

Las reacciones adversas graves al fármaco, notificadas u observadas con mayor frecuencia fueron:

- RRP (incluyendo síndrome de liberación de citoquinas, síndrome de lisis tumoral),
- Infecciones,
- Acontecimientos cardiovasculares, Otras RAFs graves notificadas incluyen reactivación de la hepatitis B y LMP

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Infecciones MabThera indujo la depleción de células B en el 70-80% de los pacientes, pero se asoció con una disminución de las inmunoglobulinas séricas solamente en una minoría de pacientes.

En los ensayos aleatorizados en el brazo de MabThera se notificó una mayor incidencia en las infecciones localizadas de candida así como de Herpes zoster. Se notificaron infecciones graves en aproximadamente el 4% de los pacientes tratados con MabThera en monoterapia. Comparando un tratamiento de mantenimiento con MabThera de hasta dos años de duración con el brazo de observación, se notificaron frecuencias más elevadas de las infecciones globales, incluyendo infecciones de grado 3 ó 4. No se observó toxicidad acumulada en términos de infecciones notificadas durante los dos años del periodo de mantenimiento. Además, en los pacientes tratados con MabThera se han notificado otras infecciones virales graves, ya sean nuevas, reactivaciones o exacerbaciones.

Algunas de las cuales fueron mortales. La mayoría de los pacientes habían recibido MabThera en combinación con quimioterapia o como parte de un transplante de células madre hematopoyéticas. Ejemplos de estas infecciones virales graves son las causadas por los virus de la familia herpes (Citomegalovirus, Virus de la Varicela Zóster y Virus Herpes Simple), virus JC (leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) y el virus de la hepatitis C. Se han notificado en ensayos clínicos casos de muerte por LMP tras progresión de la enfermedad y retratamiento. Se han notificado casos de reactivación de la hepatitis B, la mayoría de los cuales aparecieron en pacientes que recibieron MabThera en combinación con quimioterapia citotóxica. En pacientes con LLC en recidiva o refractaria, la incidencia de infección de hepatitis B (reactivación e infección primaria) grado 3/4 fue 2 % en R-FC frente 0 % FC. Se ha observado una progresión del sarcoma de Kaposi en pacientes expuestos a MabThera con sarcoma de Kaposi preexistente. Estos casos ocurrieron en indicaciones no aprobadas y la mayoría de los pacientes eran VIH positivos.

Reacciones adversas de tipo hematológico En los ensayos clínicos con MabThera en monoterapia administrado durante 4 semanas, las anomalías hematológicas que aparecieron en una minoría de pacientes fueron, en general, leves y reversibles. Se notificaron casos graves de neutropenia (grado 3/4) en un 4,2 %, anemia en un 1,1 % y trombocitopenias en el 1,7 % de los pacientes. Durante el tratamiento de mantenimiento

con MabThera de hasta dos años se notificó una mayor incidencia de casos de leucopenia (grado 3/4, 5 % vs 2 %) y neutropenia grado 3/4, (10 % vs 4 %) comparado con el brazo de observación. La incidencia de trombocitopenia fue baja (<1, grado 3/4 %) y no hubo diferencias entre los brazos del tratamiento. Durante los ciclos de tratamiento de los ensayos con MabThera en combinación con quimioterapia se notificó normalmente con un aumento en las frecuencias de leucopenia (grado 3/4 R-CHOP 88 % vs CHOP 79 %, R-FC 23 % vs FC 12 %) neutropenia (R-CVP 24 % vs CVP 14 %; R-CHOP 97 % vs CHOP 88 %, R-FC 30 % vs FC 19 % en LLC no tratada previamente) y pancitopenia (R-FC 3 % vs FC 1 % en LLC no tratada previamente) en comparación con los ensayos con quimioterapia sola. Sin embargo, esta mayor incidencia de neutropenia en pacientes tratados con MabThera y quimioterapia no se asoció con una mayor incidencia de infecciones e infestaciones en comparación con pacientes tratados sólo con quimioterapia. Estudios en pacientes con LLC no tratados previamente que están en recaída o refractarios, han mostrado que hasta en el 25% de los pacientes tratados con R-FC la neutropenia se prolongó (definida como que el recuento de neutrófilos permanece por debajo de $1 \times 10^9/l$ entre los días 24 y 42 después de la última dosis) o fue de aparición tardía (definida como recuento de neutrófilos por debajo de $1 \times 10^9/l$ tras los 42 días después de la última dosis en pacientes que no tuvieron neutropenia prolongada o que se recuperaron antes del día 42) tras el tratamiento en el grupo de MabThera y FC. No se notificaron diferencias para la incidencia de anemia. Se notificaron algunos casos de neutropenia tardía ocurridas tras más de 4 semanas después de la última perfusión de MabThera. En los ensayos de LLC en primera línea en el estadio C de la clasificación de Binet los pacientes en el brazo de R-FC experimentaron mayor número de reacciones adversas frente al brazo de FC (R-FC 83 % vs FC 71 %). En el estudio de LLC en recidiva o refractaria, fue notificada trombocitopenia grado 3/4 en el 11 % de los pacientes en el grupo R-FC comparado con el 9 % de los pacientes en el grupo FC.

En ensayos de MabThera en pacientes con macroglobulinemia de Waldenstrom se han observado aumentos transitorios de los niveles séricos de IgM tras el inicio del tratamiento que pueden estar asociados con hiperviscosidad y síntomas relacionados. El aumento transitorio de IgM generalmente descendió hasta al menos el nivel basal en un periodo de 4 meses

Reacciones adversas cardiovasculares Durante los ensayos clínicos con MabThera en monoterapia se notificaron reacciones cardiovasculares en el 18,8 % de los pacientes, siendo hipotensión e hipertensión las reacciones más frecuentemente notificadas. Se notificaron casos de arritmia de grado 3 ó 4 (incluyendo taquicardia ventricular y supraventricular) y de angina de pecho durante la perfusión. Durante el tratamiento de mantenimiento, la incidencia de los trastornos cardiacos de grado 3/4 fue comparable entre los pacientes tratados con MabThera y el brazo de observación. Los acontecimientos cardiacos se notificaron como reacciones adversas graves (fibrilación auricular, infarto de miocardio, fallo del ventrículo izquierdo, isquemia miocárdica) en el 3 % de los pacientes tratados con MabThera en comparación con <1 % de los pacientes

del brazo de observación. En los ensayos que evalúan MabThera en combinación con quimioterapia, la incidencia de arritmias cardíacas de grado 3 y 4, fundamentalmente arritmia supraventricular como taquicardia y flutter/fibrilación auricular, fue mayor en el grupo de R-CHOP (14 pacientes, 6,9 %) comparado con el grupo de CHOP (3 pacientes, 1,5 %). Todas estas arritmias estuvieron relacionadas con la perfusión de MabThera o asociadas a condiciones propensas como fiebre, infección, infarto agudo de miocardio o enfermedad pre-existente respiratoria y cardiovascular. No se observaron diferencias entre los grupos de R-CHOP y CHOP en la incidencia de otras reacciones cardíacas de grado 3 y 4 incluido insuficiencia cardíaca, trastorno miocárdico y trastorno de las arterias coronarias. En la leucemia linfática crónica, la incidencia global de los trastornos cardíacos de grado 3 o 4 fue menor tanto en los estudios en primera línea de tratamiento (4 % R-FC vs 3 % FC) como para los estudios en recidiva o refractarios (4 % R-FC vs 4 % FC)

Sistema respiratorio Se han notificado casos de enfermedad pulmonar intersticial con resultado de muerte.

Trastornos Neurológicos Durante el periodo de tratamiento (fase de tratamiento de inducción que consta de R-CHOP para un máximo de 8 ciclos) cuatro pacientes (2 %) tratados con R-CHOP, todos con factores de riesgo cardiovascular, sufrieron accidentes cerebrovasculares tromboembólicos durante el primer ciclo de tratamiento. No hubo diferencias en la incidencia de otros trastornos tromboembólicos entre los grupos de tratamiento. En contraste, tres pacientes (1,5 %) tuvieron acontecimientos cerebrovasculares en el grupo de CHOP, todos ellos ocurridos durante el periodo de seguimiento. En la leucemia linfática crónica, la incidencia global de los trastornos del sistema nervioso de grado 3 o 4 fue menor, tanto en estudios en primera línea de tratamiento (4 % R-FC vs 4 % FC) como en estudios en recidiva o refractarios (3 % R-FC, 3 % FC)

Han sido notificados casos de síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES) /Síndrome Leucoencefalopatía posterior reversible (RPLS). Los signos y síntomas incluyen alteraciones en la visión, dolor de cabeza, convulsiones y alteración del estado mental con o sin hipertensión asociada. El diagnóstico de PRES/RPLS debe confirmarse mediante técnicas de imagen cerebral. En los casos notificados se han reconocido factores de riesgo para PRES/RPLS, incluyendo enfermedad subyacente, hipertensión, terapia inmunosupresora y/o quimioterapia.

Trastornos Gastrointestinales En pacientes tratados con MabThera para el linfoma no-Hodgkin, se han observado casos de perforación gastrointestinal, que en algunos casos causaron la muerte. En la mayoría de estos casos se administró MabThera en combinación con quimioterapia.

Niveles de IgG En los ensayos clínicos que evaluaban el tratamiento de mantenimiento con MabThera en pacientes con linfoma folicular en recaída o refractario, después del

tratamiento de inducción, la mediana de los niveles de IgG estaba por debajo del límite inferior de la normalidad (LLN) ($< 7\text{g/L}$) en ambos grupos, tanto en el de observación como en el de MabThera. En el grupo de observación, la mediana del nivel de IgG aumentó posteriormente por encima de LLN, pero se mantuvo constante en el grupo de MabThera. La proporción de pacientes con niveles IgG por debajo de LLN fue aproximadamente del 60 % en el grupo de MabThera durante los 2 años de tratamiento, mientras que en el grupo de observación descendió (36 % después de 2 años).

En pacientes pediátricos tratados con MabThera se han observado un número pequeño de casos, espontáneos y en la bibliografía, de hipogammaglobulinemia, en algunos casos grave y que requiere terapia prolongada de reemplazo de inmunoglobulinas. No se conocen las consecuencias de la depleción prolongada de células B en pacientes pediátricos.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Se han notificado muy raramente casos de Necrosis Epidérmica Tóxica (síndrome de Lyell) y síndrome de Stevens-Johnson, alguno con desenlace mortal.

Subpoblaciones de pacientes-MabThera en monoterapia Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años): La incidencia de RAFs de todos los grados y las RAFs grado 3/4 fueron similares en pacientes de edad avanzada en comparación con pacientes más jóvenes (< 65 años).

Enfermedad voluminosa o Bulky Existe una mayor incidencia en las RAFs de grado 3/4 en pacientes con enfermedad Bulky que en pacientes sin enfermedad de Bulky (25,6 % vs 15,4 %). La incidencia de RAFs de cualquier grado fue similar en estos dos grupos.

Retratamiento El porcentaje de pacientes que notificaron RAFs, en el retratamiento con ciclos posteriores de MabThera fue similar al porcentaje de pacientes que notificaron RAFs de cualquier grado y RAFs de grado 3/4 para el tratamiento inicial Subpoblación de pacientes – MabThera como terapia de combinación Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) En los pacientes con LLC no tratados previamente o en recidiva o refractarios, la incidencia de eventos adversos sanguíneos y linfáticos de grado 3/4 fue más elevada en pacientes de edad avanzada comparados con pacientes más jóvenes (< 65 años).

Experiencia en artritis reumatoide

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad global de MabThera en artritis reumatoide se basa en los datos de pacientes de ensayos clínicos y de los estudios post comercialización

El perfil de seguridad de MabThera en pacientes con artritis reumatoide (AR) grave se resume en las siguientes secciones. En los ensayos clínicos más de 3100 pacientes recibieron al menos un ciclo de tratamiento, con un periodo de seguimiento de 6 meses hasta más de 5 años; aproximadamente 2400 pacientes recibieron dos o más ciclos de

tratamiento de los que más de 1000 recibieron 5 o más ciclos. La información de seguridad recogida durante la experiencia postcomercialización refleja el perfil esperado de reacciones adversas de los ensayos clínicos de MabThera

Los pacientes recibieron 2 dosis de 1000 mg de MabThera, separadas por un intervalo de 2 semanas, además de metotrexato (10-25 mg/semana). Las perfusiones de MabThera se administraron después de la perfusión intravenosa de 100 mg de metilprednisolona; los pacientes recibieron también tratamiento con prednisona oral durante 15 días.

Tabla de reacciones adversas Las reacciones adversas están enumeradas en la Tabla 2. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($> 1/1000$ a $\leq 1/100$), y muy raras ($\leq 1/10.000$). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

La reacción adversa más frecuente y que se consideraron atribuibles a la administración de MabThera consistieron en RRP. El total de las incidencias de RRP en los ensayos clínicos fue del 23% en la primera perfusión y disminuyó en las sucesivas perfusiones. Las RRP graves fueron poco frecuentes (0,5% de los pacientes) y en su mayoría en el ciclo inicial. Además de las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos, se ha notificado, durante la comercialización de MabThera, leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) y reacciones tipo enfermedad del

Interacciones: En pacientes con LLC la administración concomitante de MabThera y fludarabina o ciclofosfamida, no parece tener efectos sobre la farmacocinética de éstos. Además, no hay un efecto aparente de la fludarabina y ciclofosfamida sobre la farmacocinética del MabThera.

La coadministración con metotrexato no modifica la farmacocinética de MabThera en los pacientes con artritis reumatoide.

Los pacientes con títulos de anticuerpos humanos anti-murinos o anti-quiméricos (HAMA/HACA) pueden sufrir reacciones alérgicas o de hipersensibilidad al ser tratados con otros anticuerpos monoclonales terapéuticos o de diagnóstico.

En pacientes con artritis reumatoide, 283 pacientes recibieron un tratamiento secuencial con un FAME biológico después de MabThera. Durante el tratamiento con MabThera, la incidencia de infecciones clínicamente relevantes en estos pacientes fue de 6,01 por cien pacientes año, comparado con 4,97 por cien pacientes año tras el tratamiento con el FAME biológico

Vía de administración: Perfusión intravenosa

Dosificación y Grupo Etario: MabThera se debe administrar bajo la estrecha supervisión de un profesional sanitario con experiencia, y en un entorno que disponga de forma inmediata de un equipo completo de reanimación.

Siempre se debe administrar premedicación consistente en un antipirético y un antihistamínico, por ejemplo paracetamol y difenhidramina, antes de cada administración de MabThera.

En pacientes con Linfoma no-Hodgkin y leucemia linfática crónica se debe considerar la premedicación con glucocorticoides si MabThera no se va a administrar en combinación con quimioterapia que incluya glucocorticoides.

En pacientes con artritis reumatoide se debe administrar premedicación con 100 mg de metilprednisolona intravenosa 30 minutos antes de la perfusión de MabThera para reducir la incidencia y la gravedad de las reacciones relacionadas con la perfusión (RRP).

En pacientes con granulomatosis con poliangeítis (Wegener) o con poliangeítis microscópica antes de la primera perfusión de MabThera, se recomienda administrar metilprednisolona por vía intravenosa de 1 a 3 días, a una dosis de 1000 mg al día (la última dosis de metilprednisolona se puede administrar el mismo día que la primera perfusión de MabThera). Esto se debe continuar con prednisona por vía oral a una dosis de 1 mg/kg/día (sin exceder los 80 mg/día, y reducir la dosis tan rápido como sea posible, basándose en la necesidad clínica) durante y después del tratamiento con MabThera.

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 la solicitud del Registro Sanitario para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 2016152796
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 2016152796

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos considera que el interesado debe allegar la información correspondiente a su producto ya que parte de la información presentada corresponde a otro producto con un principio activo diferente y por tanto no permite hacer la evaluación farmacológica integral del mismo.

3.1.3.6. FRAXIPARINE® 0.2 mL
FRAXIPARINE® 0.3 mL

FRAXIPARINE® 0.4 mL
FRAXIPARINE® 0.6 mL
FRAXIPARINE® 0.8 mL

Expediente : 53314
Radicado : 2016131005
Fecha : 16/09/2016
Interesado : Aspen Colombiana S.A.S.

Composición:

Cada 100 mL contiene 1900 UI de nadroparina cálcica
Cada 100 mL contiene 2850 UI de nadroparina cálcica
Cada 100 mL contiene 3800 UI de nadroparina cálcica
Cada 100 mL contiene 5700 UI de nadroparina cálcica
Cada 100 mL contiene 7600 UI de nadroparina cálcica

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones: Profilaxia de trastornos tromboembólicos; por ejemplo: Los asociados con intervención quirúrgica general u ortopédica, pacientes bajo tratamiento médico confinados a cama y con riesgo incrementado de tromboembolismo venoso. Aquellos en pacientes de alto riesgo (insuficiencia respiratoria y/o infección respiratoria y/o insuficiencia cardíaca), inmovilizados debido a enfermedad aguda, u hospitalizados en unidad de cuidados intensivos. Tratamiento de trastornos tromboembólicos. Prevención de coagulación durante hemodiálisis. Tratamiento de angina de pecho inestable e infarto del miocardio sin ondas Q.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al producto. Antecedentes de trombocitopenia bajo tratamiento con el producto y otra heparina. Manifestaciones o tendencias hemorrágicas vinculadas a trastornos de la hemostasia. Lesiones orgánicas susceptibles de sangrar. Endocarditis infecciosa aguda.

Precauciones y advertencias:

Trombocitopenia inducida por heparinas.

Debido a la posibilidad de trombocitopenia inducida por heparina, debe realizarse conteo de plaquetas durante todo el curso de tratamiento con nadroparina.

Se han reportado ocasionalmente casos raros de trombocitopenia ocasionalmente severa, la cual podría asociarse con trombosis arterial o venosa. Dicho diagnóstico debe considerarse en las siguientes situaciones:

- trombocitopenia
- cualquier reducción significativa del nivel de plaquetas (30 a 50% comparada al valor basal)
- empeoramiento de trombosis inicial mientras esté bajo terapia
- trombosis ocurrida durante el tratamiento
- Coagulación intravascular diseminada.

En este caso, debe discontinuarse el tratamiento con nadroparina.

Estos efectos probablemente sean de naturaleza inmuno-alérgica, y en el caso de ser el primer tratamiento, se reportan principalmente entre el quinto y el vigésimo primer día de terapia, pero pueden ocurrir en etapa más temprana si hay historia de trombocitopenia inducida por heparina.

En caso de historia de trombocitopenia ocurrida con heparina (con heparina de peso molecular bajo o estándar), el tratamiento con nadroparina puede considerarse en caso necesario. En este tipo de casos, será preciso realizar monitoreo clínico cuidadoso y valoración de conteo de plaquetas por lo menos una vez al día. Si ocurre trombocitopenia, el tratamiento debe discontinuarse de inmediato.

Cuando ocurra trombocitopenia con heparina (ya sea heparina estándar o de bajo peso molecular), debe considerarse la posibilidad de sustitución con diferente tipo de antitrombótico. Si no se dispone del mismo, entonces podrá considerarse la sustitución por otra heparina de bajo peso molecular, si es necesaria la administración de heparina. En estos casos se realizará monitoreo de conteo de plaquetas por lo menos una vez al día y se discontinuará el tratamiento tan pronto sea posible, pues se han descrito casos de trombocitopenia inicial que continúa tras la sustitución.

Las pruebas de agregación plaquetaria in vitro son tan sólo de valor limitado en el diagnóstico de trombocitopenia inducida por heparina.

Debe tenerse cautela al administrar nadroparina en las siguientes situaciones, ya que podrían asociarse con aumento del riesgo de hemorragia:

Insuficiencia hepática

- hipertensión arterial severa
- historia de úlcera péptica u otra lesión orgánica con probabilidad de hemorragia
- trastorno vascular de la corio-retina
- durante periodo postoperatorio tras intervención quirúrgica cerebral de la médula espinal u ocular.

Afección Renal

Es de consenso general que la nadroparina es excretada principalmente por los riñones, lo cual produce un aumento en la exposición a la nadroparina en pacientes con afección

renal. Los pacientes con insuficiencia renal se encuentran en mayor riesgo de presentar hemorragias, por lo cual deberán ser tratados con precaución.

Para poder decidir si es adecuado reducir la dosificación en pacientes con una depuración de creatinina de 30 a 50 ml/min, se deberá contemplar la evaluación del médico del riesgo individual de que el paciente presente hemorragias, frente al riesgo de que presente tromboembolia.

Adultos mayores

Se recomienda evaluar el funcionamiento renal antes de iniciar el tratamiento.

Hiperpotasemia

La heparina puede suprimir la secreción suprarrenal de aldosterona conduciendo a hiperpotasemia, en particular en pacientes con aumento de potasio en plasma, o con riesgo de aumento de niveles plasmáticos de potasio como pacientes con diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, acidosis metabólica preexistente y a quienes toman fármacos que puedan provocar hiperpotasemia (p. ej., enzima convertidora de angiotensina inhibidores (ACE), fármacos antiinflamatorios no esteroides (AINES). Aparentemente, el riesgo de hiperpotasemia aumenta con la duración de la terapia, pero suele ser reversible.

En los pacientes en riesgo se monitoreará el potasio en plasma.

Anestesia espinal/epidural/punción espinal lumbar y fármacos concomitantes

El riesgo de hematomas espinales/epidurales se incrementa cuando hay catéter epidural fijo o por el uso concomitante de otros fármacos que afectan la hemostasia como AINES, inhibidores de plaquetas u otros anticoagulantes. Aparentemente, este riesgo también se incrementa en caso de punción epidural o espinal traumática o repetida.

Por lo tanto, debe decidirse la prescripción concomitante de bloqueo neuroaxial y de una terapia anticoagulante tras evaluación cuidadosa de la proporción de beneficio/riesgo individual en los siguientes casos:

- En pacientes que ya reciban tratamiento con anticoagulantes, se evaluará cuidadosamente los beneficios de bloqueo neuroaxial contra los riesgos.
- En pacientes que se planea someter a intervención quirúrgica programada con bloqueo neuroaxial, se evaluarán cuidadosamente los beneficios de la terapia con anticoagulante contra los riesgos.

En el caso de pacientes con punción espinal lumbar, anestesia espinal o anestesia epidural, deben transcurrir por lo menos 12 horas entre la inyección de nadroparina a dosis profilácticas, o 24 horas a dosis terapéuticas y la inserción o eliminación del catéter

o aguja espinal/epidural. En pacientes con insuficiencia renal, se podrían contemplar intervalos mayores.

Se monitoreará con frecuencia a los pacientes para signos y síntomas de afección neurológica. Si se observa compromiso neurológico, será necesario tratamiento de urgencia.

Salicilatos, antiinflamatorios no esteroideos y fármacos anti-plaquetarios

En la profilaxia o tratamiento de trastornos de tromboembolia venosa, y en la prevención de coagulación durante hemodiálisis, no se recomienda el uso concomitante de aspirina, otros salicilatos, NSAIDs y agentes antiplaquetarios, ya que podrían aumentar el riesgo de hemorragia. Cuando no se puede evitar ese tipo de combinación se realizará monitoreo clínico y biológico cuidadoso.

En estudios clínicos para tratar angina de pecho inestable e infarto del miocardio sin ondas Q, nadroparina se administró combinada con hasta 325 mg de aspirina al día.

Necrosis cutánea

En muy raras ocasiones, se han reportado casos de necrosis cutánea. Es precedida por púrpura o manchas eritematosas infiltradas o dolorosas, con o sin signos generales. En esos casos, se deberá suspender inmediatamente el tratamiento.

Alergia al Látex

El capuchón de la aguja de la jeringa prellenada podría ser de hule látex seco que tiene potencial para causar reacciones alérgicas severas en individuos sensibles al látex.

Reacciones adversas:

A continuación se incluyen las reacciones adversas por clase de sistema de órgano y frecuencia.

La siguiente convención se empleó para clasificar las reacciones adversas en términos de frecuencia: Muy comunes $\geq 1/10$, comunes $\geq 1/100$ a $< 1/10$, no comunes $\geq 1/1000$ a $< 1/100$, raras $\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$, muy raras $< 1/10.000$.

Trastornos sanguíneos y del sistema linfático

Muy comunes: Manifestaciones hemorrágicas en varios sitios, más frecuente en pacientes con otros factores de riesgo.

Raros: Trombocitopenia, (incluyendo trombocitopenia inducida por heparinas, trombocitosis.

Muy raros: Eosinofilia, reversible tras discontinuación de tratamiento.

Trastornos del sistema inmune

Muy raros: Reacciones de hipersensibilidad (incluyendo angioedema y reacciones cutáneas), reacción anafilactoide.

Trastornos del metabolismo y la nutrición

Muy raros: Hiperpotasemia reversible relacionada con supresión de aldosterona inducida por heparina, en especial en pacientes en riesgo.

Trastornos mamarios y del sistema reproductivo

Muy raros: Priapismo.

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo

Raros: Exantema, urticaria, eritema, prurito

Investigaciones

Comunes: Aumento de transaminasas, usualmente de forma transitoria.

Trastornos generales y en el sitio de administración

Muy comunes: Hematoma en el sitio de la inyección.

En algunos casos, puede observarse surgimiento de nódulos firmes que no indican enquistamiento de heparina. Dichos nódulos suelen desaparecer en pocos días.

Comunes: Reacción en el sitio de inyección.

Raros: Calcificación en el sitio de inyección.

La calcificación es más frecuente en pacientes que exhiben un producto anormal de fosfato de calcio, como en algunos casos de insuficiencia renal crónica.

Muy raros: Necrosis en el sitio de inyección

Interacciones:

Nadroparina debe administrarse con cautela en pacientes que reciban agentes anticoagulantes orales (gluco-) corticosteroides sistémicos y dextranos. Cuando se inicia terapia con anticoagulante oral en pacientes que reciban nadroparina, se continuará el tratamiento con nadroparina hasta que se establezca la Proporción de Normalización Internacional (INR, por su sigla en inglés) en el valor meta.

Vía de administración: Subcutánea/ Intravascular en hemodiálisis

Dosificación y Grupo Etario:

Dosificación y Administración

Debe prestarse particular atención a las instrucciones específicas de dosificación de productos patentados como Heparina de Bajo Peso Molecular, ya que se emplean distintas unidades de medición (unidades o mg) para expresar la dosificación. Por lo tanto, nadroparina no debe emplearse de manera intercambiable con otras heparinas de

Peso del cuerpo (kg)	12 horas antes y después de la intervención quirúrgica y posteriormente una vez al día hasta el tercer día postoperatorio		Desde el cuarto día del postoperatorio en adelante	
	Volumen inyectado (ml)	UI de anti-Xa	Volumen inyectado (ml)	UI de anti-Xa
<50	0.2	1,900	0.3	2,850
50-69	0.3	2,850	0.4	3,800
≥70	0.4	3,800	0.6	5,700

- pacientes de alto riesgo (insuficiencia respiratoria y/o infección respiratoria y/o insuficiencia cardíaca), inmovilizados debido a enfermedad aguda, u hospitalizados en una unidad de cuidados intensivos.

Fraxiparine se administra por vía subcutánea una vez al día. La dosis debe ajustarse según el peso del cuerpo y de acuerdo con la siguiente tabla. El tratamiento se continuará durante todo el periodo de riesgo de tromboembolia.

Peso del cuerpo (kg)	Una vez al día	
	Volumen inyectado (ml)	UI de anti-Xa
≤70	0.4	3,800
>70	0.6	5,700

En adultos mayores, puede ser apropiado una reducción de dosis a 0,3 ml (2.850 UI anti Xa)

Tratamiento de trastornos tromboembólicos

En el tratamiento de trastornos tromboembólicos, la terapia con anticoagulantes orales debe iniciarse tan pronto sea posible, a menos que esté contraindicada. El tratamiento con Fraxiparine no debe detenerse antes de que se alcance la Proporción Internacional Normalizada (INR, por su sigla en inglés).

Fraxiparine [Solución inyectable de nadroparina cálcica (9,500 unidades internacionales de anti-Xa/ml)]

Se recomienda administrar Fraxiparine por vía subcutánea dos veces al día (cada 12 horas) por un periodo usual de 10 días. Posteriormente, la dosis deberá ajustarse según el peso del cuerpo de acuerdo con la siguiente tabla, la cual se basa en una dosis meta de 86 UI de anti-Xa por kg de peso del cuerpo.

Peso del cuerpo (kg)	<u>Dos veces al día por el periodo usual de 10 días</u>	
	Volumen inyectado (ml)	UI de anti-Xa
<50	0.4	3,800
50-59	0.5	4,750
60-69	0.6	5,700
70-79	0.7	6,650
80-89	0.8	7,600
≥90	0.9	8,550

Fraxiparine Forte Y Fraxodi [Solución inyectable de nadroparina cálcica de doble concentración (19,000 unidades internacionales de anti-Xa/ml)]

Se recomienda que la nadroparina sea por vía subcutánea una vez al día durante el periodo usual de 10 días. La dosis se ajustará según el peso del paciente y de acuerdo con la siguiente tabla, la cual se basa en 171 UI de anti-Xa por kg del peso del cuerpo

Peso del cuerpo (kg)	<u>Una vez al día por el periodo usual de 10 días</u>	
	Volumen inyectado (ml)	UI de anti-Xa
<50	0.4	7,600
50-59	0.5	9,500
60-69	0.6	11,400
70-79	0.7	13,300
80-89	0.8	15,200
≥90	0.9	17,100

Prevención de coagulación durante la hemodiálisis

Fraxiparine [Solución inyectable de nadroparina cálcica (9,500 unidades internacionales de anti-Xa/ml)]

Para prevenir la coagulación en el curso de la hemodiálisis, la dosis de Fraxiparine debe optimizarse para cada paciente individual, tomando en cuenta también las condiciones técnicas de la diálisis.

La nadroparina es administrada como una dosis única en la línea arterial al iniciarse cada sesión. En pacientes sin aumento de riesgo de hemorragia, se sugieren las siguientes dosis iniciales según el peso del cuerpo, las cuales suelen bastar para una sesión de cuatro horas:

Peso del cuerpo (kg)	<u>Inyección a la línea arterial al iniciarse la diálisis</u>	
	Volumen inyectado (ml)	UI de anti-Xa
<50	0.3	2,850
50-69	0.4	3,800
≥70	0.6	5,700

Las dosis deben reducirse a la mitad en pacientes con riesgo aumentado de hemorragia.

Puede administrarse una dosis adicional más pequeña en el curso de la diálisis en sesiones que duren más de cuatro horas. La dosis en sesiones subsecuentes de diálisis deberá ajustarse según se requiera de acuerdo con el efecto observado.

Los pacientes deben ser monitoreados cuidadosamente durante cada sesión de diálisis buscando signos de sangrado o trombos en el circuito de diálisis.

Tratamiento de angina inestable e infarto del miocardio con onda NO-O.

Solución de nadroparina cálcica para inyección (9,500 unidades internacionales de anti-Xa/ml)

Se recomienda que la nadroparina sea administrada de forma subcutánea dos veces al día (cada 12 horas). La duración usual del tratamiento es de seis días. En los estudios clínicos en pacientes con angina inestable e infarto del miocardio con onda no-Q, la nadroparina fue administrada en combinación con hasta 325 mg de aspirina al día.

La dosis inicial es administrada como un bolo de inyección intravenosa (I.V) y subsecuentemente, por dosis en inyecciones subcutáneas. La dosis debe ser ajustada para peso corporal de acuerdo a la tabla debajo, la cual es basada para una dosis meta de 86 UI anti-Xa por kg de peso corporal.

Peso del cuerpo (kg)	Inyección intravenosa rápida inicial	Inyección subcutánea (cada 12 horas)	UI de anti-Xa
<50	0.4 ml	0.4 ml	3,800
50-59	0.5 ml	0.5 ml	4,750
60-69	0.6 ml	0.6 ml	5,700
70-79	0.7 ml	0.7 ml	6,650
80-89	0.8 ml	0.8 ml	7,600
90-99	0.9 ml	0.9 ml	8,550
≥ 100	1.0 ml	1.0 ml	9,500

- Población pediátrica

Nadroparina no se recomienda en niños y adolescentes, ya que se cuenta con datos insuficientes de seguridad y eficacia para establecer la dosificación en pacientes de menos de 18 años.

- Adultos mayores

No se requiere ajuste de dosis en ancianos, a menos que el funcionamiento renal se encuentre alterado. Se recomienda valorar el funcionamiento renal antes de iniciar el tratamiento.

Profilaxis de desórdenes tromboembólicos en pacientes de alto riesgo médico (falla respiratoria y/o infección respiratoria y/o falla cardíaca), inmovilizados debido a enfermedades agudas u hospitalizadas en una unidad de cuidado intensivo.

En pacientes ancianos, una reducción de la dosis a 0,3 ml (2,859 UI anti-Xa) puede ser apropiada.

- Pacientes con afecciones renales

Profilaxia de trastornos tromboembólicos

No se requiere reducción de la dosis en pacientes con afección renal leve (depuración de creatinina mayor o igual a 50 ml/min)

La afección renal moderada y severa se encuentra asociada con un aumento en la exposición a la nadroparina. Estos pacientes se encuentran en mayor riesgo de presentar tromboembolia y hemorragias.

Si el médico prescriptor considera adecuado reducir la dosificación, tomando en consideración los factores individuales de riesgo de tromboembolia y hemorragia en pacientes con afección renal moderada (depuración de creatinina mayor o igual a 30 ml/min, e inferior a 50 ml/min), la dosis deberá reducirse en 25 a 33%.

La dosis debe reducirse en 25 a 33% en pacientes con afección renal severa (depuración de creatinina inferior a 30 ml/min).

Tratamiento de trastornos tromboembólicos, angina de pecho inestable e infarto del miocardio sin ondas-Q

No se requiere reducir la dosificación en pacientes con afección renal leve (depuración de creatinina mayor o igual a 50 ml/min).

La afección renal moderada y severa se encuentra asociada con un aumento en la exposición a la nadroparina. Estos pacientes se encuentran en mayor riesgo de presentar tromboembolia y hemorragias.

En pacientes con afecciones renales de leves a moderadas que reciban nadroparina para tratamiento de dichas afecciones, la dosis debe reducirse en 25%. Si el médico prescriptor considera adecuado reducir la dosificación, tomando en consideración los factores individuales de riesgo de tromboembolia y hemorragia en pacientes con afección renal moderada (depuración de creatinina mayor o igual a 30 ml/min, e inferior a 50 ml/min), la dosis deberá reducirse en 25 a 33%.

Nadroparina está contraindicada en pacientes con afecciones renales severas y depuración de creatinina menor a 30 ml/min.

- Pacientes con afección hepática

No se han realizado estudios en pacientes con afección hepática.

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 versión GDS08/IP106
- Información para prescribir versión GDS08/IP106

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 de los productos, con la siguiente información:

Composición:

Cada 100 mL contiene 1900 UI de nadroparina cálcica
 Cada 100 mL contiene 2850 UI de nadroparina cálcica
 Cada 100 mL contiene 3800 UI de nadroparina cálcica
 Cada 100 mL contiene 5700 UI de nadroparina cálcica
 Cada 100 mL contiene 7600 UI de nadroparina cálcica

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones: Profilaxia de trastornos tromboembólicos; por ejemplo: Los asociados con intervención quirúrgica general u ortopédica, pacientes bajo tratamiento médico confinados a cama y con riesgo incrementado de tromboembolismo venoso. Aquellos en pacientes de alto riesgo (insuficiencia respiratoria y/o infección respiratoria y/o insuficiencia cardíaca), inmovilizados debido a enfermedad aguda, u hospitalizados en unidad de cuidados intensivos. Tratamiento de trastornos tromboembólicos. Prevención de coagulación durante hemodiálisis. Tratamiento de angina de pecho inestable e infarto del miocardio sin ondas Q.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al producto. Antecedentes de trombocitopenia bajo tratamiento con el producto y otra heparina. Manifestaciones o tendencias hemorrágicas vinculadas a trastornos de la hemostasia. Lesiones orgánicas susceptibles de sangrar. Endocarditis infecciosa aguda.

Precauciones y advertencias:

Trombocitopenia inducida por heparinas.

Debido a la posibilidad de trombocitopenia inducida por heparina, debe realizarse conteo de plaquetas durante todo el curso de tratamiento con nadroparina.

Se han reportado ocasionalmente casos raros de trombocitopenia ocasionalmente severa, la cual podría asociarse con trombosis arterial o venosa. Dicho diagnóstico debe considerarse en las siguientes situaciones:

- trombocitopenia
- cualquier reducción significativa del nivel de plaquetas (30 a 50% comparada al valor basal)
- empeoramiento de trombosis inicial mientras esté bajo terapia
- trombosis ocurrida durante el tratamiento
- Coagulación intravascular diseminada.

En este caso, debe discontinuarse el tratamiento con nadroparina.

Estos efectos probablemente sean de naturaleza inmuno-alérgica, y en el caso de ser el primer tratamiento, se reportan principalmente entre el quinto y el vigésimo primer día de terapia, pero pueden ocurrir en etapa más temprana si hay historia de trombocitopenia inducida por heparina.

En caso de historia de trombocitopenia ocurrida con heparina (con heparina de peso molecular bajo o estándar), el tratamiento con nadroparina puede considerarse en caso necesario. En este tipo de casos, será preciso realizar monitoreo clínico cuidadoso y valoración de conteo de plaquetas por lo menos una vez al día. Si ocurre trombocitopenia, el tratamiento debe discontinuarse de inmediato.

Cuando ocurra trombocitopenia con heparina (ya sea heparina estándar o de bajo peso molecular), debe considerarse la posibilidad de sustitución con diferente tipo de antitrombótico. Si no se dispone del mismo, entonces podrá considerarse la sustitución por otra heparina de bajo peso molecular, si es necesaria la administración de heparina. En estos casos se realizará monitoreo de conteo de plaquetas por lo menos una vez al día y se discontinuará el tratamiento tan pronto sea posible, pues se han descrito casos de trombocitopenia inicial que continúa tras la sustitución.

Las pruebas de agregación plaquetaria in vitro son tan sólo de valor limitado en el diagnóstico de trombocitopenia inducida por heparina.

Debe tenerse cautela al administrar nadroparina en las siguientes situaciones, ya que podrían asociarse con aumento del riesgo de hemorragia:

Insuficiencia hepática

- hipertensión arterial severa
- historia de úlcera péptica u otra lesión orgánica con probabilidad de hemorragia
- trastorno vascular de la corio-retina
- durante periodo postoperatorio tras intervención quirúrgica cerebral de la médula espinal u ocular.

Afección Renal

Es de consenso general que la nadroparina es excretada principalmente por los riñones, lo cual produce un aumento en la exposición a la nadroparina en pacientes con afección renal. Los pacientes con insuficiencia renal se encuentran en mayor riesgo de presentar hemorragias, por lo cual deberán ser tratados con precaución.

Para poder decidir si es adecuado reducir la dosificación en pacientes con una depuración de creatinina de 30 a 50 ml/min, se deberá contemplar la evaluación del médico del riesgo individual de que el paciente presente hemorragias, frente al riesgo de que presente tromboembolia.

Adultos mayores

Se recomienda evaluar el funcionamiento renal antes de iniciar el tratamiento.

Hiperpotasemia

La heparina puede suprimir la secreción suprarrenal de aldosterona conduciendo a hiperpotasemia, en particular en pacientes con aumento de potasio en plasma, o con riesgo de aumento de niveles plasmáticos de potasio como pacientes con diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, acidosis metabólica preexistente y a quienes toman fármacos que puedan provocar hiperpotasemia (p. ej., enzima convertidora de angiotensina inhibidores (ACE), fármacos antiinflamatorios no esteroides (AINES).

Aparentemente, el riesgo de hiperpotasemia aumenta con la duración de la terapia, pero suele ser reversible.

En los pacientes en riesgo se monitoreará el potasio en plasma.

Anestesia espinal/epidural/punción espinal lumbar y fármacos concomitantes

El riesgo de hematomas espinales/epidurales se incrementa cuando hay catéter epidural fijo o por el uso concomitante de otros fármacos que afectan la hemostasia como AINES, inhibidores de plaquetas u otros anticoagulantes. Aparentemente, este riesgo también se incrementa en caso de punción epidural o espinal traumática o repetida.

Por lo tanto, debe decidirse la prescripción concomitante de bloqueo neuroaxial y de una terapia anticoagulante tras evaluación cuidadosa de la proporción de beneficio/riesgo individual en los siguientes casos:

- En pacientes que ya reciban tratamiento con anticoagulantes, se evaluará cuidadosamente los beneficios de bloqueo neuroaxial contra los riesgos.
- En pacientes que se planea someter a intervención quirúrgica programada con bloqueo neuroaxial, se evaluarán cuidadosamente los beneficios de la terapia con anticoagulante contra los riesgos.

En el caso de pacientes con punción espinal lumbar, anestesia espinal o anestesia epidural, deben transcurrir por lo menos 12 horas entre la inyección de nadroparina a dosis profilácticas, o 24 horas a dosis terapéuticas y la inserción o eliminación del catéter o aguja espinal/epidural. En pacientes con insuficiencia renal, se podrían contemplar intervalos mayores.

Se monitoreará con frecuencia a los pacientes para signos y síntomas de afección neurológica. Si se observa compromiso neurológico, será necesario tratamiento de urgencia.

Salicilatos, antiinflamatorios no esteroides y fármacos anti-plaquetarios

En la profilaxia o tratamiento de trastornos de tromboembolia venosa, y en la prevención de coagulación durante hemodiálisis, no se recomienda el uso concomitante de aspirina, otros salicilatos, NSAIDs y agentes antiplaquetarios, ya que podrían aumentar el riesgo de hemorragia. Cuando no se puede evitar ese tipo de combinación se realizará monitoreo clínico y biológico cuidadoso.

En estudios clínicos para tratar angina de pecho inestable e infarto del miocardio sin ondas Q, nadroparina se administró combinada con hasta 325 mg de aspirina al día.

Necrosis cutánea

En muy raras ocasiones, se han reportado casos de necrosis cutánea. Es precedida por púrpura o manchas eritematosas infiltradas o dolorosas, con o sin signos generales. En esos casos, se deberá suspender inmediatamente el tratamiento.

Alergia al látex

El capuchón de la aguja de la jeringa prellenada podría ser de hule látex seco que tiene potencial para causar reacciones alérgicas severas en individuos sensibles al látex.

Reacciones adversas:

A continuación se incluyen las reacciones adversas por clase de sistema de órgano y frecuencia.

La siguiente convención se empleó para clasificar las reacciones adversas en términos de frecuencia: Muy comunes $\geq 1/10$, comunes $\geq 1/100$ a $< 1/10$, no comunes $\geq 1/1000$ a $< 1/100$, raras $\geq 1/10,000$ a $< 1/1000$, muy raras $< 1/10,000$.

Trastornos sanguíneos y del sistema linfático

Muy comunes: Manifestaciones hemorrágicas en varios sitios, más frecuente en pacientes con otros factores de riesgo.

Raros: Trombocitopenia, (incluyendo trombocitopenia inducida por heparinas, trombocitosis.

Muy raros: Eosinofilia, reversible tras discontinuación de tratamiento.

Trastornos del sistema inmune

Muy raros: Reacciones de hipersensibilidad (incluyendo angioedema y reacciones cutáneas), reacción anafilactoide.

Trastornos del metabolismo y la nutrición

Muy raros: Hiperpotasemia reversible relacionada con supresión de aldosterona inducida por heparina, en especial en pacientes en riesgo.

Trastornos mamarios y del sistema reproductivo

Muy raros: Priapismo.

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo

Raros: Exantema, urticaria, eritema, prurito

Investigaciones

Comunes: Aumento de transaminasas, usualmente de forma transitoria.

Trastornos generales y en el sitio de administración

Muy comunes: Hematoma en el sitio de la inyección.

En algunos casos, puede observarse surgimiento de nódulos firmes que no indican enquistamiento de heparina. Dichos nódulos suelen desaparecer en pocos días.

Comunes: Reacción en el sitio de inyección.

Raros: Calcificación en el sitio de inyección.

La calcificación es más frecuente en pacientes que exhiben un producto anormal de fosfato de calcio, como en algunos casos de insuficiencia renal crónica.

Muy raros: Necrosis en el sitio de inyección

Interacciones:

Nadroparina debe administrarse con cautela en pacientes que reciban agentes anticoagulantes orales (gluco-) corticosteroides sistémicos y dextranos. Cuando se inicia terapia con anticoagulante oral en pacientes que reciban nadroparina, se continuará el tratamiento con nadroparina hasta que se establezca la Proporción de Normalización Internacional (INR, por su sigla en inglés) en el valor meta.

Vía de administración: Subcutánea/ Intravascular en hemodiálisis

Dosificación y Grupo Etario:

Dosificación y Administración

Debe prestarse particular atención a las instrucciones específicas de dosificación de productos patentados como Heparina de Bajo Peso Molecular, ya que se emplean distintas unidades de medición (unidades o mg) para expresar la dosificación. Por lo tanto, nadroparina no debe emplearse de manera intercambiable con otras heparinas de bajo peso molecular durante tratamiento continuo. Además se debe tener cuidado de emplear la formulación correcta de nadroparina, ya sea de concentración simple o doble, ya que esto afectará el régimen de dosificación.

Las jeringas graduadas se usan cuando es necesario el ajuste de dosis por peso del cuerpo. La Nadroparina no está destinada a inyección intramuscular.

El conteo de plaquetas debe monitorearse durante todo el tratamiento con nadroparina.

Se deben seguir las recomendaciones específicas respecto a los tiempos de dosificación con nadroparina alrededor de la administración de anestesia espinal/epidural o de la punción lumbar.

Técnica para inyección subcutánea:

El sitio común para la inyección subcutánea es el lado derecho o izquierdo de la pared abdominal, pero también puede emplearse el muslo como alternativa. Para evitar pérdida de la solución al usar jeringas prellenadas, la burbuja de aire no debe expulsarse de la jeringa antes de la inyección. La aguja debe insertarse perpendicularmente a un pliegue cutáneo detenido entre el pulgar y el índice de manera suave pero firme hasta que se haya completado la inyección. No se debe frotar el sitio de inyección.

Poblaciones

- Adultos

profilaxia de trastornos tromboembólicos

fraxiparine [solución inyectable de nadroparina cálcica (9,500 unidades internacionales de anti-Xa/ml)]

- Cirugía General

La dosis recomendada de Fraxiparine es 0.3 ml (2,850 UI de anti-Xa) administrados por vía subcutánea de 2 a 4 horas antes de la intervención quirúrgica, y después una vez al día en días subsecuentes. El tratamiento debe continuarse cuando menos por siete días y durante todo el periodo de riesgo, hasta que el paciente sea ambulatorio.

- Cirugía Ortopédica

Fraxiparine se administra por vía subcutánea y se ajusta a la dosis según el peso del cuerpo tomando en cuenta la siguiente tabla. Ésta se basa en una dosis meta de 38 UI de anti-Xa por kg de peso del cuerpo y se incrementa en 50% en el cuarto día postoperatorio. La dosis inicial se administra 12 horas antes de la intervención quirúrgica, administrando una segunda dosis 12 horas después de finalizada la cirugía. Posteriormente, el tratamiento se continúa una vez al día durante todo el periodo de riesgo y hasta que el paciente sea ambulatorio. El periodo mínimo del tratamiento es 10 días.

Peso del cuerpo (kg)	12 horas antes y después de la intervención quirúrgica y posteriormente una vez al día hasta el tercer día postoperatorio		Desde el cuarto día del postoperatorio en adelante	
	Volumen inyectado (ml)	UI de anti-Xa	Volumen inyectado (ml)	UI de anti-Xa
<50	0.2	1,900	0.3	2,850
50-69	0.3	2,850	0.4	3,800
≥70	0.4	3,800	0.6	5,700

- pacientes de alto riesgo (insuficiencia respiratoria y/o infección respiratoria y/o insuficiencia cardíaca), inmovilizados debido a enfermedad aguda, u hospitalizados en una unidad de cuidados intensivos.

Fraxiparine se administra por vía subcutánea una vez al día. La dosis debe ajustarse según el peso del cuerpo y de acuerdo con la siguiente tabla. El tratamiento se continuará durante todo el periodo de riesgo de tromboembolia.

Peso del cuerpo (kg)	Una vez al día	
	Volumen inyectado (ml)	UI de anti-Xa

≤70	0.4	3,800
>70	0.6	5,700

En adultos mayores, puede ser apropiado una reducción de dosis a 0,3 ml (2.850 UI anti Xa)

Tratamiento de trastornos tromboembólicos

En el tratamiento de trastornos tromboembólicos, la terapia con anticoagulantes orales debe iniciarse tan pronto sea posible, a menos que esté contraindicada. El tratamiento con Fraxiparine no debe detenerse antes de que se alcance la Proporción Internacional Normalizada (INR, por su sigla en inglés).

Fraxiparine [Solución inyectable de nadroparina cálcica (9,500 unidades internacionales de anti-Xa/ml)]

Se recomienda administrar Fraxiparine por vía subcutánea dos veces al día (cada 12 horas) por un periodo usual de 10 días. Posteriormente, la dosis deberá ajustarse según el peso del cuerpo de acuerdo con la siguiente tabla, la cual se basa en una dosis meta de 86 UI de anti-Xa por kg de peso del cuerpo.

Peso del cuerpo (kg)	<u>Dos veces al día</u> por el periodo usual de 10 días	
	Volumen inyectado (ml)	UI de anti-Xa
<50	0.4	3,800
50-59	0.5	4,750
60-69	0.6	5,700
70-79	0.7	6,650
80-89	0.8	7,600
≥90	0.9	8,550

Fraxiparine Forte Y Fraxodi [Solución inyectable de nadroparina cálcica de doble concentración (19,000 unidades internacionales de anti-Xa/ml)]

Se recomienda que la nadroparina sea por vía subcutánea una vez al día durante el periodo usual de 10 días. La dosis se ajustará según el peso del paciente y de acuerdo con la siguiente tabla, la cual se basa en 171 UI de anti-Xa por kg del peso del cuerpo

Peso del cuerpo (kg)	<u>Una vez al día</u> por el periodo usual de 10 días	
	Volumen inyectado (ml)	UI de anti-Xa
<50	0.4	7,600
50-59	0.5	9,500
60-69	0.6	11,400
70-79	0.7	13,300
80-89	0.8	15,200

≥90	0.9	17,100
-----	-----	--------

Prevención de coagulación durante la hemodiálisis

Fraxiparine [Solución inyectable de nadroparina cálcica (9,500 unidades internacionales de anti-Xa/ml)]

Para prevenir la coagulación en el curso de la hemodiálisis, la dosis de Fraxiparine debe optimizarse para cada paciente individual, tomando en cuenta también las condiciones técnicas de la diálisis.

La nadroparina es administrada como una dosis única en la línea arterial al iniciarse cada sesión. En pacientes sin aumento de riesgo de hemorragia, se sugieren las siguientes dosis iniciales según el peso del cuerpo, las cuales suelen bastar para una sesión de cuatro horas:

Peso del cuerpo (kg)	Inyección a la línea arterial al iniciarse la diálisis	
	Volumen inyectado (ml)	UI de anti-Xa
<50	0.3	2,850
50-69	0.4	3,800
≥70	0.6	5,700

Las dosis deben reducirse a la mitad en pacientes con riesgo aumentado de hemorragia.

Puede administrarse una dosis adicional más pequeña en el curso de la diálisis en sesiones que duren más de cuatro horas. La dosis en sesiones subsecuentes de diálisis deberá ajustarse según se requiera de acuerdo con el efecto observado.

Los pacientes deben ser monitoreados cuidadosamente durante cada sesión de diálisis buscando signos de sangrado o trombos en el circuito de diálisis.

Tratamiento de angina inestable e infarto del miocardio con onda NO-Q.

Solución de nadroparina cálcica para inyección (9,500 unidades internacionales de anti-Xa/ml)

Se recomienda que la nadroparina sea administrada de forma subcutánea dos veces al día (cada 12 horas). La duración usual del tratamiento es de seis días. En los estudios clínicos en pacientes con angina inestable e infarto del miocardio con onda no-Q, la nadroparina fue administrada en combinación con hasta 325 mg de aspirina al día.

La dosis inicial es administrada como un bolo de inyección intravenosa (I.V) y subsecuentemente, por dosis en inyecciones subcutáneas. La dosis debe ser ajustada para peso corporal de acuerdo a la tabla debajo, la cual es basada para una dosis meta de 86 UI anti-Xa por kg de peso corporal.

Peso del cuerpo (kg)	Inyección intravenosa rápida inicial	Inyección subcutánea (cada 12 horas)	UI de anti-Xa
<50	0.4 ml	0.4 ml	3,800
50-59	0.5 ml	0.5 ml	4,750
60-69	0.6 ml	0.6 ml	5,700
70-79	0.7 ml	0.7 ml	6,650
80-89	0.8 ml	0.8 ml	7,600
90-99	0.9 ml	0.9 ml	8,550
≥ 100	1.0 ml	1.0 ml	9,500

• **Población pediátrica**

Nadroparina no se recomienda en niños y adolescentes, ya que se cuenta con datos insuficientes de seguridad y eficacia para establecer la dosificación en pacientes de menos de 18 años.

• **Adultos mayores**

No se requiere ajuste de dosis en ancianos, a menos que el funcionamiento renal se encuentre alterado. Se recomienda valorar el funcionamiento renal antes de iniciar el tratamiento.

Profilaxis de desórdenes tromboembólicos en pacientes de alto riesgo médico (falla respiratoria y/o infección respiratoria y/o falla cardíaca), inmovilizados debido a enfermedades agudas u hospitalizadas en una unidad de cuidado intensivo.

En pacientes ancianos, una reducción de la dosis a 0,3 ml (2,859 UI anti-Xa) puede ser apropiada.

• **Pacientes con afecciones renales**

Profilaxis de trastornos tromboembólicos

No se requiere reducción de la dosis en pacientes con afección renal leve (depuración de creatinina mayor o igual a 50 ml/min)

La afección renal moderada y severa se encuentra asociada con un aumento en la exposición a la nadroparina. Estos pacientes se encuentran en mayor riesgo de presentar tromboembolia y hemorragias.

Si el médico prescriptor considera adecuado reducir la dosificación, tomando en consideración los factores individuales de riesgo de tromboembolia y hemorragia en pacientes con afección renal moderada (depuración de creatinina mayor o igual a 30 ml/min, e inferior a 50 ml/min), la dosis deberá reducirse en 25 a 33%.

La dosis debe reducirse en 25 a 33% en pacientes con afección renal severa (depuración de creatinina inferior a 30 ml/min).

Tratamiento de trastornos tromboembólicos, angina de pecho inestable e infarto del miocardio sin ondas-Q

No se requiere reducir la dosificación en pacientes con afección renal leve (depuración de creatinina mayor o igual a 50 ml/min).

La afección renal moderada y severa se encuentra asociada con un aumento en la exposición a la nadroparina. Estos pacientes se encuentran en mayor riesgo de presentar tromboembolia y hemorragias.

En pacientes con afecciones renales de leves a moderadas que reciban nadroparina para tratamiento de dichas afecciones, la dosis debe reducirse en 25%. Si el médico prescriptor considera adecuado reducir la dosificación, tomando en consideración los factores individuales de riesgo de tromboembolia y hemorragia en pacientes con afección renal moderada (depuración de creatinina mayor o igual a 30 ml/min, e inferior a 50 ml/min), la dosis deberá reducirse en 25 a 33%.

Nadroparina está contraindicada en pacientes con afecciones renales severas y depuración de creatinina menor a 30 ml/min.

- **Pacientes con afección hepática**
No se han realizado estudios en pacientes con afección hepática.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 17.3.1.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión GDS08/IPI06 y la información para prescribir versión GDS08/IPI06, para los productos de la referencia.

3.1.3.7. BLAUMUNO

Expediente : 20102584
Radicado : 2016160792
Fecha : 11/11/2016
Interesado : Blau Farmacéutica Colombia S.A.S

Composición: Cada mililitro contiene Inmunoglobulina humana 50 mg de los cuales al menos el 95% es IgG

Forma farmacéutica: Solución para infusión

Indicaciones: Terapia de reemplazo en:

- Síndrome de inmunodeficiencia primaria como:
 - Agammaglobulinemia e hipogammaglobulinemia congénita
 - Inmunodeficiencia variable común
 - inmunodeficiencia combinada grave
 - Síndrome de Wiskott Aldrich.
- Mieloma o Leucemia Linfocítica crónica severa con hipogammaglobulinemia secundaria e infecciones recurrentes.
- Niños con SIDA congénita e infecciones recurrentes.
- Inmunomodulación:
 - Púrpura trombocitopénica idiopática (PTI), en niños o adultos con alto riesgo de sangrado o antes de cirugía para corrección del número de plaquetas.
 - Síndrome de Guillain Barré.
 - Enfermedad de Kawasaki.
 - Trasplante alogénico de médula ósea

Contraindicaciones: Pacientes con antecedentes de respuestas anafilácticas o de hipersensibilidad severa a la inmunoglobulina (humana). Pacientes con deficiencia de IgA (< 0.05g/l). Intolerancia a inmunoglobulinas humanas especialmente en pacientes con anticuerpos anti IgA

Precauciones y advertencias:

En raras ocasiones, la inmunoglobulina normal humana puede inducir una reacción anafiláctica acompañada de una disminución de la presión sanguínea, incluso en pacientes que anteriormente hayan tolerado el tratamiento con inmunoglobulina normal humana. Los pacientes con anticuerpos a IgA o con deficiencias de IgA que formen parte de una enfermedad de inmunodeficiencia primaria subyacente para la cual se indique el tratamiento con IGIV pueden estar en mayor riesgo de desarrollar una reacción anafiláctica.

Debido a que se elabora a partir de plasma humano, su uso puede implicar el riesgo de transmisión de agentes infecciosos, tales como virus, el agente de la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y, teóricamente, el agente de la enfermedad clásica de Creutzfeldt-Jakob que hayan estado asociados al uso de inmunoglobulina humana.

Las medidas normales para la prevención de infecciones ocasionadas por el uso de medicamentos elaborados a partir de sangre o plasma humano incluyen la selección de donantes, la selección de donaciones y mezclas de plasma individuales con base en marcadores específicos de infección y la incorporación de pasos efectivos durante la

elaboración para la inactivación o eliminación de virus. A pesar de estas medidas, cuando se administran medicamentos elaborados a partir de sangre o plasma humano, no se puede descartar totalmente la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos. Lo mismo sucede en el caso de virus desconocidos o emergentes y otros patógenos.

Se considera que las medidas que se han tomado son efectivas contra virus encapsulados como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC) así como contra los virus no encapsulados de la hepatitis A (VHA) y el parvovirus B19.

Se cuenta con experiencia clínica reconfortante con respecto a la ausencia de transmisión de hepatitis A o del parvovirus B19 a través de las inmunoglobulinas. Además, se asume que el contenido de anticuerpos realiza un aporte significativo a la seguridad viral.

Se recomienda encarecidamente llevar un registro del nombre y del número de lote del producto cada vez que se administre inmunoglobulina humana a un paciente con información que relacione el paciente con el lote del producto.

Precauciones especiales:

Se han reportado eventos trombóticos y tromboembólicos relacionados con el tratamiento con IGIV, incluidos los siguientes:

- Infarto al miocardio
- Accidente cardiovascular
- Trombosis venosa profunda
- Embolia pulmonar
- Entre los pacientes con mayor riesgo de desarrollar eventos tromboembólicos se encuentran los pacientes que presenten:
 - Antecedentes de aterosclerosis,
 - Múltiples factores de riesgo cardiovascular,
 - Edad avanzada,
 - Disminución en el gasto cardíaco,
 - Hiperviscosidad presunta o confirmada, por ej. Deshidratación o paraproteínas,
 - Trastorno trombofílico adquirido congénito
- Antecedentes de enfermedad vascular,
- Antecedentes de eventos trombóticos o tromboembólicos
- Estrógenos
- Se han reportado casos de reacciones renales adversas severas en pacientes en tratamiento con IGIV, especialmente con productos que contienen sacarosa. Estas reacciones incluyen las siguientes:
 - Necrosis tubular aguda
 - Nefropatía tubular proximal
 - Nefrosis osmótica

Entre los factores que incrementan el riesgo de complicaciones renales se cuentan los siguientes:

Insuficiencia renal pre-existente

Diabetes mellitus,

Hipovolemia,

Medicamentos nefrotóxicos concomitantes

Pacientes mayores de 65 años,

Sepsia

Paraproteinemias

Se han presentado informes de casos de edema pulmonar no cardiogénico (lesión pulmonar aguda relacionada con transfusión) en pacientes a los que se ha administrado IGIV.

Se ha presentado un informe de un caso de síndrome de meningitis aséptica (SMA), el cual se presentó con relación al tratamiento con IGIV. La suspensión del tratamiento con IGIV dio como resultado la remisión SMA durante el transcurso de varios miles de células por mm³, predominantemente a partir de la serie granulocítica, así como elevados niveles de proteína de hasta varios cientos de mg/dL.

El síndrome de meningitis aséptica se puede presentar con mayor frecuencia cuando está asociado al tratamiento con IGIV a altas dosis (2g/kg).

Se puede desarrollar anemia hemolítica después del tratamiento con IGIV. Los productos de IGIV pueden contener anticuerpos a grupos sanguíneos que pueden actuar como hemolisinas e inducir el recubrimiento in vivo de glóbulos rojos con inmunoglobulina, ocasionando una reacción antiglobulínica directa positiva y, en raras ocasiones hemólisis.

La mayoría de las reacciones adversas están relacionadas con la velocidad de infusión. El paciente requiere monitoreo continuo, y vigilancia de los signos y síntomas durante y después de la perfusión.

Se debe realizar una prueba de sensibilidad (con 0.5 mL/kg de peso corporal/h) y observar al paciente durante y después de la administración de la prueba. El paciente debe encontrarse adecuadamente hidratado previo al tratamiento. Antes y durante debe monitorearse el gasto urinario, creatinina sérica, signos y síntomas de trombosis.

En caso de evidenciarse reacciones adversas debe disminuirse la velocidad de infusión o suspender el tratamiento. Se debe evitar el uso concomitante con diuréticos ASA.

En los pacientes con diabetes mellitus se requerirá una dilución mayor o incluso el uso de dextrosa al 5%.

Embarazo y lactancia

No se cuenta con información suficiente en mujeres en embarazo o en madres lactantes. Se ha comprobado que los productos de IGIV administrados a las madres atraviesan la placenta, en mayor grado durante las últimas doce semanas de gestación.

El personal médico debe prestar atención a los posibles riesgos y beneficios para cada paciente de manera individual, existe riesgo de la caída de la presión arterial, reacción alérgica o shock anafiláctico, En el caso de presentarse debe suspenderse el tratamiento e iniciar tratamiento establecido.

Población pediátrica:

No existen riesgos pediátricos específicos relacionados con ninguno de los anteriores efectos adversos. Los pacientes pediátricos pueden ser más susceptibles a la sobrecarga de volumen.

Interferencia con exámenes de laboratorio:

Después de la infusión de inmunoglobulina, el aumento transitorio de los diferentes anticuerpos transferidos pasivamente a la sangre del paciente pueden ocasionar resultados positivos engañosos en exámenes serológicos, por ej. Hepatitis A, hepatitis B, sarampión y varicela. La transmisión pasiva de anticuerpos a antígenos eritrocitos, por ej. A, B, D, pueden interferir con algunos exámenes serológicos para la determinación de anticuerpos de glóbulos rojos, como por ej. El test de antiglobulina (test de Coombs). Se pueden presentar hiperproteíнемia e incremento en la viscosidad del suero en pacientes que estén recibiendo tratamiento con IGIV. Además, se puede presentar hiponatremia relacionada con productos de IGIV. Clínicamente es supremamente importante distinguir la hiponatremia verdadera de una pseudohiponatremia que este asociada con la disminución concomitante de osmolalidad sérica calculada o brecha osmolar elevada, debido a que el tratamiento enfocado en la reducción de suero sin agua en pacientes con pseudohiponatremia puede dar como resultado el agotamiento del volumen, un mayor aumento en la viscosidad sérica y una posible predisposición a eventos tromboembólicos.

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción:

La presencia de anticuerpos es las preparaciones de inmunoglobulina puede interferir con las respuestas de los pacientes a vacunas vivas como las vacunas contra sarampión, paperas, rubeola y varicela.

Efectos en la capacidad de conducir un vehículo y manejar maquinas.

En la actualidad no se cuenta con información sobre los efectos de la administración de inmunoglobulina humana IV en la capacidad de conducir o manejar automóviles o maquinaria pesada.

Reacciones adversas: Reacciones adversas tales como escalofríos, dolor de cabeza, fiebre, vómitos, reacciones alérgicas, náusea, artralgia, presión sanguínea baja y dolor moderado en la lumbar pueden ocurrir ocasionalmente.

Raramente inmunoglobulinas humanas normales pueden causar una súbita disminución de la presión sanguínea y, en casos aislados, choque anafiláctico, en pacientes que hayan demostrado que no hipersensibilidad a administración previa.

Casos de meningitis aséptica reversible, casos aislados de anemia hemolítica /hemólisis reversible y casos raros de reacciones cutáneas transitorias han sido observadas con inmunoglobulina humana normal.

Interacciones: Aumento transitorio de diversos anticuerpos pasivamente transferidos en la sangre del paciente que puede resultar en resultados positivos falsos en pruebas serológicas.

Transmisión pasiva de anticuerpos a antígenos eritrocitos, por ejemplo, A, B y D pueden interferir con algunas de las pruebas serológicas de células rojas aloanticuerpos (por ejemplo la Vacunas con virus atenuado vivo La administración de inmunoglobulina puede disminuir por lo menos de 6 semanas a 3 meses la eficacia de vacunas de virus atenuado vivo como sarampión, rubeola, paperas y varicela. Después de la administración del producto, debe permitirse un tiempo de 3 meses antes de la vacunación con virus atenuado vivo. En casos de sarampión, esta disminución puede persistir por 1 año.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo Etario:

En terapia de remplazo, se recomienda que la dosis necesaria sea individualizada para cada paciente, dependiendo de la farmacocinética y respuesta clínica. El siguiente régimen de dosis es dado como una orientación.

Terapia de Remplazo en síndromes de inmunodeficiencia primaria.

La dosis inicial recomendada es 0.4-0.8 g/kg seguida por al menos 0.2 g/kg a cada 3 semanas.

La dosis requerida para obtener un nivel de 6 g/l es del orden de 0.2-0.8 g/kg/mes. El intervalo de dosis cuando el estado de equilibrio es obtenido varía de 2 a 4 semanas.

Terapia de remplazo en mieloma o leucemia linfocítica crónica con hipogammaglobulinemia secundaria severa e infecciones recurrentes, terapia de remplazo en niños con SIDA e infecciones recurrentes

La dosis recomendada es 0.2-0.4 g/kg a cada 3 a 4 semanas.

Púrpura trombocitopénica idiopática

Para el tratamiento de un episodio agudo, 0.8-1g/kg en el primer día, que puede ser repetido una vez a cada 3 días, ó 0.4 g/kg diariamente por 2 a 5 días. El tratamiento puede ser repetido si un relapso ocurre.

Síndrome de Guillain Barré

0.4 g/kg/día por 3 a 7 días. La experiencia en niños es limitada.

Enfermedad de Kawasaki

1.6-2.0 g/kg deben ser administrados en dosis divididas por 2 a 5 días ó 2.0 g/kg como dosis única. Pacientes deben obtener tratamiento concomitante con ácido acetilsalicílico. Trasplante alogénico de médula ósea

El tratamiento de inmunoglobulina humana normal puede ser utilizado como parte del régimen de condicionamiento y después del trasplante.

La dosis inicial es normalmente de 0.5 g/kg/semana, iniciando de 7 días antes del trasplante y hasta 3 meses después del trasplante. En caso de la persistencia de la falta de producción de anticuerpos, la dosis de 0.5 g/kg/mes es recomendada hasta la normalización de los niveles de anticuerpos.

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 02

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

3.1.3.8. RHOPHYLAC

Expediente : 19975089

Radicado : 2016162729
Fecha : 18/11/2016
Interesado : CSL Behring A.G.

Composición:

Cada jeringa pre llenada contiene Proteína de plasma humano menor o igual a 60 mg. Inmunoglobulina Humana Anti D mayor o menos a 1500 I.U. correspondiente a más o igual a 300mcg

Forma farmacéutica: Jeringa Prellenada

Indicaciones: Prevención de inmunización Rh (D) en mujeres Rh (D) (-) negativas en los siguientes casos: embarazo/nacimiento de un bebe Rh (D) (+) positivo, aborto/amenaza de aborto embarazo ectópico o mola hidatiforme, hemorragia transplacentaria resultante de una hemorragia ante parto, amniocentesis, biopsia coriónica

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

La administración intramuscular está contraindicada en pacientes con trombocitopenia grave u otros trastornos de la hemostasia.

Precauciones y advertencias:

Después del parto, la administración de inmunoglobulina anti-D está destinada a la madre.

No debe administrarse al neonato.

El producto no debe usarse en pacientes Rh(D) positivos ni en los pacientes ya inmunizados contra el antígeno Rh(D).

Hipersensibilidad/Anafilaxia

Pueden presentarse reacciones alérgicas a la inmunoglobulina anti-D incluso en pacientes que hayan tolerado previamente las administraciones. Los pacientes deben ser informados acerca de los signos prematuros de una reacción de hipersensibilidad, que incluyen habones, urticaria generalizada, opresión torácica, sibilancias, hipotensión y anafilaxia.

El tratamiento a instaurar depende de la naturaleza y gravedad del efecto adverso. En caso de choque anafiláctico, deberán seguirse las medidas estándar vigentes para su

tratamiento. De presentarse síntomas de una reacción alérgica o anafiláctica se interrumpirá de inmediato la administración.

La concentración de IgA en Rhophylac es inferior al límite de detección de 5 µg/ml. Sin embargo, el producto puede contener trazas de IgA. Aunque la inmunoglobulina anti-D se ha utilizado con éxito en el tratamiento de pacientes con deficiencia selectiva de IgA, debe considerarse que estos pacientes podrían desarrollar anticuerpos contra la IgA, pudiéndose presentar reacciones anafiláticas después de la administración de componentes sanguíneos que contengan IgA.

Por lo tanto, el médico responsable del tratamiento debe sopesar el beneficio del tratamiento con Rhophylac frente al riesgo potencial de desarrollar reacciones de hipersensibilidad.

Reacciones hemolíticas

A los pacientes que se les administre una transfusión incompatible que reciban dosis muy grandes de inmunoglobulina anti-D se les debe supervisar clínicamente y mediante la determinación de parámetros biológicos debido al riesgo de que se manifieste una reacción hemolítica.

Obesidad

Se han observado casos en los que la administración intramuscular de Rhophylac a pacientes con un índice de masa corporal (IMC) ≥ 30 se asocia a un riesgo de falta de eficacia. Por este motivo, debe considerarse la administración intravenosa en el caso de los pacientes con un IMC ≥ 30 .

Información sobre seguridad en relación con agentes transmisibles

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

Estas medidas se consideran eficaces para virus envueltos como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC). Estas medidas pueden tener un valor limitado frente a virus no envueltos, como el de la hepatitis A (VHA) y el parvovirus B19.

La experiencia clínica con inmunoglobulinas revela ausencia de transmisión del virus de la hepatitis A o el parvovirus B19, por lo que se asume que el contenido en anticuerpos representa una contribución importante a la seguridad vírica.

A fin de mantener la trazabilidad del producto, se recomienda encarecidamente dejar constancia del nombre del medicamento y número de lote administrado cada vez que se administre Rhophylac a un paciente

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Con la administración intramuscular de inmunoglobulinas anti-D se puede presentar dolor local y molestia en el lugar de la administración.

Lista tabulada de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas se han observado en 592 pacientes participantes en ensayos clínicos, así como en la experiencia posterior a la comercialización. La siguiente tabla muestra un resumen categorizado según la clasificación de órganos y sistemas definida en el MedDRA. La frecuencia de cada reacción se ha evaluado de acuerdo con los siguientes criterios: 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 ($< 1/10.000$).

Clasificación por órganos y sistemas MedDRA	Reacción adversa (RA)	Frecuencia de la RA
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones de hipersensibilidad, choque anafiláctico	Rara
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Poco frecuente
Trastornos cardíacos	Taquicardia	Rara
Trastornos vasculares	Hipotensión	Rara
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea	Rara
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, vómitos	Rara
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Reacción cutánea, eritema, prurito	Poco frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia	Rara
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fiebre, malestar general, escalofrío	Poco frecuente
	Lugar de la inyección: hinchazón, dolor, eritema, induración, calor, prurito, erupción	Rara

Se ha comunicado de forma espontánea hemólisis intravascular grave con la administración intravenosa de anti-D a pacientes con PTI, Rh(D) positivos. Se han informado casos de hemólisis con consecuencia de muerte.

La frecuencia exacta de esta reacción adversa es de naturaleza desconocida.

Para consultar la información de seguridad con respecto a los agentes transmisibles.

Notificación de sospechas de reacciones adversas.

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

Interacciones:

Vacunas de virus vivos atenuados

La inmunización activa con vacunas de virus vivos (p. ej., paperas, sarampión, rubeola y varicela) deberá posponerse hasta 3 meses después de la última administración de inmunoglobulina anti-D, ya que puede disminuir la eficacia de estas vacunas. Si se debe administrar inmunoglobulina anti-D de 2 a 4 semanas después de la vacunación con virus vivos, la eficacia de estas vacunas puede disminuir.

Interferencia en las pruebas serológicas

Después de la administración de inmunoglobulinas, el aumento transitorio de los distintos anticuerpos transferidos pasivamente a la sangre del paciente puede dar lugar a falsos positivos en pruebas serológicas.

La transmisión pasiva de anticuerpos a antígenos de eritrocitos, como A, B, C, D puede interferir en algunos análisis serológicos para anticuerpos de eritrocitos como el de antiglobulina (prueba de Coombs), especialmente en los neonatos Rh(D) positivos cuyas madres hayan recibido profilaxis de parto.

Vía de administración: Intravenosa (IV), Intramuscular (IM)

Dosificación y Grupo Etario:

Profilaxis de la inmunización Rh(D) en mujeres Rh(D) negativas.

Profilaxis parto:

La posología recomendada es una dosis única de 300 mg (1500 UI), administrada mediante inyección intravenosa o intramuscular.

- Profilaxis parto prevista:

Una sola dosis de 300 µg entre las 28 y 30 semanas de gestación.

- Profilaxis antenatal en las siguientes complicaciones del embarazo:

Deben administrarse 300 µg mediante inyección intravenosa o intramuscular tan pronto como sea posible en un plazo de 72 horas después del acontecimiento de riesgo.

En caso de que se supere el límite de 72 horas, la administración de Rhophylac debe realizarse de todos modos. Si es necesario, la administración de IgG anti-D debe repetirse cada 6 a 12 semanas hasta el momento del parto.

Profilaxis postparto:

Deben administrarse 300 µg por vía intravenosa o intramuscular tan pronto como sea posible en un plazo de 72 horas tras el parto de un neonato Rh(D) positivo (D, Ddébil, Dparcial). En caso de que se supere el límite de 72 horas, la administración de Rhophylac debe realizarse de todos modos. La dosis postparto debe administrarse incluso cuando se haya administrado una dosis como profilaxis preparto y aun si se puede demostrar la presencia de actividad residual de la profilaxis preparto en el suero materno.

Si se sospecha de una gran hemorragia materno-fetal (mayor de 4 ml [0,7-0,8 % de las mujeres]), como, por ejemplo, en el caso de anemia fetal o muerte fetal intrauterina, se debe determinar la extensión de la misma con un método adecuado, como la prueba de Kleihauer-Betke, y deberán administrarse dosis adicionales de inmunoglobulina anti-D (20 mg/100 UI por cada ml de eritrocitos fetales) según esté indicado.

Transfusiones incompatibles de eritrocitos en pacientes Rh(D) negativos.

La dosis recomendada es de 20 mg (100 UI) de inmunoglobulina anti-D por cada 2 ml de sangre Rh(D) positiva transfundida o por cada ml de concentrado de eritrocitos. Deberá determinarse la dosis adecuada consultándolo con un especialista en transfusiones sanguíneas. Se deben realizar análisis de seguimiento para eritrocitos Rh(D) positivos cada 48 horas y administrar anti-D adicional hasta que se hayan depurado totalmente todos los eritrocitos Rh(D) positivos de la circulación. Se recomienda la administración intravenosa pues esto permitirá obtener niveles plasmáticos adecuados inmediatamente. Si se administra por vía intramuscular una dosis elevada, esta deberá fraccionarse en varios días. Una dosis máxima de 3000 mg (15 000 IU) es suficiente en los casos de una gran transfusión incompatible, independientemente de si el volumen de sangre Rh(D) positiva transfundida es mayor de 300 ml.

Población pediátrica

Dado que la posología en caso de transfusión incompatible depende del volumen de sangre Rh(D) positiva o del concentrado eritrocitario transfundido, la dosis recomendada en niños y adolescentes (0-18 años) no se considera diferente a la de los adultos. Sin embargo, deberá determinarse la dosis adecuada consultándolo con un especialista en transfusiones sanguíneas.

Población de edad avanzada

Dado que la posología en caso de transfusión incompatible depende del volumen de sangre Rh(D) positiva o del concentrado eritrocitario transfundido, la dosis recomendada en los pacientes de edad avanzada (≥ 65 años de edad) no se considera diferente a la de los adultos. No obstante, deberá determinarse la dosis adecuada consultándolo con un especialista en transfusiones sanguíneas.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de la evaluación farmacológica para continuar con la renovación 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 jeringa pre llenada contiene Proteína de plasma humano menor o igual a 60 mg. Inmunoglobulina Humana Anti D mayor o menos a 1500 I.U. correspondiente a más o igual a 300mcg

Forma farmacéutica: Jeringa Prellenada

Indicaciones: Prevención de inmunización Rh (D) en mujeres Rh (D) (-) negativas en los siguientes casos: embarazo/nacimiento de un bebe Rh (D) (+) positivo, aborto/amenaza de aborto embarazo ectópico o mola hidatiforme, hemorragia transplacentaria resultante de una hemorragia ante parto, amniocentesis, biopsia coriónica

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

La administración intramuscular está contraindicada en pacientes con trombocitopenia grave u otros trastornos de la hemostasia.

Precauciones y advertencias:

Después del parto, la administración de inmunoglobulina anti-D está destinada a la madre.

No debe administrarse al neonato.

El producto no debe usarse en pacientes Rh(D) positivos ni en los pacientes ya inmunizados contra el antígeno Rh(D).

Hipersensibilidad/Anafilaxia

Pueden presentarse reacciones alérgicas a la inmunoglobulina anti-D incluso en pacientes que hayan tolerado previamente las administraciones. Los pacientes deben ser informados acerca de los signos prematuros de una reacción de hipersensibilidad, que incluyen habones, urticaria generalizada, opresión torácica, sibilancias, hipotensión y anafilaxia.

El tratamiento a instaurar depende de la naturaleza y gravedad del efecto adverso. En caso de choque anafiláctico, deberán seguirse las medidas estándar vigentes para su tratamiento. De presentarse síntomas de una reacción alérgica o anafiláctica se interrumpirá de inmediato la administración.

La concentración de IgA en Rhophylac es inferior al límite de detección de 5 µg/ml. Sin embargo, el producto puede contener trazas de IgA. Aunque la inmunoglobulina anti-D se ha utilizado con éxito en el tratamiento de pacientes con deficiencia selectiva de IgA, debe considerarse que estos pacientes podrían desarrollar anticuerpos contra la IgA, pudiéndose presentar reacciones anafilácticas después de la administración de componentes sanguíneos que contengan IgA.

Por lo tanto, el médico responsable del tratamiento debe sopesar el beneficio del tratamiento con Rhophylac frente al riesgo potencial de desarrollar reacciones de hipersensibilidad.

Reacciones hemolíticas

A los pacientes que se les administre una transfusión incompatible que reciban dosis muy grandes de inmunoglobulina anti-D se les debe supervisar clínicamente y mediante la determinación de parámetros biológicos debido al riesgo de que se manifieste una reacción hemolítica.

Obesidad

Se han observado casos en los que la administración intramuscular de Rhophylac a pacientes con un índice de masa corporal (IMC) ≥ 30 se asocia a un riesgo de falta de eficacia. Por este motivo, debe considerarse la administración intravenosa en el caso de los pacientes con un IMC ≥ 30 .

Información sobre seguridad en relación con agentes transmisibles

Para prevenir la transmisión de enfermedades infecciosas cuando se administran medicamentos derivados de la sangre o plasma humanos, se toman medidas estándar como la selección de donantes, el análisis de marcadores específicos de infecciones en las donaciones individuales y en las mezclas de plasma, así como la inclusión de etapas en el proceso de fabricación para inactivar/eliminar virus de

forma eficaz. A pesar de esto, no se puede excluir completamente la posibilidad de que se transmitan agentes infecciosos al administrar medicamentos derivados de la sangre o plasma humanos. Esto incluye también virus y otros agentes infecciosos emergentes o de naturaleza desconocida.

Estas medidas se consideran eficaces para virus envueltos como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC). Estas medidas pueden tener un valor limitado frente a virus no envueltos, como el de la hepatitis A (VHA) y el parvovirus B19.

La experiencia clínica con inmunoglobulinas revela ausencia de transmisión del virus de la hepatitis A o el parvovirus B19, por lo que se asume que el contenido en anticuerpos representa una contribución importante a la seguridad vírica.

A fin de mantener la trazabilidad del producto, se recomienda encarecidamente dejar constancia del nombre del medicamento y número de lote administrado cada vez que se administre Rhophylac a un paciente

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Con la administración intramuscular de inmunoglobulinas anti-D se puede presentar dolor local y molestia en el lugar de la administración.

Lista tabulada de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas se han observado en 592 pacientes participantes en ensayos clínicos, así como en la experiencia posterior a la comercialización. La siguiente tabla muestra un resumen categorizado según la clasificación de órganos y sistemas definida en el MedDRA. La frecuencia de cada reacción se ha evaluado de acuerdo con los siguientes criterios: 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 ($< 1/10.000$).

Clasificación por órganos y sistemas MedDRA	Reacción adversa (RA)	Frecuencia de la RA
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones de hipersensibilidad, choque anafiláctico	Rara
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Poco frecuente
Trastornos cardíacos	Taquicardia	Rara
Trastornos vasculares	Hipotensión	Rara
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea	Rara
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, vómitos	Rara
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Reacción cutánea, eritema, prurito	Poco frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia	Rara
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fiebre, malestar general, escalofrío	Poco frecuente
	Lugar de la inyección: hinchazón, dolor, eritema, induración, calor, prurito, erupción	Rara

Se ha comunicado de forma espontánea hemólisis intravascular grave con la administración intravenosa de anti-D a pacientes con PTI, Rh(D) positivos. Se han informado casos de hemólisis con consecuencia de muerte.

La frecuencia exacta de esta reacción adversa es de naturaleza desconocida.

Para consultar la información de seguridad con respecto a los agentes transmisibles.

Notificación de sospechas de reacciones adversas.

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

Interacciones:**Vacunas de virus vivos atenuados**

La inmunización activa con vacunas de virus vivos (p. ej., paperas, sarampión, rubeola y varicela) deberá posponerse hasta 3 meses después de la última administración de inmunoglobulina anti-D, ya que puede disminuir la eficacia de estas vacunas. Si se debe administrar inmunoglobulina anti-D de 2 a 4 semanas después de la vacunación con virus vivos, la eficacia de estas vacunas puede disminuir.

Interferencia en las pruebas serológicas

Después de la administración de inmunoglobulinas, el aumento transitorio de los distintos anticuerpos transferidos pasivamente a la sangre del paciente puede dar lugar a falsos positivos en pruebas serológicas.

La transmisión pasiva de anticuerpos a antígenos de eritrocitos, como A, B, C, D puede interferir en algunos análisis serológicos para anticuerpos de eritrocitos como el de antiglobulina (prueba de Coombs), especialmente en los neonatos Rh(D) positivos cuyas madres hayan recibido profilaxis de parto.

Vía de administración: Intravenosa (IV), Intramuscular (IM)

Dosificación y Grupo Etario:

Profilaxis de la inmunización Rh(D) en mujeres Rh(D) negativas.

Profilaxis parto:

La posología recomendada es una dosis única de 300 mg (1500 UI), administrada mediante inyección intravenosa o intramuscular.

- **Profilaxis parto prevista:**

Una sola dosis de 300 µg entre las 28 y 30 semanas de gestación.

- **Profilaxis antenatal en las siguientes complicaciones del embarazo:**

Deben administrarse 300 µg mediante inyección intravenosa o intramuscular tan pronto como sea posible en un plazo de 72 horas después del acontecimiento de riesgo.

En caso de que se supere el límite de 72 horas, la administración de Rhophylac debe realizarse de todos modos. Si es necesario, la administración de IgG anti-D debe repetirse cada 6 a 12 semanas hasta el momento del parto.

Profilaxis postparto:

Deben administrarse 300 µg por vía intravenosa o intramuscular tan pronto como sea posible en un plazo de 72 horas tras el parto de un neonato Rh(D) positivo (D, Ddébil, Dparcial). En caso de que se supere el límite de 72 horas, la administración de Rhophylac debe realizarse de todos modos. La dosis postparto debe administrarse incluso cuando se haya administrado una dosis como profilaxis preparto y aun si se puede demostrar la presencia de actividad residual de la profilaxis preparto en el suero materno.

Si se sospecha de una gran hemorragia materno-fetal (mayor de 4 ml [0,7-0,8 % de las mujeres]), como, por ejemplo, en el caso de anemia fetal o muerte fetal intrauterina, se debe determinar la extensión de la misma con un método adecuado, como la prueba de Kleihauer-Betke, y deberán administrarse dosis adicionales de inmunoglobulina anti-D (20 mg/100 UI por cada ml de eritrocitos fetales) según esté indicado.

Población pediátrica

Dado que la posología en caso de transfusión incompatible depende del volumen de sangre Rh(D) positiva o del concentrado eritrocitario transfundido, la dosis recomendada en niños y adolescentes (0-18 años) no se considera diferente a la de los adultos. Sin embargo, deberá determinarse la dosis adecuada consultándolo con un especialista en transfusiones sanguíneas.

Población de edad avanzada

Dado que la posología en caso de transfusión incompatible depende del volumen de sangre Rh(D) positiva o del concentrado eritrocitario transfundido, la dosis recomendada en los pacientes de edad avanzada (≥ 65 años de edad) no se considera diferente a la de los adultos. No obstante, deberá determinarse la dosis adecuada consultándolo con un especialista en transfusiones sanguíneas.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe retirar en posología la indicación no aprobada: Transfusiones incompatibles de eritrocitos en pacientes Rh(D) negativos.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 18.2.0.0.N10.

Precauciones y advertencias:

La evaluación cuidadosa del riesgo- beneficio debe hacerse en pacientes individuales antes de comenzar la terapia con Clotinab. No se ha establecido un riesgo – beneficio favorable en pacientes de bajo riesgo mayores de 65 años de edad.

Clotinab se debe utilizar como un complemento de ácido acetilsalicílico y heparina. La terapia concomitante con ácido acetilsalicílico se debe administrar por vía oral a una dosis diaria de aproximadamente, pero no menos de, 300 mg.

La terapia concomitante con heparina para la angioplastia coronaria percutánea Bolo de heparina antes de la intervención: si el tiempo de coagulación activado (TCA) de un paciente es menor de 200 segundos antes del inicio del procedimiento, un bolo inicial de heparina debe aplicarse una vez tiene el acceso arterial de acuerdo con el siguiente algoritmo:

TCA <150 segundos: Administrar 70U / kg.

TCA 150-199 segundos: Administrar 50 U / kg.

La dosis inicial de heparina en bolo no debe exceder 7,000U.

El TCA se debe chequear a los 2 minutos después del bolo de heparina. Si el TCA es <200 segundos, bolos adicionales de heparina de 20 U / kg pueden ser administrados.

En caso de que el TCA permanezca <200 segundos, bolos adicionales de 20U / kg se deben administrar hasta que el TCA sea ≥ 200 segundos.

En caso de que surgiera una situación donde se considera clínicamente necesario, a pesar de la posibilidad de un mayor riesgo de hemorragia, administrar dosis más altas de heparina, se recomienda que esta se ajuste cuidadosamente utilizando bolos de acuerdo al peso y que el objetivo del TCA no exceda de 300 segundos.

Durante el procedimiento de angioplastia percutánea coronaria el TCA se debe chequear cada 30 minutos. Si el TCA es <200 segundos, bolos adicionales de heparina de 20 U / kg pueden ser administrados. En caso de que el TCA permanezca <200 segundos, bolos adicionales de 20U / kg se pueden administrar hasta que el TCA sea ≥ 200 segundos. El TCA debe ser revisado antes de, y a los 2 minutos, después de cada bolo de heparina.

Como alternativa a la administración de bolos adicionales como se describe anteriormente, una infusión continua de heparina puede ser iniciada después de la dosis inicial en bolo de heparina hasta alcanzar el objetivo de TCA ≥ 200 segundos a una velocidad de 7U / kg / hr y se continua durante la duración del procedimiento.

Se recomienda suspender la heparina inmediatamente después de la finalización del procedimiento y con la remoción del catéter arterial dentro de las 6 horas. En casos particulares, cuando se utiliza la terapia de heparina prolongadamente después del procedimiento o cuando se retira el catéter más tarde de lo habitual se recomienda una

velocidad de infusión inicial de 7 U / kg / h. En todas las circunstancias, la heparina debe suspenderse al menos 2 horas antes de la remoción del catéter arterial.

En el tratamiento concomitante con heparinas para la estabilización de la angina inestable, la anticoagulación debe iniciarse con heparina a un TTP (tiempo parcial de tromboplastina) objetivo de 60-85 segundos. La infusión de heparina debe ser mantenida durante la infusión con Clotinab.

Precauciones de sangrado

Una cuidadosa atención debe prestarse a todos los sitios de hemorragia potenciales, incluyendo arterial y sitios de punción venosa, sitios de inserción de catéteres, cortaduras y sitios de punción de la aguja.

Clotinab se asocia con un aumento en la tasa de hemorragia, especialmente en el sitio de acceso arterial al colocar el catéter de la arteria femoral. Las siguientes son recomendaciones específicas para el cuidado del sitio de acceso:

- Cuando sea apropiado, coloque el catéter arterial para el acceso vascular (evite la colocación del catéter venoso).
- Puncione solamente la pared anterior de la arteria o vena al establecer el acceso vascular.

Cuando el catéter arterial está en la arteria femoral: • Comprobar el sitio de inserción del catéter y los pulsos distales de la pierna afectada (s) cada 15 minutos durante 1 hora, después cada hora durante 6 horas.

- Mantener reposo absoluto con la cabecera de la cama $\leq 30^\circ$.
- Mantener la pierna afectada (s) estirada
- Mediar el dolor en la espalda/ ingle según sea necesario.
- Educar a los pacientes sobre el cuidado post- operatorio a través de instrucciones verbales.

Extracción del catéter de la arteria femoral

- La heparina debe suspenderse al menos 2 horas antes de la remoción del catéter arterial.
- Compruebe TPP o TCA antes de la remoción del catéter arterial; no retire a menos que el TPP ≤ 50 segundos o TCA ≤ 175 seg.

Aplique presión en el lugar de acceso durante al menos 30 minutos después de la remoción del catéter, ya sea mediante compresión manual o un dispositivo mecánico.

- Aplicar el vendaje compresivo después de lograr la hemostasia.

Después de la remoción del catéter de la arteria femoral

- Chequear la ingle por si hay hemorragia / hematoma y los pulsos distales cada 15 minutos durante la primera hora o hasta que se estabilice, después cada hora durante 6 horas después de la remoción del catéter.
- Continuar reposo completo en cama con la cabecera de la cama $\leq 30^\circ$ y la pierna (s) afectada estiradas por 6-8 horas después de la extracción del catéter femoral, 6-8 horas después de la discontinuación de Clotínab o 4 horas después de la suspensión de la heparina, el que sea más tarde.
- Retirar el vendaje compresivo antes de la deambulaci3n.
- Continuar medicaci3n para el malestar.

Manejo del sangrado del sitio de acceso femoral / Formación Hematoma.

En el caso de sangrado en la ingle, con o sin formación de hematoma, se recomiendan los siguientes procedimientos:

- Bajar la cabeza de la cama a 0°.
- Aplicar dispositivo de presión / compresión manual hasta que se haya alcanzado una hemostasia.
- Cualquier hematoma debe ser medido y monitoreado para ver si aumenta.
- Cambiar vendaje de presión, según sea necesario.
- Si está siendo tratado con heparina, chequear TPP y ajustar la heparina cuando sea necesario.
- Mantener el acceso intravenoso si el catéter se ha retirado.

Si la hemorragia inguinal continúa o el hematoma se expande durante la infusión con Clotinab, a pesar de las medidas anteriores, la infusión debe interrumpirse inmediatamente y el catéter arterial retirarlo de acuerdo con las directrices mencionadas anteriormente. Después de la remoción del catéter, el acceso intravenoso debe mantenerse hasta que se controle la hemorragia.

Para Clotinab, no ha habido ningún informe de hemorragia retroperitoneal durante la administración.

El abciximab se asocia con un mayor riesgo de hemorragia retroperitoneal en asociación con la punción vascular femoral. El uso de catéteres venosos debe reducirse al mínimo y sólo la pared anterior de la arteria o vena debe ser perforado a la hora de establecer el acceso vascular

El abciximab rara vez se ha asociado con hemorragia pulmonar (principalmente alveolar). Esto puede presentarse con hipoxemia, infiltrados alveolares en la radiografía de tórax, hemoptisis, o una caída inexplicable en la hemoglobina. Si se confirma, Clotinab y todos anticoagulantes y otros medicamentos antiplaquetarios deben interrumpirse inmediatamente.

Sangrado gastrointestinal: Profilaxis

Con el fin de prevenir el sangrado GI espontáneo, se recomienda que los pacientes se traten previamente con antagonistas de los receptores H₂ de histamina o antiácidos líquidos. Antieméticos deben administrarse según sea necesario para evitar los vómitos.

Atención de enfermería general

Las punciones arteriales y venosas innecesarias, inyecciones intramusculares, el uso rutinario de catéteres urinarios, intubación nasotraqueal, sondas nasogástricas y manguitos automáticos de presión arterial deben ser evitados. Al realizar el acceso intravenoso, los sitios no compresibles (por ejemplo, subclavia o venas yugulares) deben ser evitados. Los sitios de punción vascular deben ser documentados y monitoreados.

En el monitoreo del paciente antes de la administración de Clotinab, un recuento de plaquetas, TCA, el tiempo de protrombina (TP) y el TPP debe medirse para identificar anomalías preexistentes de la coagulación. Los recuentos de plaquetas adicionales se deben tomar de 2-4 horas después de la dosis en bolo y a las 24 horas. Mediciones de hemoglobina y hematocrito deben obtenerse antes de la administración Clotinab, a las 12 horas después de la inyección en bolo de Clotinab, y de nuevo a las 24 horas después de la misma.

Unos electrocardiogramas (ECG) de 12 derivaciones deben obtenerse antes de la inyección en bolo de Clotinab, se debe repetir una vez que el paciente ha regresado a la habitación del hospital de la sala de hemodinamia y a las 24 horas después de la inyección en bolo de Clotinab. Los signos vitales (incluyendo presión arterial y pulso) se deben obtener por hora durante las primeras 4 horas después de la inyección en bolo de Clotinab, y después a las 6, 12, 18, y 24 horas de la inyección en bolo.

Trombocitopenia, incluyendo trombocitopenia severa, se ha observado con la administración de Clotinab. En estudios clínicos, sólo un caso de trombocitopenia severa (<50.000 células / μ l) se produjo dentro de las primeras 24 horas de la administración.

Para evaluar la posibilidad de trombocitopenia, el recuento de plaquetas se debe chequear antes del tratamiento, 2 a 4 horas después de la dosis en bolo de Clotinab y a las 24 horas. Si un paciente experimenta una disminución de plaquetas aguda, se deben determinar recuentos de plaquetas adicionales. Estos recuentos de plaquetas deben procesarse en tres tubos separados que contienen ácido etilén diamino tetra acético (EDTA), citrato y heparina para excluir pseudotrombocitopenia, debido a la interacción anticoagulante in vitro. Si se comprueba una trombocitopenia real, Clotinab debe interrumpirse de inmediato. Un recuento de plaquetas diario debe realizarse hasta que vuelve a la normalidad. Si el recuento plaquetario de un paciente disminuye a 60.000 células / μ l, la heparina y el ácido acetilsalicílico debe interrumpirse. Si el recuento

plaquetario de un paciente cae por debajo de 50.000 células / μ l, se debe considerar la transfusión de plaquetas, especialmente si el paciente está sangrando y / o está en curso de procedimientos invasivos. Si el recuento de plaquetas del paciente cae por debajo de 20.000 células / μ l, se debe realizar transfusión de plaquetas. La decisión de utilizar la transfusión de plaquetas debe basarse en el juicio clínico en cada caso individual. La trombocitopenia se ha observado a tasas más altas al seguir readministraciones.

Transfusión para restaurar la función de las plaquetas

En el caso de hemorragia severa incontrolada o la necesidad de una cirugía de emergencia, Clotinab debe interrumpirse.

En la mayoría de los pacientes, el tiempo de sangrado vuelve a la normalidad dentro de las 12 horas. Si el tiempo de sangrado prolongado permanece y / o hay una marcada inhibición de la función plaquetaria y / o se requiere hemostasia rápida y / o en los casos donde la hemostasia no se restablece adecuadamente, debe considerarse la posibilidad de buscar consejo de un hematólogo con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de trastornos de la coagulación.

La transfusión de un donador de plaquetas ha demostrado restaurar la función de las mismas después de la administración de abciximab en estudios con animales y las transfusiones de plaquetas frescas de donantes aleatorios se han dado empíricamente para restaurar la función plaquetaria en los seres humanos.

Al considerar la necesidad de transfundir los pacientes, el volumen intravascular del paciente debe ser evaluado. Si el paciente está hipovolémico, entonces el volumen intravascular debe ser restaurado adecuadamente con cristaloides; en los pacientes asintomáticos, anemia normovolémica (hemoglobina 7-10 g / dL), puede ser bien tolerado. La transfusión no está indicada a menos que se observe un deterioro en los signos vitales o que el paciente desarrolle signos y síntomas. En los pacientes sintomáticos (por ejemplo, síncope, disnea, hipotensión postural, taquicardia), los cristaloides deben ser utilizados para reemplazar el volumen intravascular.

Si los síntomas persisten, el paciente debe recibir transfusiones con concentrados de hematíes o sangre entera en una base de unidad por unidad para aliviar los síntomas; una unidad puede ser suficiente.

Si se requiere hemostasia rápida, las dosis terapéuticas de plaquetas se pueden administrar (por lo menos $5,5 \times 10^{11}$ plaquetas). La redistribución de Clotinab de los receptores plaquetarios endógenos a las plaquetas, en pacientes que han sido transfundidos, puede tener lugar. Una sola transfusión puede ser suficiente para reducir el bloqueo del receptor de 60% a 70% restaurando la función plaquetaria. Transfusiones de plaquetas se puede repetir para mantener la hemostasia.

El uso de trombolíticos, anticoagulantes y otros agentes antiplaquetarios

Debido a que Clotinab inhibe la agregación plaquetaria, se debe tener precaución cuando se utiliza con otros medicamentos que afectan a la hemostasia, tales como heparina, anticoagulantes orales, warfarina, trombolíticos y agentes antiplaquetarios distintos del ácido acetilsalicílico, como el dipyridamol, ticlopidina, o dextranos de bajo peso molecular.

Los datos de los pacientes que recibieron trombolíticos sugieren un aumento en el riesgo de sangrado cuando abciximab se administra a los pacientes tratados con los primeros en dosis suficientes para producir un estado fibrinolítico sistémico. Por lo tanto, el uso de la terapia con Clotinab para angioplastia de rescate en aquellos pacientes que han recibido terapia trombolítica sistémica, se debe considerar solamente después de una cuidadosa consideración de los riesgos - beneficios para cada paciente.

Si se requiere una intervención urgente para los síntomas refractarios en un paciente que recibe Clotinab (o lo ha recibido en las 48 horas anteriores), se recomienda que la angioplastia coronaria se intente para salvar la situación. Antes de nuevas intervenciones quirúrgicas, el tiempo de sangrado debe ser determinado y debe ser de 12 minutos o menos. En caso de que la angioplastia coronaria y cualquier otro procedimiento falle, y si el aspecto angiográfico sugiere que la etiología es debido a una trombosis, podrá tomarse en consideración la administración del tratamiento trombolítico adyuvante por vía intracoronaria. Un estado fibrinolítico sistémico se debe evitar en lo posible.

Reacciones de Hipersensibilidad

Las reacciones de hipersensibilidad se deben anticipar cuando se administran soluciones de proteínas como Clotinab. Adrenalina, dopamina, teofilina, antihistamínicos y corticosteroides deben estar disponibles para su uso inmediato. Si aparecen síntomas de una reacción alérgica o anafilaxia, la perfusión debe interrumpirse inmediatamente. La administración subcutánea de 0,3 a 0,5 ml de adrenalina acuosa (dilución 1: 1000), y el uso de corticosteroides, asistencia respiratoria y otras medidas de reanimación son esenciales.

Hipersensibilidad o reacciones alérgicas se han observado en raras ocasiones después del tratamiento con Clotinab. Las reacciones anafilácticas (a veces mortales) se han notificado muy raramente y, potencialmente, pueden ocurrir en cualquier momento durante la administración.

Readministración

La administración de Clotinab puede dar lugar a la formación de anticuerpos humanos anti-quiméricos (HACA) que potencialmente podrían causar reacciones alérgicas o de

hipersensibilidad (incluyendo anafilaxis), trombocitopenia, o un beneficio disminuido durante la readministración.

La evidencia disponible sugiere que los anticuerpos humanos a otros anticuerpos monoclonales no hacen una reacción cruzada con Clotinab.

Enfermedad renal

Los beneficios pueden ser reducidos en pacientes con enfermedad renal. El uso de Clotinab en pacientes con insuficiencia renal severa debe considerarse sólo después de una cuidadosa evaluación de los riesgos y beneficios.

Debido a que el riesgo potencial de sangrado es mayor en pacientes con enfermedad renal severa, los pacientes deben ser monitorizados por sangrado. En caso de que ocurra una hemorragia grave, una transfusión de plaquetas debe ser considerada.

El uso de Clotinab en pacientes que reciben diálisis está contraindicado.

Reacciones adversas:

Reacciones adversas en estudios clínicos:

Comunes: Trombocitopenia, bradicardia náuseas, vómito, dolor en el pecho, fiebre, dolor en el sitio de punción, dolor abdominal, dolor de espalda, dolor de cabeza, sangrado, hipotensión, edema periférico.

Poco común: Hemorragia intracraneal

Raros: Taponamiento cardíaco, reacciones de hipersensibilidad / alérgicas, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, hemorragia pulmonar, trastornos vasculares.

Interacciones:

Clotinab se ha estudiado formalmente como un complemento a la heparina y al tratamiento con ácido acetilsalicílico. En presencia de Clotinab, la heparina se asocia con un aumento en la incidencia de hemorragia. La experiencia limitada con Clotinab en pacientes que han recibido trombolíticos sugiere un aumento en el riesgo de sangrado. Aunque no se han realizado estudios formales de Clotinab con otros medicamentos cardiovasculares comúnmente usados, en los estudios clínicos no se han registrado reacciones adversas asociadas con el uso concomitante de otros medicamentos utilizados en el tratamiento de la angina de pecho, infarto de miocardio o la hipertensión, ni con líquidos de infusión intravenosa comunes. Estos medicamentos incluyen warfarina (antes y después, pero no durante la Angioplastia coronaria percutánea transluminal), bloqueadores de los receptores beta-adrenérgicos, antagonistas de los canales de calcio,

inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) , y los nitratos intravenosos y orales.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo Etario: La dosis recomendada en adultos es un bolo intravenoso de 0,25 mg/kg administrado 10 a 60 minutos antes del inicio de la intervención coronaria percutánea, seguido por una infusión intravenosa continua de 0,125 µg/kg/min (hasta 10 µg/min como máximo) durante 12 horas.

En pacientes con angina inestable que no responden al tratamiento médico convencional, y que han sido programados para una intervención coronaria percutánea dentro de las siguientes 24 horas, el tratamiento recomendado es con un bolo intravenoso de 0,25 µg/kg de Clotinab seguido por una infusión intravenosa de 10 µg/min durante 18 a 24 horas, concluyendo una hora después de la intervención coronaria percutánea.

Pacientes Pediátricos:

No se recomienda utilizar Clotinab en pacientes pediátricos menores de 18 años debido a la falta de datos sobre seguridad y eficacia.

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 continuar con la renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 2016163090

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 de los productos, con la siguiente información:

Composición: Cada 5mL contiene 10 mg de Abciximab

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones: Clotinab (Abciximab) está indicado como coadyuvante de la heparina y de la aspirina para:

Intervención coronaria percutánea (ICPC o cateterismo), prevención de complicaciones cardíacas isquémicas en pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea (angioplastia por balón, arterectomía y colocación del stent (pieza para mantener el injerto quirúrgico en el lugar).

Angina inestable. Reducción a corto plazo (1 mes) del riesgo de infarto de miocardio en pacientes con angina inestable, que no corresponden al tratamiento convencional completo y que han sido programados para intervención coronaria percutánea.

Contraindicaciones: No deberá administrarse a pacientes con sensibilidad conocida a abciximab, a alguno de los componentes del producto o a anticuerpos monoclonales murinos.

Debido a que la inhibición de la agregación plaquetaria aumenta el riesgo de la hemorragia, Clotinab está contraindicado en las siguientes condiciones clínicas: Hemorragia interna activa, antecedentes de accidentes cerebrovasculares dentro de los dos años previos, cirugía o traumatismo intracraneal o intrarraquídea reciente (dos meses previos); cirugía mayor reciente (dos meses previos); neoplasia intracraneal, malformación arteriovenosa o aneurisma; diátesis hemorrágica conocida o hipertensión severa no controlada; trombocitopenia preexistente; vasculitis retinopatía hipertensiva; insuficiencia hepática severa.

Puesto que solo hay datos limitados disponibles, el uso de Clotinab en pacientes con falla renal debe efectuarse con precaución y bajo estricta supervisión médica. No se recomienda su uso en niños ni en pacientes menores de 18 años.

Precauciones y advertencias:

La evaluación cuidadosa del riesgo- beneficio debe hacerse en pacientes individuales antes de comenzar la terapia con Clotinab. No se ha establecido un riesgo – beneficio favorable en pacientes de bajo riesgo mayores de 65 años de edad.

Clotinab se debe utilizar como un complemento de ácido acetilsalicílico y heparina. La terapia concomitante con ácido acetilsalicílico se debe administrar por vía oral a una dosis diaria de aproximadamente, pero no menos de, 300 mg.

La terapia concomitante con heparina para la angioplastia coronaria percutánea Bolo de heparina antes de la intervención: si el tiempo de coagulación activado (TCA) de un paciente es menor de 200 segundos antes del inicio del procedimiento, un bolo inicial de heparina debe aplicarse una vez tiene el acceso arterial de acuerdo con el siguiente algoritmo:

TCA <150 segundos: Administrar 70U / kg.

TCA 150-199 segundos: Administrar 50 U / kg.

La dosis inicial de heparina en bolo no debe exceder 7,000U.

El TCA se debe chequear a los 2 minutos después del bolo de heparina. Si el TCA es <200 segundos, bolos adicionales de heparina de 20 U / kg pueden ser administrados. En caso de que el TCA permanezca <200 segundos, bolos adicionales de 20U / kg se deben administrar hasta que el TCA sea ≥ 200 segundos.

En caso de que surgiera una situación donde se considera clínicamente necesario, a pesar de la posibilidad de un mayor riesgo de hemorragia, administrar dosis más altas de heparina, se recomienda que esta se ajuste cuidadosamente utilizando bolos de acuerdo al peso y que el objetivo del TCA no exceda de 300 segundos.

Durante el procedimiento de angioplastia percutánea coronaria el TCA se debe chequear cada 30 minutos. Si el TCA es <200 segundos, bolos adicionales de heparina de 20 U / kg pueden ser administrados. En caso de que el TCA permanezca <200 segundos, bolos adicionales de 20U / kg se pueden administrar hasta que el TCA sea ≥ 200 segundos. El TCA debe ser revisado antes de, y a los 2 minutos, después de cada bolo de heparina.

Como alternativa a la administración de bolos adicionales como se describe anteriormente, una infusión continua de heparina puede ser iniciada después de la dosis inicial en bolo de heparina hasta alcanzar el objetivo de TCA ≥ 200 segundos a una velocidad de 7U / kg / hr y se continua durante la duración del procedimiento.

Se recomienda suspender la heparina inmediatamente después de la finalización del procedimiento y con la remoción del catéter arterial dentro de las 6 horas. En casos particulares, cuando se utiliza la terapia de heparina prolongadamente después del procedimiento o cuando se retira el catéter más tarde de lo habitual se recomienda una velocidad de infusión inicial de 7 U / kg / h. En todas las circunstancias, la heparina debe suspenderse al menos 2 horas antes de la remoción del catéter arterial.

En el tratamiento concomitante con heparinas para la estabilización de la angina inestable, la anticoagulación debe iniciarse con heparina a un TPP (tiempo parcial de tromboplastina) objetivo de 60-85 segundos. La infusión de heparina debe ser mantenida durante la infusión con Clotínab.

Precauciones de sangrado

Una cuidadosa atención debe prestarse a todos los sitios de hemorragia potenciales, incluyendo arterial y sitios de punción venosa, sitios de inserción de catéteres, cortaduras y sitios de punción de la aguja.

Clotinab se asocia con un aumento en la tasa de hemorragia, especialmente en el sitio de acceso arterial al colocar el catéter de la arteria femoral. Las siguientes son recomendaciones específicas para el cuidado del sitio de acceso:

- Cuando sea apropiado, coloque el catéter arterial para el acceso vascular (evite la colocación del catéter venoso).
- Puncione solamente la pared anterior de la arteria o vena al establecer el acceso vascular.

Cuando el catéter arterial está en la arteria femoral: • Comprobar el sitio de inserción del catéter y los pulsos distales de la pierna afectada (s) cada 15 minutos durante 1 hora, después cada hora durante 6 horas.

- Mantener reposo absoluto con la cabecera de la cama $\leq 30^\circ$.
- Mantener la pierna afectada (s) estirada
- Mediar el dolor en la espalda/ ingle según sea necesario.
- Educar a los pacientes sobre el cuidado post- operatorio a través de instrucciones verbales.

Extracción del catéter de la arteria femoral

- La heparina debe suspenderse al menos 2 horas antes de la remoción del catéter arterial.
- Compruebe TPP o TCA antes de la remoción del catéter arterial; no retire a menos que el TPP ≤ 50 segundos o TCA ≤ 175 seg.

Aplique presión en el lugar de acceso durante al menos 30 minutos después de la remoción del catéter, ya sea mediante compresión manual o un dispositivo mecánico.

- Aplicar el vendaje compresivo después de lograr la hemostasia.

Después de la remoción del catéter de la arteria femoral

- Chequear la ingle por si hay hemorragia / hematoma y los pulsos distales cada 15 minutos durante la primera hora o hasta que se estabilice, después cada hora durante 6 horas después de la remoción del catéter.
- Continuar reposo completo en cama con la cabecera de la cama $\leq 30^\circ$ y la pierna (s) afectada estiradas por 6-8 horas después de la extracción del catéter femoral, 6-8 horas después de la discontinuación de Clotinab o 4 horas después de la suspensión de la heparina, el que sea más tarde.
- Retirar el vendaje compresivo antes de la deambulaci3n.
- Continuar medicaci3n para el malestar.

Manejo del sangrado del sitio de acceso femoral / Formaci3n Hematoma.

En el caso de sangrado en la ingle, con o sin formación de hematoma, se recomiendan los siguientes procedimientos:

- Bajar la cabeza de la cama a 0°.
- Aplicar dispositivo de presión / compresión manual hasta que se haya alcanzado una hemostasia.
- Cualquier hematoma debe ser medido y monitoreado para ver si aumenta.
- Cambiar vendaje de presión, según sea necesario.
- Si está siendo tratado con heparina, chequear TPP y ajustar la heparina cuando sea necesario.
- Mantener el acceso intravenoso si el catéter se ha retirado.

Si la hemorragia inguinal continúa o el hematoma se expande durante la infusión con Clotinab, a pesar de las medidas anteriores, la infusión debe interrumpirse inmediatamente y el catéter arterial retirarlo de acuerdo con las directrices mencionadas anteriormente. Después de la remoción del catéter, el acceso intravenoso debe mantenerse hasta que se controle la hemorragia.

Para Clotinab, no ha habido ningún informe de hemorragia retroperitoneal durante la administración.

El abcximab se asocia con un mayor riesgo de hemorragia retroperitoneal en asociación con la punción vascular femoral. El uso de catéteres venosos debe reducirse al mínimo y sólo la pared anterior de la arteria o vena debe ser perforado a la hora de establecer el acceso vascular

El abciximab rara vez se ha asociado con hemorragia pulmonar (principalmente alveolar). Esto puede presentarse con hipoxemia, infiltrados alveolares en la radiografía de tórax, hemoptisis, o una caída inexplicable en la hemoglobina. Si se confirma, Clotinab y todos anticoagulantes y otros medicamentos antiplaquetarios deben interrumpirse inmediatamente.

Sangrado gastrointestinal: Profilaxis

Con el fin de prevenir el sangrado GI espontáneo, se recomienda que los pacientes se traten previamente con antagonistas de los receptores H2 de histamina o antiácidos líquidos. Antieméticos deben administrarse según sea necesario para evitar los vómitos.

Atención de enfermería general

Las punciones arteriales y venosas innecesarias, inyecciones intramusculares, el uso rutinario de catéteres urinarios, intubación nasotraqueal, sondas nasogástricas y manguitos automáticos de presión arterial deben ser evitados. Al

realizar el acceso intravenoso, los sitios no compresibles (por ejemplo, subclavia o venas yugulares) deben ser evitados. Los sitios de punción vascular deben ser documentados y monitoreados.

En el monitoreo del paciente antes de la administración de Clotinab, un recuento de plaquetas, TCA, el tiempo de protrombina (TP) y el TPP debe medirse para identificar anomalías preexistentes de la coagulación. Los recuentos de plaquetas adicionales se deben tomar de 2-4 horas después de la dosis en bolo y a las 24 horas. Mediciones de hemoglobina y hematocrito deben obtenerse antes de la administración Clotinab, a las 12 horas después de la inyección en bolo de Clotinab, y de nuevo a las 24 horas después de la misma.

Unos electrocardiogramas (ECG) de 12 derivaciones deben obtenerse antes de la inyección en bolo de Clotinab, se debe repetir una vez que el paciente ha regresado a la habitación del hospital de la sala de hemodinamia y a las 24 horas después de la inyección en bolo de Clotinab. Los signos vitales (incluyendo presión arterial y pulso) se deben obtener por hora durante las primeras 4 horas después de la inyección en bolo de Clotinab, y después a las 6, 12, 18, y 24 horas de la inyección en bolo.

Trombocitopenia, incluyendo trombocitopenia severa, se ha observado con la administración de Clotinab. En estudios clínicos, sólo un caso de trombocitopenia severa (<50.000 células / μ l) se produjo dentro de las primeras 24 horas de la administración.

Para evaluar la posibilidad de trombocitopenia, el recuento de plaquetas se debe chequear antes del tratamiento, 2 a 4 horas después de la dosis en bolo de Clotinab y a las 24 horas. Si un paciente experimenta una disminución de plaquetas aguda, se deben determinar recuentos de plaquetas adicionales. Estos recuentos de plaquetas deben procesarse en tres tubos separados que contienen ácido etilén diamino tetra acético (EDTA), citrato y heparina para excluir pseudotrombocitopenia, debido a la interacción anticoagulante in vitro. Si se comprueba una trombocitopenia real, Clotinab debe interrumpirse de inmediato. Un recuento de plaquetas diario debe realizarse hasta que vuelve a la normalidad. Si el recuento plaquetario de un paciente disminuye a 60.000 células / μ l, la heparina y el ácido acetilsalicílico debe interrumpirse. Si el recuento plaquetario de un paciente cae por debajo de 50.000 células / μ l, se debe considerar la transfusión de plaquetas, especialmente si el paciente está sangrando y / o está en curso de procedimientos invasivos. Si el recuento de plaquetas del paciente cae por debajo de 20.000 células / μ l, se debe realizar transfusión de plaquetas. La decisión de utilizar la transfusión de plaquetas debe basarse en el juicio clínico en cada caso individual. La trombocitopenia se ha observado a tasas más altas al seguir readministraciones.

Transfusión para restaurar la función de las plaquetas

En el caso de hemorragia severa incontrolada o la necesidad de una cirugía de emergencia, Clotinab debe interrumpirse.

En la mayoría de los pacientes, el tiempo de sangrado vuelve a la normalidad dentro de las 12 horas. Si el tiempo de sangrado prolongado permanece y / o hay una marcada inhibición de la función plaquetaria y / o se requiere hemostasia rápida y / o en los casos donde la hemostasia no se restablece adecuadamente, debe considerarse la posibilidad de buscar consejo de un hematólogo con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de trastornos de la coagulación.

La transfusión de un donador de plaquetas ha demostrado restaurar la función de las mismas después de la administración de abciximab en estudios con animales y las transfusiones de plaquetas frescas de donantes aleatorios se han dado empíricamente para restaurar la función plaquetaria en los seres humanos.

Al considerar la necesidad de transfundir los pacientes, el volumen intravascular del paciente debe ser evaluado. Si el paciente está hipovolémico, entonces el volumen intravascular debe ser restaurado adecuadamente con cristaloides; en los pacientes asintomáticos, anemia normovolémica (hemoglobina 7-10 g / dL), puede ser bien tolerado. La transfusión no está indicada a menos que se observe un deterioro en los signos vitales o que el paciente desarrolle signos y síntomas. En los pacientes sintomáticos (por ejemplo, síncope, disnea, hipotensión postural, taquicardia), los cristaloides deben ser utilizados para reemplazar el volumen intravascular.

Si los síntomas persisten, el paciente debe recibir transfusiones con concentrados de hematíes o sangre entera en una base de unidad por unidad para aliviar los síntomas; una unidad puede ser suficiente.

Si se requiere hemostasia rápida, las dosis terapéuticas de plaquetas se pueden administrar (por lo menos $5,5 \times 10^{11}$ plaquetas). La redistribución de Clotinab de los receptores plaquetarios endógenos a las plaquetas, en pacientes que han sido transfundidos, puede tener lugar. Una sola transfusión puede ser suficiente para reducir el bloqueo del receptor de 60% a 70% restaurando la función plaquetaria. Transfusiones de plaquetas se puede repetir para mantener la hemostasia.

El uso de trombolíticos, anticoagulantes y otros agentes antiplaquetarios

Debido a que Clotinab inhibe la agregación plaquetaria, se debe tener precaución cuando se utiliza con otros medicamentos que afectan a la hemostasia, tales como

heparina, anticoagulantes orales, warfarina, trombolíticos y agentes antiplaquetarios distintos del ácido acetilsalicílico, como el dipiridamol, ticlopidina, o dextranos de bajo peso molecular.

Los datos de los pacientes que recibieron trombolíticos sugieren un aumento en el riesgo de sangrado cuando abciximab se administra a los pacientes tratados con los primeros en dosis suficientes para producir un estado fibrinolítico sistémico. Por lo tanto, el uso de la terapia con Clotinab para angioplastia de rescate en aquellos pacientes que han recibido terapia trombolítica sistémica, se debe considerar solamente después de una cuidadosa consideración de los riesgos - beneficios para cada paciente.

Si se requiere una intervención urgente para los síntomas refractarios en un paciente que recibe Clotinab (o lo ha recibido en las 48 horas anteriores), se recomienda que la angioplastia coronaria se intente para salvar la situación. Antes de nuevas intervenciones quirúrgicas, el tiempo de sangrado debe ser determinado y debe ser de 12 minutos o menos. En caso de que la angioplastia coronaria y cualquier otro procedimiento falle, y si el aspecto angiográfico sugiere que la etiología es debido a una trombosis, podrá tomarse en consideración la administración del tratamiento trombolítico adyuvante por vía intracoronaria. Un estado fibrinolítico sistémico se debe evitar en lo posible.

Reacciones de Hipersensibilidad

Las reacciones de hipersensibilidad se deben anticipar cuando se administran soluciones de proteínas como Clotinab. Adrenalina, dopamina, teofilina, antihistamínicos y corticosteroides deben estar disponibles para su uso inmediato. Si aparecen síntomas de una reacción alérgica o anafilaxia, la perfusión debe interrumpirse inmediatamente. La administración subcutánea de 0,3 a 0,5 ml de adrenalina acuosa (dilución 1: 1000), y el uso de corticosteroides, asistencia respiratoria y otras medidas de reanimación son esenciales.

Hipersensibilidad o reacciones alérgicas se han observado en raras ocasiones después del tratamiento con Clotinab. Las reacciones anafilácticas (a veces mortales) se han notificado muy raramente y, potencialmente, pueden ocurrir en cualquier momento durante la administración.

Readministración

La administración de Clotinab puede dar lugar a la formación de anticuerpos humanos anti-quiméricos (HACA) que potencialmente podrían causar reacciones alérgicas o de hipersensibilidad (incluyendo anafilaxis), trombocitopenia, o un beneficio disminuido durante la readministración.

La evidencia disponible sugiere que los anticuerpos humanos a otros anticuerpos monoclonales no hacen una reacción cruzada con Clotina[®].

Enfermedad renal

Los beneficios pueden ser reducidos en pacientes con enfermedad renal. El uso de Clotinab en pacientes con insuficiencia renal severa debe considerarse sólo después de una cuidadosa evaluación de los riesgos y beneficios.

Debido a que el riesgo potencial de sangrado es mayor en pacientes con enfermedad renal severa, los pacientes deben ser monitorizados por sangrado. En caso de que ocurra una hemorragia grave, una transfusión de plaquetas debe ser considerada.

El uso de Clotinab en pacientes que reciben diálisis está contraindicado.

Reacciones adversas:

Reacciones adversas en estudios clínicos:

Comunes: Trombocitopenia, bradicardia náuseas, vómito, dolor en el pecho, fiebre, dolor en el sitio de punción, dolor abdominal, dolor de espalda, dolor de cabeza, sangrado, hipotensión, edema periférico.

Poco común: Hemorragia intracraneal

Raros: Taponamiento cardíaco, reacciones de hipersensibilidad / alérgicas, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, hemorragia pulmonar, trastornos vasculares.

Interacciones:

Clotinab se ha estudiado formalmente como un complemento a la heparina y al tratamiento con ácido acetilsalicílico. En presencia de Clotinab, la heparina se asocia con un aumento en la incidencia de hemorragia. La experiencia limitada con Clotinab en pacientes que han recibido trombolíticos sugiere un aumento en el riesgo de sangrado. Aunque no se han realizado estudios formales de Clotinab con otros medicamentos cardiovasculares comúnmente usados, en los estudios clínicos no se han registrado reacciones adversas asociadas con el uso concomitante de otros medicamentos utilizados en el tratamiento de la angina de pecho, infarto de miocardio o la hipertensión, ni con líquidos de infusión intravenosa comunes. Estos medicamentos incluyen warfarina (antes y después, pero no durante la Angioplastia coronaria percutánea transluminal), bloqueadores de los receptores beta-adrenérgicos, antagonistas de los canales de calcio,

inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) , y los nitratos intravenosos y orales.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo Etario: La dosis recomendada en adultos es un bolo intravenoso de 0,25 mg/kg administrado 10 a 60 minutos antes del inicio de la intervención coronaria percutánea, seguido por una infusión intravenosa continua de 0,125 µg/kg/min (hasta 10 µg/min como máximo) durante 12 horas.

En pacientes con angina inestable que no responden al tratamiento médico convencional, y que han sido programados para una intervención coronaria percutánea dentro de las siguientes 24 horas, el tratamiento recomendado es con un bolo intravenoso de 0,25 µg/kg de Clotinab seguido por una infusión intravenosa de 10 µg/min durante 18 a 24 horas, concluyendo una hora después de la intervención coronaria percutánea.

Pacientes Pediátricos:

No se recomienda utilizar Clotinab en pacientes pediátricos menores de 18 años debido a la falta de datos sobre seguridad y eficacia.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 17.1.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto allegado mediante radicado No. 2016163090.

3.1.3.10. KEYTRUDA

Expediente : 20118884
Radicado : 2016163238
Fecha : 17/11/2016
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S

Composición: Cada mL contiene 25mg de Pembrolizumab

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones: Melanoma

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

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas

Keytruda está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) metastásico, cuyos tumores expresan PD-L1 con un $\geq 50\%$ de puntuación de proporción de células tumorales (PPT), determinado por una prueba validada, sin aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK.

Keytruda está indicado para el tratamiento de pacientes con NSCLC, cuyos tumores expresan PD-L1 con un $\geq 1\%$ PPT, determinado mediante una prueba validada y que han recibido quimioterapia con platino. Los pacientes con aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber recibido la terapia previa para estas aberraciones antes de recibir Keytruda.

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

Precauciones y advertencias: Reacciones adversas mediadas inmunológicamente

Se han presentado reacciones adversas mediadas inmunológicamente en pacientes que recibieron Keytruda. En los ensayos clínicos, la mayoría de las reacciones adversas mediadas inmunológicamente fueron reversibles y fueron manejadas con interrupciones de Keytruda, administración de corticoides y/o con tratamiento de apoyo. Reacciones adversas inmunomediadas que afectan más de un sistema corporal, pueden ocurrir simultáneamente.

Cuando se sospechan reacciones adversas mediadas inmunológicamente, se debe garantizar una evaluación adecuada para confirmar la etiología o excluir otras causas. Con base en la severidad de la reacción adversa, suspender Keytruda y administrar corticoides (ver a continuación). Después de mejorar a Grado 1 o menos, iniciar la disminución de corticoides y continuar la disminución gradual durante al menos 1 mes. Con base en datos limitados de los estudios clínicos en pacientes cuyas reacciones adversas relacionadas inmunológicamente no pudieron ser controladas con el uso de corticoides, puede considerarse la administración de otros inmunosupresores sistémicos. Reiniciar Keytruda si la reacción adversa permanece en Grado 1 o menos siguiendo la disminución de corticoides. Si se produce otro episodio de reacción adversa severa, suspenda Keytruda permanentemente.

Neumonitis mediada inmunológicamente

Se reportó neumonitis (incluyendo los casos fatales) en pacientes que recibieron Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de neumonitis. Si se sospecha neumonitis, evaluar con imágenes radiográficas y excluir otras causas. Administrar corticoides para Grado 2 o eventos mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción de la dosis), suspender

Keytruda en caso de neumonitis moderada (Grado 2) y discontinuar permanentemente Keytruda en neumonitis severa (Grado 3), con riesgo para la vida (Grado 4) o moderada recurrente (Grado 2).

Colitis mediada inmunológicamente

Se ha reportado colitis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de colitis y excluir otras causas. Administrar corticoides para los eventos Grado 2 o mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción de la dosis), suspender Keytruda en caso de colitis moderada (Grado 2) o colitis severa (Grado 3) y discontinuar permanentemente Keytruda en caso de colitis que ponga en riesgo la vida (Grado 4).

Hepatitis mediada inmunológicamente

Se ha reportado hepatitis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función hepática (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y como se indica con base en la evaluación clínica) y síntomas de hepatitis y excluir otras causas. Administrar corticoides (dosis inicial 0.5-1 mg/kg/día [para eventos Grado 2] y 1-2 mg/kg/día [para eventos Grado 3 o mayores] prednisona o su equivalente, seguido de una reducción de la dosis) y con base en la severidad de las elevaciones de las enzimas hepáticas, interrumpir o suspender Keytruda.

Nefritis mediada inmunológicamente

Se ha reportado nefritis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función renal y excluir otras causas. Administrar corticoides para eventos Grado 2 o mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción de la dosis), suspender Keytruda en caso de nefritis moderada (Grado 2) y discontinuar permanentemente Keytruda en caso de nefritis severa (Grado 3) o que ponga en riesgo la vida (Grado 4).

Endocrinopatías mediadas inmunológicamente

Se ha reportado hipofisitis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de hipofisitis (incluyendo hipopituitarismo e insuficiencia suprarrenal secundaria) y excluir otras causas. Administrar corticoides para tratar la insuficiencia suprarrenal secundaria y hacer reemplazo hormonal según lo indicado clínicamente, suspender Keytruda en caso de hipofisitis moderada (Grado 2), interrumpir o suspender Keytruda en caso de hipofisitis severa (Grado 3) o que ponga en riesgo la vida (Grado 4).

Se ha reportado diabetes mellitus tipo 1, incluyendo cetoacidosis diabética, en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar hiperglucemia u otros signos y síntomas de diabetes. Administrar insulina para la diabetes tipo 1 y suspender Keytruda en casos de hiperglucemia severa, hasta que se logre el control metabólico.

Se han reportado trastornos de la tiroides en pacientes que reciben Keytruda y pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento; por tanto, se debe monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función tiroidea (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y según lo indicado en base a la evaluación clínica) y signos y síntomas clínicos de trastornos de la tiroides. El hipotiroidismo se puede manejar con terapia de reemplazo sin interrupción del tratamiento y sin corticoides. El hipertiroidismo puede manejarse sintomáticamente. Interrumpir o suspender Keytruda en caso de hipertiroidismo severo (Grado 3) o que ponga en riesgo la vida (Grado 4).

Se puede considerar la continuación de Keytruda en pacientes con endocrinopatía severa (Grado 3) o que ponga en riesgo la vida (Grado 4) que mejoran a Grado 2 o menor y se controlan con reemplazo hormonal.

Otras reacciones adversas mediadas inmunológicamente

Las siguientes reacciones adversas adicionales mediadas inmunológicamente, clínicamente significativas, fueron reportadas en menos del 1% (a menos que se indique lo contrario) de los pacientes tratados con Keytruda en Keynote-001, Keynote-002, Keynote-006 y Keynote-010: uveítis, miositis, síndrome Guillain-Barré, pancreatitis y reacciones cutáneas severas (1.4%).

Casos de estas reacciones adversas inmunomediadas, algunas de las cuales fueron severas, han sido reportadas en estudios clínicos o en uso post-comercialización.

Reacciones relacionadas con la infusión

Se han reportado reacciones severas a la infusión en 6 (0.2%) de los 2799 pacientes que reciben Keytruda en Keynote-001, Keynote-002, Keynote-006 y Keynote-010. En caso de reacciones severas a la infusión, suspender la infusión y discontinuar permanentemente Keytruda. Los pacientes con reacción leve o moderada a la infusión pueden continuar recibiendo Keytruda con supervisión cercana; se puede considerar la premedicación con antipiréticos y antihistamínicos.

Reacciones adversas: Experiencia en los Ensayos Clínicos

La seguridad de Keytruda fue evaluada en 2799 pacientes en estudios controlados y no controlados. La duración promedio del tratamiento fue de 4.2 meses (rango 1 día a 30.4 meses) incluyendo 1153 pacientes tratados durante seis meses o más y 600 pacientes tratados durante un año o más. Keytruda fue discontinuado por reacciones adversas relacionadas con el tratamiento en el 5% de los pacientes. Los eventos adversos serios (EAS) relacionados con el tratamiento reportados hasta 90 días después de la última dosis se presentaron en el 10% de los pacientes que recibieron Keytruda. De estos EAS relacionados con el tratamiento, los más comunes fueron neumonitis, colitis, diarrea y pirexia.

Reacciones adversas mediadas inmunológicamente:

Las reacciones adversas mediadas inmunológicamente se presentan en base a 2799 pacientes con melanoma y NSCLC. El perfil de seguridad fue generalmente similar para los pacientes con melanoma y NSCLC. La Tabla 1 presenta la incidencia de las reacciones adversas mediadas inmunológicamente de acuerdo al Grado que se produjeron en pacientes que recibieron Keytruda.

Tabla 1: Reacción Adversas Mediadas Inmunológicamente

Reacción Adversa	KEYTRUDA 2 mg/kg cada 3 semanas o 10 mg/kg cada 2 o 3 semanas n=2117				
	Todos los grados (%)	Grado 2 (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Grado 5 (%)
Hipotiroidismo*	8.5	6.2	0.1	0	0
Hipertiroidismo	3.4	0.8	0.1	0	0
Neumonitis	3.4	1.3	0.9	0.3	0.1
Colitis	1.7	0.4	1.1	<0.1	0
Hepatitis	0.7	0.1	0.4	<0.1	0
Hipofisitis	0.6	0.2	0.3	<0.1	0
Nefritis	0.3	0.1	0.1	<0.1	0
Diabetes Mellitus Tipo 1	0.2	<0.1	0.1	0.1	0

*En pacientes con Carcinoma de Cabeza y Cuello Escamoso Celular HNSCC (n=192) la incidencia de hipotiroidismo fue 14.1% (todos los grados) con 0.5% Grado 3. En pacientes con Linfoma Hodgkin clásico cHL (n=241) la incidencia de hipotiroidismo fue 12.9%; todos los casos fueron Grado 1 o 2.

Endocrinopatías: La mediana de tiempo hasta la aparición de la hipofisitis fue de 3.7 meses (rango 1 día a 11.9 meses). La mediana de la duración fue de 4.7 meses (rango 8+ días a 12.7 ± meses). La hipofisitis condujo a discontinuación de Keytruda en 4 pacientes (0.1%). La hipofisitis fue resuelta en 7 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición del hipertiroidismo fue de 1.4 meses (rango 1 día a 21.9 meses). La mediana de la duración fue de 2.1 meses (rango 3 días a 15.0+ meses). El hipertiroidismo provocó discontinuación de Keytruda en 2 pacientes (<0.1%). El hipertiroidismo se resolvió en 71 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición del hipotiroidismo fue de 3.5 meses (rango 1 día a 18.9 meses). La mediana de la duración no se alcanzó (rango 2 días a 27.7+ meses). Un (<0.1%) paciente suspendió Keytruda debido a hipotiroidismo.

Neumonitis: La mediana de tiempo hasta la aparición de neumonitis fue de 3.3 meses (rango 2 días a 19.3 meses). La mediana de la duración fue de 1.5 meses (rango 1 día a 17.2+ meses). La neumonitis condujo a la discontinuación de Keytruda en 36 pacientes (1.3%). La neumonitis se resolvió en 55 pacientes.

Colitis: La mediana de tiempo hasta la aparición de colitis fue de 3.5 meses (rango 10 días a 16.2 meses). La mediana de la duración fue de 1.3 meses (rango 1 día a 8.7+ meses). La colitis condujo a discontinuación de Keytruda en 15 pacientes (0.5%). La colitis se resolvió en 41 pacientes.

Hepatitis: La mediana de tiempo hasta la aparición de hepatitis fue de 1.3 meses (rango 8 días a 21.4 meses). La mediana de la duración fue de 1.8 meses (rango 8 días a 20.9+ meses). La hepatitis condujo a la discontinuación de Keytruda en 6 pacientes (0.2%). La hepatitis se resolvió en 15 pacientes.

Nefritis: La mediana del tiempo hasta la aparición de la nefritis fue de 5.1 meses (rango 12 días a 12.8 meses). La mediana de duración fue de 3.3 meses (rango 12 días a 8.9+ meses). La nefritis condujo a la discontinuación de Keytruda en 3 pacientes (0.1%). La nefritis se resolvió en 5 pacientes.

Otros eventos adversos

Melanoma

La tabla 2 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con melanoma tratado con Keytruda en Keynote-006. Los eventos adversos más comunes (reportados en al menos el 15% de los pacientes) fueron artralgias y tos.

Tabla 2: Eventos Adversos que Ocurrieron en $\geq 10\%$ de los Pacientes Tratados con KEYTRUDA y con Mayor Incidencia que en el Brazo tratado con Ipilimumab (Diferencia Entre Brazo de $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grado 3]) (KEYNOTE-006)

Eventos Adversos	KEYTRUDA 10 mg/kg cada 2 o 3 semanas n=555		Ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas n=256	
	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conjuntivo				
Artralgia	18	0	10	1
Dolor de espalda	12	1	7	1
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos				
Tos	17	0	7	0
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo				
Vitiligo	11	0	2	0

* De estos eventos adversos $\geq 10\%$, ninguno fue reportado como Grado 4.

La Tabla 3 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con melanoma tratados con Keytruda a la dosis recomendada en Keynote-002. El evento adverso más común (reportado en al menos el 20% de los pacientes) fue prurito.

Tabla 3: Eventos Adversos que Ocurren en $\geq 10\%$ de los Pacientes con Melanoma Tratados con Keytruda y a una Incidencia Mayor que en el Brazo con Quimioterapia (Diferencia Entre Brazo de $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grados 3-4]) (Keynote-002)

	KEYTRUDA 2 mg/kg cada 3 semanas n=178		Quimioterapia n=171	
Eventos Adversos	Todos los Grados (%)	Grado 3-4* (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3-4* (%)
Trastornos Gastrointestinales				
Dolor Abdominal	13	2	8	1
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo				
Prurito	25	0	8	0
Sarpullido	13	0	8	0
Trastornos de la Nutrición y del Metabolismo				
Hiponatremia	11	3	5	1
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conjuntivo				
Artralgia	15	1	10	1

* De estos eventos adversos $\geq 10\%$, ninguno fue reportado como Grado 4 en pacientes que recibieron Keytruda a dosis de 2 mg/kg. La hiponatremia fue reportada como Grado 4 en un paciente que recibió quimioterapia.

En general, el perfil de seguridad fue similar con todas las dosis y también fue similar entre los pacientes naïve a ipilimumab y los pacientes sin terapia previa con ipilimumab.

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas

La Tabla 4 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes previamente tratados con NSCLC que recibieron Keytruda en Keynote-010. El evento adverso más común (reportado en al menos el 15% de los pacientes) fue tos. Los eventos adversos que ocurrieron en pacientes con NSCLC no tratado previamente que recibieron Keytruda en Keynote-024 fueron generalmente similares a aquellos que ocurrieron en los pacientes en Keynote-010.

Tabla 4: Eventos Adversos que Ocurren en $\geq 10\%$ de los Pacientes con NSCLC Tratados con Keytruda y a una Incidencia Mayor que en el Brazo con Docetaxel (Diferencia Entre Brazo de $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grado 3]) (Keynote-010)

	KEYTRUDA 2 o 10 mg/kg cada 3 semanas n=682		Docetaxel 75 mg/m ² cada 3 semanas n=309	
Evento Adverso	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos				
Tos	19	1	14	0
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo				
Prurito	14	<1	7	0
Sarpullido	11	0	3	<1

* De estos eventos adversos $\geq 10\%$, ninguno fue reportado como Grado 4.

Otros Carcinomas

Los eventos adversos que ocurrieron en pacientes con HNSCC y cHL fueron generalmente similares a aquellos que ocurrieron en pacientes con melanoma o NSCLC.

Interacciones: No se ha realizado ningún estudio farmacocinético formal sobre la interacción farmacológica con Keytruda. Dado que pembrolizumab se elimina de la circulación a través de catabolismo, se espera que no haya interacciones metabólicas entre medicamentos.

Se debe evitar el uso de corticoides o inmunosupresores antes de iniciar el tratamiento con Keytruda debido a su posible interferencia con la actividad farmacodinámica y la eficacia de Keytruda. Sin embargo, los corticoides sistémicos y otros inmunosupresores pueden utilizarse después de iniciar Keytruda para el tratamiento de reacciones adversas mediadas inmunológicamente.

Dosificación y Grupo Etario:

General

Selección de Pacientes

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas

Los pacientes para tratamiento de NSCLC avanzado con Keytruda, deben ser seleccionados en base a la presencia de expresión positiva de PD-L1.

Dosis Recomendada

Keytruda es administrado como una infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas.

La dosis recomendada de Kevtruda es:

- 200 mg para NSCLC no tratado previamente.
- 2 mg/kg para melanoma o NSCLC previamente tratado.

Los pacientes deben ser tratados con Keytruda hasta la progresión de la enfermedad o presencia de toxicidad inaceptable. Se han observado respuestas atípicas (es decir, un aumento inicial y transitorio en el tamaño del tumor o nuevas lesiones pequeñas dentro de los primeros meses, seguidas de contracción del tumor). Los pacientes clínicamente estables, con evidencia inicial de progresión de la enfermedad, deben permanecer en tratamiento hasta que se confirme la progresión de la enfermedad.

Modificaciones de la dosis

Interrumpir Keytruda por reacciones adversas mediadas inmunológicamente, incluyendo:

- Neumonitis - moderada (Grado 2; National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE v.4))
- Colitis - moderada o severa (Grado 2 o 3)
- Nefritis - moderada (Grado 2)
- Endocrinopatías - severas o potencialmente mortales (Grado 3 o 4)
- Hepatitis asociada con:
 - Elevación de la aspartato aminotransferasa (AST) o de la alanina aminotransferasa (ALT) >3 a 5 veces el límite superior normal (LSN) o bilirrubina total >1.5 a 3 veces el LSN.

Reanudar Keytruda en pacientes cuyas reacciones adversas se recuperen a Grado 0-1.

Suspender permanentemente Keytruda:

- Si la dosis del corticoide no puede reducirse a ≤ 10 mg de prednisona o su equivalente por día, durante 12 semanas
- Si la toxicidad relacionada con el tratamiento no se resuelve a Grado 0-1, en las 12 semanas siguientes a la administración de la última dosis de Keytruda
- Si ocurre otro episodio de cualquier toxicidad severa
- Por reacciones adversas, incluyendo:
 - Toxicidad que represente peligro para la vida (Grado 4), excepto endocrinopatías que mejoren a Grado 2 o menos y que se controlen con hormonas de reemplazo
 - Neumonitis mediada inmunológicamente, severa o potencialmente mortal (Grado 3 o 4) o moderada y recurrente (Grado 2)
 - Nefritis mediada inmunológicamente, de intensidad severa o que compromete la vida (Grado 3 o 4)
 - Hepatitis mediada inmunológicamente asociada con:
 - AST o ALT >5 veces el LSN o bilirrubina total >3 veces el LSN
 - Para pacientes con metástasis hepática que inicien tratamiento con elevación moderada (Grado 2) de la AST o ALT, si la AST o la ALT aumentan $\geq 50\%$ con respecto al valor basal y dura ≥ 1 semana

Reacciones severas o potencialmente mortales, relacionadas con la infusión (Grado 3 o 4)

Pacientes Pediátricos

Todavía no se ha establecido la seguridad, ni la eficacia de KEYTRUDA en menores de 18 años de edad.

Pacientes Geriátricos

No se reportaron diferencias generales, en la seguridad o eficacia, entre pacientes de edad avanzada (65 años y más) y pacientes más jóvenes (menos de 65 años). No fue necesario ningún ajuste de dosis en esta población.

Insuficiencia Renal

No es necesario hacer ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Keytruda no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia renal severa.

Insuficiencia Hepática

No es necesario hacer ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. Keytruda no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa.

Vía de Administración: Intravenosa

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 10 2016
- Información para prescribir versión 10 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 mL contiene 25 mg de pembrolizumab

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones: Melanoma

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

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas

Keytruda está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) metastásico, cuyos tumores expresan PD-L1 con un $\geq 50\%$ de puntuación de proporción de células tumorales (PPT), determinado por una prueba validada, sin aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK.

Keytruda está indicado para el tratamiento de pacientes con NSCLC, cuyos tumores expresan PD-L1 con un $\geq 1\%$ PPT, determinado mediante una prueba validada y que han recibido quimioterapia con platino. Los pacientes con

aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber recibido la terapia previa para estas aberraciones antes de recibir Keytruda.

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

Precauciones y advertencias: Reacciones adversas mediadas inmunológicamente. Se han presentado reacciones adversas mediadas inmunológicamente en pacientes que recibieron Keytruda. En los ensayos clínicos, la mayoría de las reacciones adversas mediadas inmunológicamente fueron reversibles y fueron manejadas con interrupciones de Keytruda, administración de corticoides y/o con tratamiento de apoyo. Reacciones adversas inmunomediadas que afectan más de un sistema corporal, pueden ocurrir simultáneamente.

Cuando se sospechan reacciones adversas mediadas inmunológicamente, se debe garantizar una evaluación adecuada para confirmar la etiología o excluir otras causas. Con base en la severidad de la reacción adversa, suspender Keytruda y administrar corticoides (ver a continuación). Después de mejorar a Grado 1 o menos, iniciar la disminución de corticoides y continuar la disminución gradual durante al menos 1 mes. Con base en datos limitados de los estudios clínicos en pacientes cuyas reacciones adversas relacionadas inmunológicamente no pudieron ser controladas con el uso de corticoides, puede considerarse la administración de otros inmunosupresores sistémicos. Reiniciar Keytruda si la reacción adversa permanece en Grado 1 o menos siguiendo la disminución de corticoides. Si se produce otro episodio de reacción adversa severa, suspenda Keytruda permanentemente.

Neumonitis mediada inmunológicamente

Se reportó neumonitis (incluyendo los casos fatales) en pacientes que recibieron Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de neumonitis. Si se sospecha neumonitis, evaluar con imágenes radiográficas y excluir otras causas. Administrar corticoides para Grado 2 o eventos mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción de la dosis), suspender Keytruda en caso de neumonitis moderada (Grado 2) y discontinuar permanentemente Keytruda en neumonitis severa (Grado 3), con riesgo para la vida (Grado 4) o moderada recurrente (Grado 2).

Colitis mediada inmunológicamente

Se ha reportado colitis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de colitis y excluir otras causas. Administrar corticoides para los eventos Grado 2 o mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción de la dosis), suspender Keytruda en caso de colitis moderada (Grado 2) o colitis severa (Grado

3) y discontinuar permanentemente Keytruda en caso de colitis que ponga en riesgo la vida (Grado 4).

Hepatitis mediada inmunológicamente

Se ha reportado hepatitis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función hepática (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y como se indica con base en la evaluación clínica) y síntomas de hepatitis y excluir otras causas. Administrar corticoides (dosis inicial 0.5-1 mg/kg/día [para eventos Grado 2] y 1-2 mg/kg/día [para eventos Grado 3 o mayores] prednisona o su equivalente, seguido de una reducción de la dosis) y con base en la severidad de las elevaciones de las enzimas hepáticas, interrumpir o suspender Keytruda.

Nefritis mediada inmunológicamente

Se ha reportado nefritis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función renal y excluir otras causas. Administrar corticoides para eventos Grado 2 o mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción de la dosis), suspender Keytruda en caso de nefritis moderada (Grado 2) y discontinuar permanentemente Keytruda en caso de nefritis severa (Grado 3) o que ponga en riesgo la vida (Grado 4).

Endocrinopatías mediadas inmunológicamente

Se ha reportado hipofisitis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de hipofisitis (incluyendo hipopituitarismo e insuficiencia suprarrenal secundaria) y excluir otras causas. Administrar corticoides para tratar la insuficiencia suprarrenal secundaria y hacer reemplazo hormonal según lo indicado clínicamente, suspender Keytruda en caso de hipofisitis moderada (Grado 2), interrumpir o suspender Keytruda en caso de hipofisitis severa (Grado 3) o que ponga en riesgo la vida (Grado 4).

Se ha reportado diabetes mellitus tipo 1, incluyendo cetoacidosis diabética, en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar hiperglucemia u otros signos y síntomas de diabetes. Administrar insulina para la diabetes tipo 1 y suspender Keytruda en casos de hiperglucemia severa, hasta que se logre el control metabólico.

Se han reportado trastornos de la tiroides en pacientes que reciben Keytruda y pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento; por tanto, se debe monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función tiroidea (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y según lo indicado en base a la evaluación clínica) y signos y síntomas clínicos de trastornos de la tiroides. El hipotiroidismo se puede manejar con terapia de reemplazo sin interrupción del

tratamiento y sin corticoides. El hipertiroidismo puede manejarse sintomáticamente. Interrumpir o suspender Keytruda en caso de hipertiroidismo severo (Grado 3) o que ponga en riesgo la vida (Grado 4).

Se puede considerar la continuación de Keytruda en pacientes con endocrinopatía severa (Grado 3) o que ponga en riesgo la vida (Grado 4) que mejoran a Grado 2 o menor y se controlan con reemplazo hormonal.

Otras reacciones adversas mediadas inmunológicamente

Las siguientes reacciones adversas adicionales mediadas inmunológicamente, clínicamente significativas, fueron reportadas en menos del 1% (a menos que se indique lo contrario) de los pacientes tratados con Keytruda en Keynote-001, Keynote-002, Keynote-006 y Keynote-010: uveítis, miositis, síndrome Guillain-Barré, pancreatitis y reacciones cutáneas severas (1.4%).

Casos de estas reacciones adversas inmunomediadas, algunas de las cuales fueron severas, han sido reportadas en estudios clínicos o en uso post-comercialización.

Reacciones relacionadas con la infusión

Se han reportado reacciones severas a la infusión en 6 (0.2%) de los 2799 pacientes que reciben Keytruda en Keynote-001, Keynote-002, Keynote-006 y Keynote-010. En caso de reacciones severas a la infusión, suspender la infusión y discontinuar permanentemente Keytruda. Los pacientes con reacción leve o moderada a la infusión pueden continuar recibiendo Keytruda con supervisión cercana; se puede considerar la premedicación con antipiréticos y antihistamínicos.

Reacciones adversas: Experiencia en los Ensayos Clínicos

La seguridad de Keytruda fue evaluada en 2799 pacientes en estudios controlados y no controlados. La duración promedio del tratamiento fue de 4.2 meses (rango 1 día a 30.4 meses) incluyendo 1153 pacientes tratados durante seis meses o más y 600 pacientes tratados durante un año o más. Keytruda fue discontinuado por reacciones adversas relacionadas con el tratamiento en el 5% de los pacientes. Los eventos adversos serios (EAS) relacionados con el tratamiento reportados hasta 90 días después de la última dosis se presentaron en el 10% de los pacientes que recibieron Keytruda. De estos EAS relacionados con el tratamiento, los más comunes fueron neumonitis, colitis, diarrea y pirexia.

Reacciones adversas mediadas inmunológicamente:

Las reacciones adversas mediadas inmunológicamente se presentan en base a 2799 pacientes con melanoma y NSCLC. El perfil de seguridad fue generalmente similar para los pacientes con melanoma y NSCLC. La Tabla 1 presenta la

incidencia de las reacciones adversas mediadas inmunológicamente de acuerdo al Grado que se produjeron en pacientes que recibieron Keytruda.

Tabla 1: Reacción Adversas Mediadas Inmunológicamente

Reacción Adversa	KEYTRUDA 2 mg/kg cada 3 semanas o 10 mg/kg cada 2 o 3 semanas n=2117				
	Todos los grados (%)	Grado 2 (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Grado 5 (%)
Hipotiroidismo*	8.5	6.2	0.1	0	0
Hipertiroidismo	3.4	0.8	0.1	0	0
Neumonitis	3.4	1.3	0.9	0.3	0.1
Colitis	1.7	0.4	1.1	<0.1	0
Hepatitis	0.7	0.1	0.4	<0.1	0
Hipofisitis	0.6	0.2	0.3	<0.1	0
Nefritis	0.3	0.1	0.1	<0.1	0
Diabetes Mellitus Tipo 1	0.2	<0.1	0.1	0.1	0

*En pacientes con Carcinoma de Cabeza y Cuello Escamoso Celular HNSCC (n=192) la incidencia de hipotiroidismo fue 14.1% (todos los grados) con 0.5% Grado 3. En pacientes con Linfoma Hodgkin clásico cHL (n=241) la incidencia de hipotiroidismo fue 12.9%; todos los casos fueron Grado 1 o 2.

Endocrinopatías: La mediana de tiempo hasta la aparición de la hipofisitis fue de 3.7 meses (rango 1 día a 11.9 meses). La mediana de la duración fue de 4.7 meses (rango 8+ días a 12.7 ± meses). La hipofisitis condujo a discontinuación de Keytruda en 4 pacientes (0.1%). La hipofisitis fue resuelta en 7 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición del hipertiroidismo fue de 1.4 meses (rango 1 día a 21.9 meses). La mediana de la duración fue de 2.1 meses (rango 3 días a 15.0+ meses). El hipertiroidismo provocó discontinuación de Keytruda en 2 pacientes (<0.1%). El hipertiroidismo se resolvió en 71 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición del hipotiroidismo fue de 3.5 meses (rango 1 día a 18.9 meses). La mediana de la duración no se alcanzó (rango 2 días a 27.7+ meses). Un (<0.1%) paciente suspendió Keytruda debido a hipotiroidismo.

Neumonitis: La mediana de tiempo hasta la aparición de neumonitis fue de 3.3 meses (rango 2 días a 19.3 meses). La mediana de la duración fue de 1.5 meses (rango 1 día a 17.2+ meses). La neumonitis condujo a la discontinuación de Keytruda en 36 pacientes (1.3%). La neumonitis se resolvió en 55 pacientes.

Colitis: La mediana de tiempo hasta la aparición de colitis fue de 3.5 meses (rango 10 días a 16.2 meses). La mediana de la duración fue de 1.3 meses (rango 1 día a 8.7+ meses). La colitis condujo a discontinuación de Keytruda en 15 pacientes (0.5%). La colitis se resolvió en 41 pacientes.

Hepatitis: La mediana de tiempo hasta la aparición de hepatitis fue de 1.3 meses (rango 8 días a 21.4 meses). La mediana de la duración fue de 1.8 meses (rango 8

días a 20.9+ meses). La hepatitis condujo a la discontinuación de Keytruda en 6 pacientes (0.2%). La hepatitis se resolvió en 15 pacientes.

Nefritis: La mediana del tiempo hasta la aparición de la nefritis fue de 5.1 meses (rango 12 días a 12.8 meses). La mediana de duración fue de 3.3 meses (rango 12 días a 8.9+ meses). La nefritis condujo a la discontinuación de Keytruda en 3 pacientes (0.1%). La nefritis se resolvió en 5 pacientes.

Otros eventos adversos

Melanoma

La tabla 2 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con melanoma tratado con Keytruda en Keynote-006. Los eventos adversos más comunes (reportados en al menos el 15% de los pacientes) fueron artralgias y tos.

Tabla 2: Eventos Adversos que Ocurrieron en $\geq 10\%$ de los Pacientes Tratados con KEYTRUDA y con Mayor Incidencia que en el Brazo tratado con Ipilimumab (Diferencia Entre Brazo de $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grado 3]) (KEYNOTE-006)

Eventos Adversos	KEYTRUDA 10 mg/kg cada 2 o 3 semanas n=555		Ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas n=256	
	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conjuntivo				
Artralgia	18	0	10	1
Dolor de espalda	12	1	7	1
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos				
Tos	17	0	7	0
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo				
Vitiligo	11	0	2	0

* De estos eventos adversos $\geq 10\%$, ninguno fue reportado como Grado 4.

La Tabla 3 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con melanoma tratados con Keytruda a la dosis recomendada en Keynote-002. El evento adverso más común (reportado en al menos el 20% de los pacientes) fue prurito.

Tabla 3: Eventos Adversos que Ocurren en $\geq 10\%$ de los Pacientes con Melanoma Tratados con Keytruda y a una Incidencia Mayor que en el Brazo con Quimioterapia (Diferencia Entre Brazo de $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grados 3-4]) (Keynote-002)

	KEYTRUDA 2 mg/kg cada 3 semanas n=178		Quimioterapia n=171	
Eventos Adversos	Todos los Grados (%)	Grado 3-4* (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3-4* (%)
Trastornos Gastrointestinales				
Dolor Abdominal	13	2	8	1
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo				
Prurito	25	0	8	0
Sarpullido	13	0	8	0
Trastornos de la Nutrición y del Metabolismo				
Hyponatremia	11	3	5	1
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conjuntivo				
Artralgia	15	1	10	1

* De estos eventos adversos $\geq 10\%$, ninguno fue reportado como Grado 4 en pacientes que recibieron Keytruda a dosis de 2 mg/kg. La hiponatremia fue reportada como Grado 4 en un paciente que recibió quimioterapia.

En general, el perfil de seguridad fue similar con todas las dosis y también fue similar entre los pacientes naïve a ipilimumab y los pacientes sin terapia previa con ipilimumab.

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas

La Tabla 4 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes previamente tratados con NSCLC que recibieron Keytruda en Keynote-010. El evento adverso más común (reportado en al menos el 15% de los pacientes) fue tos. Los eventos adversos que ocurrieron en pacientes con NSCLC no tratado previamente que recibieron Keytruda en Keynote-024 fueron generalmente similares a aquellos que ocurrieron en los pacientes en Keynote-010.

Tabla 4: Eventos Adversos que Ocurren en $\geq 10\%$ de los Pacientes con NSCLC Tratados con Keytruda y a una Incidencia Mayor que en el Brazo con Docetaxel (Diferencia Entre Brazo de $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grado 3]) (Keynote-010)

	KEYTRUDA 2 o 10 mg/kg cada 3 semanas n=682		Docetaxel 75 mg/m ² cada 3 semanas n=309	
Evento Adverso	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos				
Tos	19	1	14	0
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo				
Prurito	14	<1	7	0
Sarpullido	11	0	3	<1

- * De estos eventos adversos $\geq 10\%$, ninguno fue reportado como Grado 4.

Otros Carcinomas

Los eventos adversos que ocurrieron en pacientes con HNSCC y cHL fueron generalmente similares a aquellos que ocurrieron en pacientes con melanoma o NSCLC.

Interacciones: No se ha realizado ningún estudio farmacocinético formal sobre la interacción farmacológica con Keytruda. Dado que pembrolizumab se elimina de la circulación a través de catabolismo, se espera que no haya interacciones metabólicas entre medicamentos.

Se debe evitar el uso de corticoides o inmunosupresores antes de iniciar el tratamiento con Keytruda debido a su posible interferencia con la actividad farmacodinámica y la eficacia de Keytruda. Sin embargo, los corticoides sistémicos y otros inmunosupresores pueden utilizarse después de iniciar Keytruda para el tratamiento de reacciones adversas mediadas inmunológicamente.

Dosificación y Grupo Etario:

General

Selección de Pacientes

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas

Los pacientes para tratamiento de NSCLC avanzado con Keytruda, deben ser seleccionados en base a la presencia de expresión positiva de PD-L1.

Dosis Recomendada

Keytruda es administrado como una infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas.

La dosis recomendada de Keytruda es:

- 200 mg para NSCLC no tratado previamente.
- 2 mg/kg para melanoma o NSCLC previamente tratado.

Los pacientes deben ser tratados con Keytruda hasta la progresión de la enfermedad o presencia de toxicidad inaceptable. Se han observado respuestas atípicas (es decir, un aumento inicial y transitorio en el tamaño del tumor o nuevas lesiones pequeñas dentro de los primeros meses, seguidas de contracción del tumor). Los pacientes clínicamente estables, con evidencia inicial de progresión de la enfermedad, deben permanecer en tratamiento hasta que se confirme la progresión de la enfermedad.

Modificaciones de la dosis

Interrumpir Keytruda por reacciones adversas mediadas inmunológicamente, incluyendo:

- Neumonitis - moderada (Grado 2; National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE v.4))
- Colitis - moderada o severa (Grado 2 o 3)
- Nefritis - moderada (Grado 2)
- Endocrinopatías - severas o potencialmente mortales (Grado 3 o 4)
- Hepatitis asociada con:
 - Elevación de la aspartato aminotransferasa (AST) o de la alanina aminotransferasa (ALT) >3 a 5 veces el límite superior normal (LSN) o bilirrubina total >1.5 a 3 veces el LSN.

Reanudar Keytruda en pacientes cuyas reacciones adversas se recuperen a Grado 0-1.

Suspender permanentemente Keytruda:

- Si la dosis del corticoide no puede reducirse a ≤ 10 mg de prednisona o su equivalente por día, durante 12 semanas
- Si la toxicidad relacionada con el tratamiento no se resuelve a Grado 0-1, en las 12 semanas siguientes a la administración de la última dosis de Keytruda
- Si ocurre otro episodio de cualquier toxicidad severa
- Por reacciones adversas, incluyendo:
 - Toxicidad que represente peligro para la vida (Grado 4), excepto endocrinopatías que mejoren a Grado 2 o menos y que se controlen con hormonas de reemplazo
 - Neumonitis mediada inmunológicamente, severa o potencialmente mortal (Grado 3 o 4) o moderada y recurrente (Grado 2)
 - Nefritis mediada inmunológicamente, de intensidad severa o que compromete la vida (Grado 3 o 4)
 - Hepatitis mediada inmunológicamente asociada con:
 - AST o ALT >5 veces el LSN o bilirrubina total >3 veces el LSN
 - Para pacientes con metástasis hepática que inicien tratamiento con elevación moderada (Grado 2) de la AST o ALT, si la AST o la ALT aumentan $\geq 50\%$ con respecto al valor basal y dura ≥ 1 semana

Reacciones severas o potencialmente mortales, relacionadas con la infusión (Grado 3 o 4)

Pacientes Pediátricos

Todavía no se ha establecido la seguridad, ni la eficacia de KEYTRUDA en menores de 18 años de edad.

Pacientes Geriátricos

No se reportaron diferencias generales, en la seguridad o eficacia, entre pacientes de edad avanzada (65 años y más) y pacientes más jóvenes (menos de 65 años). No fue necesario ningún ajuste de dosis en esta población.

Insuficiencia Renal

No es necesario hacer ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Keytruda no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia renal severa.

Insuficiencia Hepática

No es necesario hacer ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. Keytruda no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa.

Vía de Administración: Intravenosa

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión 10 2016 y la información para prescribir versión 10 2016 para el producto de la referencia.

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

3.1.3.11. ENOXALOW

Expediente : 20007984
 Radicado : 2015113723
 Fecha : 02/03/2016
 Interesado : Blau Farmacéutica Colombia S.A.S
 Fabricante : Blau Farmacéutica S.A

Composición:

Cada Jeringa prellenada contiene:

	Enoxalow 20mg/0,2mL	Enoxalow 40mg/0,4mL	Enoxalow 60mg/0,6mL	Enoxalow 80mg/0,8mg
Enoxaparina sódica	20mg	40mg	60mg	80mg

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

- Tratamiento de la trombosis venosa profunda ya establecida con o sin embolia pulmonar;
- Profilaxis de la tromboembolia venosa y recidivas, asociadas a cirugía ortopédica o a cirugía general
- Profilaxis de la tromboembolia venosa y recidivas en cama debido a enfermedades agudas, incluyendo insuficiencia cardíaca, insuficiencia respiratoria, infecciones graves y enfermedades reumáticas.
- Prevención de la coagulación del circuito de circulación extracorpórea durante la hemodiálisis en pacientes renales crónicos.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a la enoxaparina sódica;
- Endocarditis bacteriana aguda o pacientes portadores de endocarditis y prótesis valvular;
- Alteraciones graves de la hemostasis;
- Lesiones orgánicas que lleven al sangrado;
- Trombocitopenia en pacientes con prueba de agregación positiva in vitro en la presencia de enoxaparina;
- Úlcera gastroduodenal activa;
- Accidente cerebrovascular reciente, con excepción de la existencia de embolización sistémica;
- Asociación con agentes antiplaquetarios (ticlopidina, salicilatos, dipiridamol) y antiinflamatorios no hormonales.

Precauciones y Advertencias:

Advertencias:

La enoxaparina sódica no se debe administrar por vía intramuscular.

Así como ocurre con otros anticoagulantes, puede ocurrir sangrado con el uso de enoxaparina sódica.

En pacientes con bajo peso (mujeres <45kg y hombres <57kg) el uso de la enoxaparina sódica, sin que la dosis profiláctica haya sido ajustada de acuerdo al peso, puede resultar en mayor riesgo de hemorragia. Por lo tanto, se aconseja realizar control clínico.

Insuficiencia de los riñones: en pacientes con insuficiencia renal severa, el ajuste de la dosis es recomendado.

Insuficiencia del hígado: debido a la ausencia de estudios clínicos, se recomienda cuidado en pacientes con insuficiencia del hígado.

Precauciones:

La enoxaparina sódica debe ser usada con cuidado en pacientes con alto riesgo de hemorragia mencionada a continuación: antecedentes de úlcera del estómago o del duodeno; mal funcionamiento del hígado; derrame reciente; presión arterial muy elevada, no controlada y sin tratamiento; pacientes diabéticos con problemas en los ojos; pacientes que hicieron operación reciente de ojos y de los nervios.

Ante la ocurrencia de sangrado, el origen de éste debe ser investigado y el tratamiento adecuado debe ser instituido.

Puede ocurrir trombocitopenia, en general entre el 5° y 21° día después del inicio del tratamiento. Se debe por lo tanto, realizar el recuento plaquetario antes del inicio y regularmente durante el tratamiento con enoxaparina sódica. Si el valor del recuento plaquetario cae entre 30 y 50%, el tratamiento debe ser suspendido. 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 Enoxalox[®] así como de otras enoxaparinas sódicas no fue adecuadamente estudiado para casos de tromboprofilaxis en pacientes con prótesis valvulares cardíacas. Han sido relatados casos aislados de trombosis con prótesis valvulares cardíacas en pacientes con prótesis mecánicas valvulares que recibieron enoxaparina para tromboprofilaxis. Algunos de estos casos fueron en gestantes en las que la trombosis resultó en óbitos materno y fetal. Gestantes con prótesis mecánicas valvulares cardíacas pueden presentar mayor riesgo para tromboembolismo.

La enoxaparina sódica debe ser utilizada con extremo cuidado en pacientes con historia de trombocitopenia inducida por la heparina, con o sin trombosis. El riesgo de trombocitopenia inducida por heparina puede persistir por varios años. En caso de sospecha de trombocitopenia inducida por heparina, las pruebas in vivo de agregación plaquetaria tienen valor predictivo limitado. La decisión del uso de enoxaparina sódica en dichos casos debe ser tomada por un especialista.

Reacciones adversas:

- Hemorragia: a ejemplo de lo que puede ocurrir con otros anticoagulantes puede surgir sangrado en la presencia de factores de riesgo asociados como por ejemplo, lesiones orgánicas que pueden llevar al sangrado, procedimientos quirúrgicos, la utilización concomitante de determinados medicamentos. Se debe investigar el origen del sangrado y adoptar el tratamiento adecuado. Sangrados intensos vienen siendo descritos, incluso

retroperitoneal e intracraneal, algunos de los cuales fatales. También se han relatado hematomas intra-espinales con el uso de la enoxaparina sódica y anestesia espinal/ epidural o punción espinal. Estas reacciones pueden provocar varios grados de lesión neurológica, incluyendo parálisis por tiempo prolongado o permanente.

- Trombocitopenia: han sido descritos casos de trombocitopenia leve, transitoria y asintomática durante los primeros días de tratamiento, así como casos de trombocitopenia inmunoalérgica con trombosis. En algunos casos, ocurrió complicación de la trombosis con infarto o isquemia de extremidad.

- Reacciones locales: dolor, hematoma, irritación local después de la administración subcutánea. En raras ocasiones se han relatado casos de aparición de nódulos inflamatorios endurecidos. En general, estos desaparecieron después de algunos días y no obligaron a la suspensión del tratamiento.

También fue rara la ocurrencia de necrosis cutánea en el local de aplicación de heparina y de heparina de bajo peso molecular. Esta reacción es, generalmente, precedida por púrpura o placas eritematosas.

- Otras reacciones: a pesar de raras, han sido descritas reacciones alérgicas cutáneas (erupción bullosa) y reacciones anafilactoides. También se han relatado elevaciones asintomáticas y reversibles, afectación de los recuentos plaquetarios y en los niveles de enzimas hepáticas.

Interacciones:

Se recomienda la interrupción del uso de medicamentos que afecten la hemostasis antes del inicio del tratamiento con enoxaparina sódica, a menos que su uso sea estrictamente indicado, tales como:

- Salicilatos sistémicos, ácido acetilsalicílico y otros AINEs, incluyendo el ceterolaco;
- Dextrano 40, ticlopidina y clopidogrel;
- 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.

3.1.3.12. 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 cardíaca, 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 ≥ 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.

3.1.3.13. RITUXIMAB 100mg SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN RITUXIMAB 500mg SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN

Expediente: 20103488
Radicado: 2015167018
Fecha: 04/08/2016
Interesado: Tecnoquímicas S.A.
Fabricante: Sinergium Biotech S.A.

Composición:

Cada vial de 100 mg de Rituximab
Cada vial de 500 mg de Rituximab

Forma Farmacéutica: Solución concentrada para infusión

Indicaciones:

Linfoma No-Hodgkin (LNH):

- * En pacientes con Linfoma No-Hodgkin Folicular estadios III-IV que no hayan sido tratados previamente, Rituximab está indicado en combinación con quimioterapia.
- * En pacientes con Linfoma Folicular que hayan respondido al tratamiento de inducción, Rituximab está indicado para el tratamiento de mantenimiento.
- * En pacientes con Linfoma No-Hodgkin folicular estadios III-IV que son quimiorresistentes o están en su segunda o posterior recidiva tras la quimioterapia, Rituximab está indicado como monoterapia.

- * En pacientes con Linfoma No-Hodgkin Difuso de Células B Grandes CD20 positivas, Rituximab está indicado en combinación con quimioterapia CHOP (Ciclofosfamida, Doxorubicina, Vincristina, Prednisolona).

Leucemia Linfática Crónica (LLC):

Pacientes que no hayan sido tratados previamente o que estén en recidiva o hayan sido refractarios a un tratamiento previo, Rituximab está indicado en combinación con quimioterapia.

Es limitada la evidencia sobre la eficacia y seguridad del tratamiento con Rituximab en pacientes previamente tratados con anticuerpos monoclonales, Rituximab incluido (ya sea solo o acompañado de quimioterapia).

Artritis reumatoidea (AR):

* En pacientes adultos con Artritis Reumatoidea activa grave que hayan presentado una respuesta inadecuada o intolerancia a otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMES), incluyendo uno o más tratamientos con inhibidores del factor de necrosis tumoral (FNT).

* Rituximab en combinación con Metotrexato (MTX) está indicado para el tratamiento, ha demostrado reducir la tasa de progresión del daño articular medido con rayos-X y mejorar la función física, cuando se administra en combinación con Metotrexato.

Granulomatosis de Wegener (GW) y Poliangeítis Microscópica (PAM):

En pacientes adultos con estas patologías, Rituximab está indicado en combinación con glucocorticoides (PAM).

Contraindicaciones:

- * Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus excipientes o a las proteínas murinas.

Contraindicaciones para el uso en Linfoma No-Hodgkin y Leucemia Linfática Crónica:

- * Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus excipientes o a las proteínas murinas. Infecciones graves y activas
- * Pacientes en un estado inmunocomprometido grave.

Contraindicaciones para el uso en Artritis Reumatoidea:

- * Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus excipientes o a las proteínas murinas. Infecciones graves y activas.
- * Pacientes en un estado inmunocomprometido grave.
- * Insuficiencia cardíaca grave (clase IV de la New York Heart Association) o enfermedades cardíacas graves no controladas.

Precauciones y Advertencias:

Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP):

Todos los pacientes tratados con Rituximab deben recibir información para estar alertados sobre el riesgo potencial de infecciones, incluyendo la Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva, situación que debe considerarse y evaluarse y ante la confirmación se deberá suspender el tratamiento con Rituximab.

El uso de Rituximab puede asociarse con un mayor riesgo de LMP. Los pacientes deben ser monitorizados a intervalos regulares para detectar cualquier nuevo signo o síntoma neurológico, así como cualquier empeoramiento que pueda indicar LMP. Si se sospechase que el paciente sufre LMP, debe suspenderse la administración de Rituximab hasta que se haya descartado dicha posibilidad.

El médico debe evaluar a los pacientes para determinar si los síntomas son indicativos de alteración neurológica, y si es así, si estos síntomas son indicativos de LMP, en este caso valorar interconsulta con neurólogo. Considerar, además de la evaluación, la realización de imagen como resonancia magnética preferiblemente con contraste, un análisis del LCR para detectar ADN del virus JCy repetir las evaluaciones neurológicas.

El médico debe estar especialmente alerta a los síntomas indicativos de LMP, que el paciente pueda no advertir (por ejemplo, síntomas cognitivos, neurológicos o psiquiátricos). Se le debe aconsejar al paciente que informe a su cuidador, acerca de su

tratamiento, ya que ellos pueden detectar síntomas de los cuales el paciente no es consciente. Si el paciente desarrolla LMP, se debe suspender el tratamiento con Rituximab permanentemente y se debe considerar discontinuar o reducir cualquier quimioterapia concurrente o terapia inmunosupresora. Se ha observado estabilización o mejora del desenlace clínico, en pacientes inmunocomprometidos con LMP, tras la reconstitución del sistema inmune. Se desconoce si la detección precoz de LMP y la cesación del tratamiento con Rituximab pueden llevar a una estabilización similar o a una mejoría del desenlace clínico.

Reacciones a la infusión:

Debe tratarse a los pacientes que tienen mayor riesgo de desarrollar Síndrome de Liberación de Citoquinas muy grave, extremando las precauciones durante el tratamiento.

Las reacciones de infusión causadas por Rituximab podrían ser severas, incluso fatales. Las reacciones severas, en general ocurren durante la primer infusión entre los 30 y 120 minutos, las mismas incluyen urticaria, hipotensión, angiodedema, broncoespasmo, infiltrados pulmonares, síndrome de distrés respiratorio, infarto de miocardio, fibrilación ventricular, shock cardiogénico, eventos anafiláctoides o muerte.

Los pacientes en riesgo serían aquellos pacientes con gran masa tumoral o con un elevado número de células tumorales circulantes ($\geq 25.000/\text{mm}^3$) como los pacientes con Leucemia Linfática Crónica (LLC) y los pacientes con condiciones cardíacas o pulmonares preexistentes. Se debe premedicar con paracetamol y antihistamínicos, en AR con glucocorticoides. Estos pacientes deben monitorizarse muy estrechamente durante la primera infusión y se debe considerar reducir la velocidad de la primera infusión o un fraccionamiento de la dosis durante más de dos días en el primer ciclo y algún ciclo posterior si el recuento de linfocitos es aún elevado. En caso necesario instituir tratamiento médico necesario (por ej. glucocorticoides, epinefrina, broncodilatadores u oxígeno).

El Síndrome de liberación de citoquinas grave:

Se caracteriza por disnea grave, frecuentemente acompañada de broncoespasmo e hipoxia, además de fiebre, escalofríos, rigidez, urticaria y angioedema.

Este síndrome puede estar asociado con algunas características del Síndrome de lisis tumorales tales como hiperuricemia, hiperpotasemia, hipocalcemia, hiperfosfatemia, insuficiencia renal aguda, elevación de la lactato dehidrogenasa (LDH) y puede estar asociado con insuficiencia respiratoria aguda y muerte. La insuficiencia respiratoria aguda

puede estar acompañada de infiltración intersticial o edema pulmonar, visibles a la exploración radiológica torácica.

El síndrome se manifiesta frecuentemente dentro de la primera o segunda hora después de iniciar la primera infusión. Los pacientes con antecedentes de insuficiencia pulmonar o con infiltración tumoral pulmonar, pueden tener un riesgo mayor de mal pronóstico y deben aumentarse las precauciones durante su tratamiento. En aquellos pacientes que desarrollen Síndrome de Liberación de Citoquinas Grave se debe interrumpir la infusión inmediatamente y deben recibir tratamiento sintomático de choque. Se sugiere hidratar apropiadamente (IV), administrar agentes antipruriginosos y monitorear estrechamente función renal. Dado que a la mejoría inicial de los síntomas clínicos puede seguir una recidiva, se debe monitorizar estrechamente a estos pacientes hasta que el Síndrome de lisis tumoral y la infiltración pulmonar se hayan resuelto o hayan sido descartados. Una vez resueltos completamente los signos y síntomas, raramente se repite el Síndrome de liberación de citoquinas en tratamientos posteriores.

En el 77% de los pacientes tratados con Rituximab se han observado reacciones adversas relacionadas con la infusión (incluyendo el Síndrome de liberación de citoquinas acompañado de hipotensión y broncoespasmo en el 10% de los pacientes). Generalmente, estos síntomas son reversibles tras la interrupción de la infusión de Rituximab y la administración de un antipirético, un antihistamínico y ocasionalmente oxígeno, solución salina intravenosa o broncodilatadores, y, en caso de necesidad, glucocorticoides. Para reacciones graves.

Se han notificado casos de reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilácticas, después de la administración intravenosa de proteínas. A diferencia del Síndrome de liberación de citoquinas, las reacciones de hipersensibilidad verdaderas se presentan típicamente durante los primeros minutos de la infusión. Conviene disponer para uso inmediato de medicamentos utilizados para combatir las reacciones de hipersensibilidad, es decir, adrenalina, antihistamínicos y glucocorticoides, por si ocurriera una reacción alérgica durante la administración de Rituximab. Las manifestaciones clínicas de anafilaxia pueden parecerse a las del Síndrome de liberación de citoquinas anteriormente descrito. Las reacciones atribuibles a la hipersensibilidad se han notificado menos frecuentemente que las atribuidas a la liberación de citoquinas.

Además de las reacciones notificadas en algunos hubo casos de infarto de miocardio, fibrilación auricular, edema pulmonar y trombocitopenia reversible aguda. Dado que se puede producir hipotensión durante la infusión con Rituximab, se debe considerar interrumpir los tratamientos antihipertensivos 12 horas antes de dicha infusión.

Reacciones mucocutáneas severas:

En pacientes tratados con Rituximab podrían presentarse reacciones mucocutáneas, en algunos casos con desenlace fatal. Estas reacciones incluyen pénfigo paraneoplásico,

Síndrome de Stevens- Johnson, dermatitis liquenoide, dermatitis vesiculobullosa, necrosis epidérmica tóxica. Estas reacciones han tenido un inicio variable que incluyó reportes con inicio el primer día de exposición al fármaco. Discontinuar esta medicación en pacientes que experimenten reacciones cutáneas mucosas severas. La seguridad de la readministración a pacientes que han experimentado este tipo de eventos, no ha sido determinada. Reactivación de virus de hepatitis B En pacientes tratados con drogas del grupo de los anticuerpos citolíticos dirigidos a CD20, como Rituximab, puede reactivarse el virus de Hepatitis B resultando en ciertos casos en hepatitis fulminante, falla hepática y muerte. Fueron reportados casos en pacientes con antígeno de superficie positivo (Ag HBs +) y también en pacientes con antígeno de superficie negativo (AgHBs -) pero con anticuerpos anticore positivo (anti HBc+).

La reactivación también sucedió en pacientes que parecían no tener resuelta la infección por Hepatitis B (por ejemplo: antígeno de superficie negativo, anticore positivo y anticuerpos anti HBs positivo) Se define reactivación al incremento abrupto en la replicación del virus de hepatitis B manifestada por un rápido incremento del nivel de ADN VHB sérico o detección de AgHBs en una persona con AgHBs previo negativo y anticore positivo (anti-HBc+). La reactivación del virus es seguida a menudo por hepatitis, es decir incremento de los niveles de transaminasas. En ciertos casos severos podría ocurrir incremento de niveles de bilirrubina, insuficiencia hepática y muerte. Antes de iniciar tratamiento con Rituximab evaluar en todos los pacientes infección por hepatitis B, solicitando AgHBs y antiHBc.

En aquellos pacientes con evidencia de infección previa (AgHBs positivo, más allá del nivel de anticuerpos o AgHBs negativo pero con antiHBc positivo) solicitar interconsulta con un infectólogo, hepatólogo o médico experto para el seguimiento del caso y valoración de terapia antiviral antes o durante el tratamiento con Rituximab. A los pacientes con evidencia de infección por hepatitis B actual o previa seguirlos clínicamente y con laboratorio en búsqueda de reactivación del virus durante el tratamiento con Rituximab y durante varios meses luego. Se han reportado casos de reactivación hasta 24 meses luego de finalizado el tratamiento con Rituximab.

En aquellos pacientes que durante el tratamiento con Rituximab desarrollan reactivación del virus, discontinuar inmediatamente el tratamiento y cualquier quimioterapia concomitante e instituir el tratamiento adecuado.

No existen datos suficientes sobre la seguridad de reanudar el tratamiento con Rituximab en pacientes que tuvieron reactivación de VHB, ésta debe ser discutida entre médicos con experiencia en el manejo de la hepatitis B, una vez resulta la reactivación.

Trastornos cardíacos:

Se han notificado casos de angina de pecho, arritmias cardíacas tales como flutter/aleteo y fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca y/o infarto de miocardio en pacientes tratados con Rituximab. Por lo tanto, se deben monitorizar cuidadosamente los pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca y/o cardiotoxicidad asociada con la quimioterapia.

Toxicidad hematológica:

Se deben realizar recuentos de sangre total en forma regular, incluyendo recuento de neutrófilos y plaquetas, durante el tratamiento con Rituximab, antes de cada ciclo.

En el tratamiento combinado con quimioterapia obtener hemograma completo semanal a mensualmente y más frecuentemente en pacientes que desarrollan citopenias. Aunque Rituximab con monoterapia no tiene efecto mielosupresor, se recomienda prudencia antes de aplicar el tratamiento a pacientes con un recuento de neutrófilos $< 1,5 \times 10^9/L$ y/o plaquetas $< 75 \times 10^9/L$, puesto que la experiencia clínica en esta población es limitada. Rituximab se ha utilizado en pacientes sometidos a trasplante autólogo de médula ósea y en otros grupos de riesgo con una función de la médula ósea presumiblemente reducida, sin que haya inducido mielotoxicidad.

Se deben realizar recuentos de sangre total en forma regular, incluyendo recuento de neutrófilos y plaquetas, durante el tratamiento con Rituximab.

Infecciones:

Durante el tratamiento con Rituximab o luego de la finalización del mismo pueden producirse infecciones graves e incluso mortales bacterianas o fúngicas e incluso aparición o reactivación de infecciones virales, estas fueron reportadas en pacientes con hipogammaglobulinemia. Las infecciones reportadas incluyeron citomegalovirus, herpes simple, parvovirus B19, varicela zoster, virus del Nilo, hepatitis B. Descontinúe el producto en infecciones serias e instituya el tratamiento antimicrobiano apropiado. Rituximab no debe ser administrado a pacientes con infecciones graves activas (por ej. tuberculosis, sepsis e infecciones oportunistas).

El médico debe tener especial precaución cuando considere el uso de Rituximab en pacientes con antecedentes de infecciones crónicas o recurrentes o en unas condiciones subyacentes que puedan provocar una mayor predisposición a infecciones.

El tratamiento con Rituximab no debe iniciarse en pacientes con infecciones activas severas. Se han notificado casos de reactivación de hepatitis B, en pacientes tratados con Rituximab que incluyeron casos de hepatitis fulminante con fallecimiento.

Se han notificado casos muy raros de Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP), durante el uso pos comercialización de Rituximab. La mayoría de los pacientes habrían recibido este anticuerpo monoclonal en combinación con quimioterapia o como parte de un trasplante de células madre hematopoyéticas. En pacientes con LNH y LLC no se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas de virus vivos después de recibir tratamiento con Rituximab, por tanto, no se recomienda la vacunación con virus vivos. Los pacientes tratados con Rituximab pueden recibir vacunas inactivadas, sin embargo, con las vacunas inactivadas los porcentajes de respuesta pueden ser menores.

Inmunizaciones:

Debe examinarse el estado de vacunación de los pacientes y seguir las guías actuales de vacunación antes del tratamiento con Rituximab. En pacientes con AR la vacunación debe haberse completado por lo menos 4 semanas antes de iniciar el tratamiento con Rituximab.

No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas de virus vivos después de recibir tratamiento con Rituximab. Por lo tanto, no está recomendada la vacunación con vacunas de virus vivos durante el tratamiento con Rituximab o mientras haya depleción de células B periféricas. Los pacientes con AR tratados con Rituximab pueden recibir vacunas inactivadas, sin embargo, con las vacunas inactivadas el porcentaje de respuesta puede ser menor.

Obstrucción intestinal y perforación:

Dolor abdominal, obstrucción intestinal y perforación en algunos casos desencadenando la muerte, pueden ocurrir en pacientes en tratamiento con Rituximab en combinación con quimioterapia.

Evaluar exhaustivamente al paciente que consulta por dolor abdominal.

Toxicidad renal:

Toxicidad renal severa, incluso fatal puede suceder luego de la administración de Rituximab en pacientes con LNH, ésta se vio en pacientes con Síndrome de lisis tumoral y en pacientes con LNH en tratamiento conjunto con cisplatino. Esta combinación es desaconsejada. Monitorizar cercanamente buscando signos de falla renal y discontinuar la terapia con Rituximab ante aumento de creatinina u oliguria.

Artritis reumatoidea, Granulomatosis de Wegener (GW) y Poliangeítis Microscópica (PAM):

No se recomienda Rituximab en poblaciones con Artritis Reumatoidea que no han sido tratados previamente con metotrexato (MTX), ya que no se ha establecido una relación riesgo /beneficio favorable.

Uso concomitante/secuencial con otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMEs):

No está recomendado el uso concomitante de Rituximab y otros tratamientos antirreumáticos distintos a los incluidos en la indicación y la posología de Artritis Reumatoidea. Existen datos limitados en los ensayos clínicos para evaluar totalmente la seguridad del uso secuencial de otros FAMEs (incluidos los inhibidores del TNF y otros biológicos) tras la terapia con Rituximab.

Los datos disponibles indican que la incidencia de infección clínicamente relevante no cambia cuando estas terapias se utilizan en pacientes previamente tratados con Rituximab, sin embargo, los pacientes deben ser estrechamente monitorizados para ver signos de infección si se utilizan agentes biológicos o FAMEs después del tratamiento con Rituximab.

La administración concomitante de inmunosupresores que no sean corticosteroides, existiendo depleción periférica de células B después del tratamiento con Rituximab, no ha sido estudiada aún en pacientes con Granulomatosis de Wegener (GW) o Poliangeítis Microscópica (PAM).

Neoplasias malignas:

Los fármacos inmunomoduladores pueden aumentar el riesgo de neoplasias malignas.

En base a la limitada experiencia con Rituximab en pacientes con Artritis Reumatoidea, los datos existentes no parecen sugerir un aumento del riesgo de neoplasias malignas. Sin embargo, no se puede excluir un posible riesgo de desarrollo de tumores sólidos en este momento. En los pacientes con Granulomatosis de Wegener (GW) o Poliangeítis Microscópica (PAM), se deben realizar hemogramas completos y recuentos de plaquetas durante intervalos de 2 a 4 meses durante el tratamiento con Rituximab.

La duración de las citopenias causadas por Rituximab se puede extender durante meses más allá del período de tratamiento.

Retratamiento de pacientes con Granulomatosis de Wegener (GW) y Poliangeítis Microscópica (PAM):

Existen datos limitados sobre la seguridad y eficacia de Rituximab en ciclos posteriores

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

Aunque no se han realizado estudios de los efectos de Rituximab sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas, aunque la actividad farmacológica y las reacciones adversas notificadas hasta la fecha no indican que tales efectos sean probables.

Reacciones Adversas:

Experiencia en Linfoma No-Hodgkin y Leucemia Linfática Crónica:

Las reacciones adversas al medicamento observadas con mayor frecuencia fueron las reacciones relacionadas con la infusión que ocurrieron en la mayoría de los pacientes durante la primera infusión.

La incidencia de los síntomas relacionados con la infusión disminuyó sustancialmente con las posteriores infusiones y fue menor del 1 % después de 8 dosis de Rituximab. Durante los ensayos clínicos en pacientes con LNH, aproximadamente el 30 - 55% de los pacientes experimentaron reacciones infecciosas (en su mayoría bacterianas y virales) y en los estudios de LLC del 30 -50% de los pacientes.

Las reacciones adversas graves al medicamento, notificadas u observadas con mayor frecuencia fueron:

- * Reacciones relacionadas con la infusión (incluyendo Síndrome de liberación de citoquinas, Síndrome de lisis tumoral).
- * Infecciones.
- * Eventos cardiovasculares.
- * Otras reacciones adversas graves notificadas incluyen reactivación de la hepatitis B y LMP.

Las reacciones adversas enumeradas a continuación se definen como: muy frecuente ($\geq 1/10$); 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 $\leq 1/10.000$). Las reacciones adversas al medicamento identificadas solo durante los estudios de poscomercialización, y cuya frecuencia no puede ser estimada, se definen como "frecuencia no conocidas".

Infecciones:

Muy frecuentes: Infecciones bacterianas, virales, bronquitis.

Frecuentes: Sepsis, neumonía, infección febril, herpes zoster, infección del tracto respiratorio, infección por hongos, infecciones de etiología desconocida, bronquitis aguda, sinusitis, hepatitis B

Raras: Infecciones virales graves.

Trastornos hematopoyéticos:

Muy frecuentes: Neutropenia, leucopenia, neutropenia febril, trombocitopenia.
Frecuentes: Anemia, pancitopenia, granulocitopenia,
Poco frecuentes: Trastornos en la coagulación, anemia aplásica, anemia hemolítica, linfadenopatía.
Muy Raras: Aumento transitorio de niveles séricos de IgM. Frecuencia no conocida: Neutropenia tardía.

Trastornos del sistema inmunológico:

Muy frecuentes: Reacciones relacionadas con infusión, angioedema.

Frecuentes: Hipersensibilidad. Raras: Anafilaxia.

Muy Raras: Síndrome de lisis tumoral, Síndrome de liberación de citoquinas.

Frecuencia no conocida: Trombocitopenia grave relacionada con infusión.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

Frecuentes: Hiperglucemia, pérdida de peso, edema periférico, edema facial, aumento de LDH, hipocalcemia, Raras: Anafilaxia.

Trastornos psiquiátricos:

Poco Frecuentes: Depresión, nerviosismo.

Trastornos neurológicos:

Frecuentes: Parestesia, hipoestesia, agitación, insomnio, vasodilatación, vértigo, ansiedad.

Poco frecuentes: Disgeusia.

Muy Raras: Neuropatía periférica con parálisis del nervio facial.

Frecuencia no conocida: Neuropatía craneal, pérdida de otros sentidos.

Trastornos de los sentidos:

Frecuentes: Lagrimeo, conjuntivitis, tinnitus, dolor de oído.

Muy Raras: Pérdida grave de visión.

Frecuencia no conocida: Pérdida de audición.

Trastornos cardíacos:

Frecuentes: Infarto de miocardio, arritmia, fibrilación auricular, taquicardia, trastornos cardíacos.

Poco frecuentes: Insuficiencia del ventrículo izquierdo, taquicardiasupraventricular, taquicardia ventricular, angina, isquemia miocárdica, bradicardia.

Raras: Acontecimientos cardíacos graves.

Muy Raras: Insuficiencia cardíaca.

Trastornos vasculares:

Frecuentes: Hipertensión, hipotensión ortostática, hipotensión.

Muy Raras: Vasculitis (cutáneas mayormente), vasculitis leucocitoclástica.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Frecuentes: Broncoespasmo, enfermedad respiratoria, dolor torácico, disnea, aumento de tos, rinitis.

Poco frecuentes: Asma, bronquitis obliterante, alteración pulmonar, hipoxia Raras: Afección pulmonar intersticial.

Muy Raras: Insuficiencia respiratoria.

Frecuencia no conocida: Infiltración pulmonar.

Trastornos gastrointestinales:

Muy Frecuentes: Nauseas

Frecuentes: Vómitos, diarrea, dolor abdominal, disfagia, estomatitis, estreñimiento, dispepsia, anorexia.

Poco frecuentes: Aumento abdominal.

Muy Raras: Perforación gastrointestinal.

Trastornos de piel y tejido subcutáneo:

Muy Frecuentes: Prurito, erupción, alopecia.

Frecuentes: Urticaria, sudación, sudores nocturnos, trastornos de piel.

Muy Raras: Reacciones graves de la piel bullosa, necrólisis epidérmica tóxica.

Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conjuntivo:

Frecuentes: Hipertonía, mialgia, artralgia, dolor de espalda, dolor de cuello, dolor.

Trastornos renales y urinarios:

Muy raras: Insuficiencia renal.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Muy Frecuentes: Fiebre, escalofríos.

Frecuentes: Dolor del tumor, rubefacción, malestar general, síndrome catarral, fatiga, temblores, insuficiencia multiorgánica.

Poco frecuentes: Dolor en el sitio de infusión.

Exploraciones complementarias:

Muy frecuentes: Niveles de IgG bajos.

Los siguientes eventos han sido notificados como eventos adversos durante los estudios clínicos, sin embargo, fueron notificados con una incidencia menor o similar en el brazo de Rituximab comparado con el brazo control: hematotoxicidad, infección neutropénica, infección en el tracto urinario, trastorno sensorial, fiebre.

Reacciones Relacionadas con la Infusión:

Los signos y síntomas indican que más del 50% de los pacientes en los ensayos clínicos sufrieron reacciones relacionadas con la infusión, que en su mayoría se observaron

durante la primera infusión, generalmente durante las primeras dos horas. Estos síntomas incluyeron principalmente fiebre, escalofríos y rigidez. Otros síntomas incluyeron dolor en el lugar de infusión, rubor, angioedema, broncoespasmo, vómitos, náuseas, urticaria/rash, atiga, cefalea, irritación de garganta, rinitis, prurito, dolor, taquicardia, hipertensión, hipotensión, disnea, dispepsia, astenia y características del síndrome de lisis tumoral Las reacciones graves relacionadas con la infusión (como broncoespasmo, hipotensión) ocurrieron en hasta 12% de los casos. Además en algunos casos las reacciones notificadas fueron infarto de miocardio, fibrilación auricular, edema pulmonar y trombocitopenia aguda reversible.

Se notificaron con menor frecuencia o frecuencia desconocida, exacerbación de las patologías cardíacas preexistentes, tales como angina de pecho o insuficiencia cardíaca congestiva o acontecimientos cardíacos graves (insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, fibrilación auricular), edema pulmonar, insuficiencia multiorgánica, síndrome de lisis tumoral, síndrome de liberación de citoquinas, insuficiencia renal e insuficiencia respiratoria.

La incidencia de síntomas relacionados con la infusión disminuye considerablemente en las infusiones siguientes y es menor al 1% de los pacientes en el octavo ciclo del tratamiento con Rituximab.

Infecciones:

Rituximab indujo la depleción de células B en el 70- 80% de los pacientes, pero se asoció con una disminución de las inmunoglobulinas séricas solamente en una minoría de pacientes. En los estudios clínicos los pacientes tratados con Rituximab presentaron una mayor incidencia de infecciones localizadas de candida, así como de herpes zóster. Se notificaron infecciones graves en aproximadamente el 4% de los pacientes tratados con Rituximab como monoterapia.

Comparando un tratamiento de mantenimiento con Rituximab de hasta dos años de duración con un grupo control se notificaron frecuencias más elevadas de las infecciones globales, incluyendo infecciones de grado 3 ó 4. No se observó toxicidad acumulada en términos de infecciones notificadas durante los dos años del período de mantenimiento. Además, en los pacientes tratados con Rituximab, se han notificado otras infecciones virales graves, ya sean nuevas, reactivaciones o exacerbaciones, algunas de las cuales fueron mortales.

La mayoría de los pacientes habían recibido Rituximab en combinación con quimioterapia o como parte de un trasplante de células madre hematopoyéticas. Ejemplos de estas infecciones virales graves son las causadas por los virus de la familia herpes (Citomegalovirus, Virus de la Varicela Zóster y Virus Herpes Simple), virus JC (Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva [LMP]) y el virus de la hepatitis C.

Se han notificado en ensayos clínicos, casos de muerte por LMP tras progresión de la enfermedad y retratamiento. Se han notificado casos de reactivación de la hepatitis B, la mayoría de los cuales aparecieron en pacientes que recibieron Rituximab en combinación con quimioterapia citotóxica.

En pacientes con LLC en recidiva o refractaria, la incidencia de infección de hepatitis B (reactivación o infección primaria), grado 3 - 4, fue 2% en R-FC frente a 0% en FC.

Se ha observado una progresión del Sarcoma de Kaposi en pacientes expuestos a Rituximab con Sarcoma de Kaposi preexistente. Estos casos ocurrieron en indicaciones no aprobadas y la mayoría de los pacientes eran VIH positivos.

Reacciones Adversas de tipo hematológico:

En los ensayos clínicos con Rituximab como monoterapia administrado durante 4 semanas, las anomalías hematológicas que aparecieron en una minoría de pacientes fueron, en general, leves y reversibles.

Se notificaron casos graves de neutropenia (grado 3/4) en un 4,2%, anemia en un 1,1% y trombocitopenia en el 1,7 % de los pacientes. Durante el tratamiento de mantenimiento con Rituximab de hasta dos años se notificó una mayor incidencia de casos de leucopenia (grado 3/4, 5% vs 2%) y neutropenia (grado 3/4, 10% vs 4%) comparado con el brazo de observación. La incidencia de trombocitopenia fue baja (grado 3/4, < 1 %) y no hubo diferencias entre los brazos del tratamiento. En aproximadamente la mitad de los pacientes, con datos disponibles sobre la recuperación de células B, después del final del tratamiento de inducción con Rituximab, se necesitaron 12 meses o más para que se recuperaran los valores normales de células B. Durante los ciclos de tratamiento de los ensayos con Rituximab en combinación con quimioterapia se notificaron con mayor frecuencia comparada con la quimioterapia sola los siguientes eventos: leucopenia, neutropenia y pancitopenia.

Sin embargo, esta mayor incidencia de neutropenia en pacientes tratados con Rituximab y quimioterapia no se asoció con una mayor incidencia de infecciones e infecciones en comparación con pacientes tratados sólo con quimioterapia. Los estudios en pacientes con LLC previamente no tratados que están en recaída o refractarios, han demostrado que hasta en el 25% de los pacientes tratados con R-FC la neutropenia se prolongó (definida como que el recuento de neutrófilos permanece por debajo de $1 \times 10^9/L$ entre los días 24 y 42 después de la última dosis) o fue de aparición tardía (definida como recuento de neutrófilos por debajo de $1 \times 10^9/L$ tras los 42 días después de la última dosis en pacientes que no tuvieron neutropenia prolongada o que se recuperaron antes del día 42) tras el tratamiento en el grupo de Rituximab más Hierro. No se notificaron diferencias para la incidencia de anemia. Se notificaron algunos casos de neutropenia tardía ocurridos tras más de 4 semanas después de la última infusión con Rituximab.

En los ensayos de LLC en primera línea en el estadio C de la clasificación de Binet los pacientes en el brazo de Rituximab experimentaron mayor número de reacciones

adversas frente al brazo de quimioterapia. En el estudio de LLC en recidiva o refractaria, fue notificada trombocitopenia grado 3/4 en el 11% de pacientes en grupo Rituximab quimioterapia comparado con el 9% de los pacientes en el grupo quimioterapia. En estudios con Rituximab en pacientes con macroglobulinemia de Waldenstrom se han observado aumentos transitorios de los niveles séricos de IgM tras el inicio del tratamiento que pueden estar asociados con hiperviscosidad y síntomas relacionados. El aumento transitorio de IgM generalmente descendió hasta por lo menos el nivel basal en un período de 4 meses.

Reacciones Cardiovasculares:

Durante los ensayos clínicos con Rituximab como monoterapia, se notificaron reacciones cardiovasculares en el 18,8% de los pacientes, siendo hipotensión e hipertensión las reacciones más frecuentemente notificadas.

Se notificaron casos de arritmia de grado 3 ó 4 (incluyendo taquicardia ventricular y supraventricular) y de angina de pecho durante la infusión. Durante el tratamiento de mantenimiento, la incidencia de los trastornos cardíacos de grado 3/4 fue comparable entre los pacientes tratados Rituximab y el brazo de observación. Los eventos cardíacos se notificaron como reacciones adversas graves (fibrilación auricular, infarto de miocardio, insuficiencia del ventrículo izquierdo, isquemia miocárdica) en el 3% de los pacientes tratados con Rituximab en comparación con <1% de los pacientes del brazo de observación.

En los ensayos que evalúan Rituximab en combinación con quimioterapia, la incidencia de arritmias cardíacas de grado 3/4, fundamentalmente arritmia supraventricular como taquicardia y flutter/fibrilación auricular, fue mayor en el grupo de Rituximabquimioterapia comparado con el grupo de quimioterapia.

Todas estas arritmias estuvieron relacionadas con la infusión de Rituximab o asociadas con condiciones propensas como fiebre, infección, infarto agudo de miocardio o enfermedad preexistente respiratoria y cardiovascular. No se observaron diferencias entre los grupos de Rituximab - quimioterapia y quimioterapia en la incidencia de otras reacciones cardíacas de grado 3/4, incluido insuficiencia cardíaca, trastorno miocárdico y trastorno de las arterias coronarias.

Sistema respiratorio:

Se han notificado casos de enfermedad pulmonar intersticial con resultado de muerte.

Trastornos neurológicos:

Durante el periodo de tratamiento, cuatro pacientes (2%) tratados con R-quimioterapia, todos con factores de riesgo cardiovascular, sufrieron accidentes cerebrovasculares tromboembólicos durante el primer ciclo de tratamiento.

No hubo diferencias en la incidencia de otros trastornos tromboembólicos entre los grupos de tratamiento.

En contraste, tres pacientes (1,5%) tuvieron eventos cerebrovasculares en el grupo de CHOP, todos ellos ocurridos durante el período de seguimiento.

En LLC, la incidencia global de los trastornos del sistema nervioso de grado 3/4 fueron muy infrecuentes, tanto en estudios de primera línea de tratamiento como en estudios de recidiva o refractarios.

Han sido notificados casos de Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible (SEPR)/ Síndrome Leucoencefalopatía Posterior Reversible (SLPR). Los signos y síntomas incluyen alteraciones en la visión, dolor de cabeza, convulsiones y alteración del estado mental con o sin hipertensión asociada. El diagnóstico de SEPR/SLPR debe confirmarse mediante técnicas de imagen cerebral.

En los casos notificados se han reconocido factores de riesgo para SEPR/SLPR, incluyendo enfermedad subyacente, hipertensión, terapia inmunosupresora y/o quimioterapia.

Trastornos gastrointestinales:

En pacientes con Linfoma No Hodgkin tratados con Rituximab, se han observado casos de perforación gastrointestinal, que en algunos casos causaron la muerte. En la mayoría de estos casos se administró Rituximab en combinación con quimioterapia.

Niveles de IgG:

En los ensayos clínicos que evaluaban el tratamiento de mantenimiento con Rituximab en pacientes con Linfoma Folicular en recaída o refractario luego de la inducción la mediana de los niveles de IgG estaba por debajo del límite inferior de la normalidad tanto en el grupo de observación como en el de Rituximab.

En el grupo de observación, la mediana del nivel de IgG aumentó posteriormente por encima del límite inferior de la normalidad, pero se mantuvo constante en el grupo de Rituximab. La proporción de pacientes con niveles IgG por debajo del límite inferior de la normalidad fue aproximadamente del 60% en el grupo de Rituximab durante los 2 años de tratamiento, mientras que en el grupo de observación descendió (36% después de 2 años).

Sub poblaciones de pacientes - Rituximab como monoterapia en Linfoma No-Hodgkin y Leucemia Linfática Crónica:

Pacientes de edad avanzada (>65 años): La incidencia de reacciones adversas al medicamento de todos los grados y las reacciones adversas al medicamento grado 3/4 fueron similares en pacientes de edad avanzada en comparación con pacientes más jóvenes (<65 años).

Enfermedad voluminosa o Bulky: Existe una mayor incidencia en las reacciones adversas al medicamento de grado 3/4 en pacientes con enfermedad Bulky que en pacientes sin enfermedad Bulky.

La incidencia de reacciones adversas al medicamento de cualquier grado fue similar en estos dos grupos.

Retratamiento: El porcentaje de pacientes que notificaron reacciones adversas al medicamento en el retratamiento con ciclos posteriores de Rituximab fue similar al porcentaje de pacientes que notificaron reacciones adversas al medicamento de cualquier grado y reacciones adversas al medicamento de grado 3/4 para el tratamiento inicial.

Sub poblaciones de pacientes - Rituximab como terapia de combinación en Linfoma No-Hodgkin y Leucemia Linfática Crónica:

Pacientes de edad avanzada (>65 años): En los pacientes con LLC no tratados previamente o en recidiva o refractarios, la incidencia de eventos adversos sanguíneos y linfáticos de grado $\frac{3}{4}$ fue más elevada en pacientes de edad avanzada comparados con pacientes más jóvenes (<65 años).

Experiencia en Artritis Reumatoidea:

Las reacciones adversas enumeradas a continuación se definen como: 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 $\leq 1/10.000$.

Las reacciones adversas más frecuentes y que se consideraron atribuibles a la administración de Rituximab consistieron en reacciones a la infusión. El total de las incidencias de reacciones relacionadas con la infusión en los ensayos clínicos fue del 23% en la primera infusión y disminuyó en las sucesivas infusiones.

Las reacciones graves relacionadas con la infusión fueron poco frecuentes (0,5% de los pacientes) y en su mayoría en el ciclo inicial. Además de las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos, se han notificado, durante la comercialización de Rituximab, Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP) (véase Precauciones y advertencias) y reacciones tipo enfermedad del suero.

Infecciones:

Muy frecuentes: Infección del tracto respiratorio superior, infección del tracto urinario.

Frecuentes: Bronquitis, sinusitis, tiña pedis.

Muy poco frecuentes: LMP, reactivación de hepatitis B.

Trastornos hematopoyéticos

Muy poco frecuentes: Reacciones tipo enfermedad del suero.

Trastornos cardíacos

Raras: Angina de pecho, fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio.

Muy poco frecuentes: Aleteo auricular.

Trastornos del sistema inmunológico

Muy frecuentes: Reacciones relacionadas con la infusión (hipertensión, náuseas, erupción, fiebre, prurito, urticaria, irritación de garganta, sensación de sofoco, hipotensión, rinitis, rigidez, taquicardia, fatiga, dolor oral faríngeo, edema periférico, eritema.

Poco frecuentes: Reacciones relacionadas con la infusión como edema generalizado, broncoespasmo, sibilancias, edema laríngeo, edema angioneurótico, prurito generalizado, anafilaxis, reacción anafilactoide, hiperglucemia, pérdida de peso, edema periférico, edema facial, aumento de LDH, hipocalcemia.

Trastornos del metabolismo y nutrición

Frecuentes: Hipercolesterolemia.

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: Cefalea.

Frecuentes: Parestesia, migraña, mareos, ciática.

Trastornos de piel y tejido subcutáneo.

Frecuentes: Alopecia.

Trastornos psiquiátricos

Frecuentes: depresión, ansiedad

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Dispepsia, diarrea, reflujo gastroesofágico, úlceras en la boca, dolor en la parte superior del abdomen.

Trastornos musculoesqueléticos

Frecuentes: Artralgia/dolor musculoesquelético, osteoartritis, bursitis.

Múltiples Ciclos de Tratamiento

Ciclos múltiples de tratamiento muestran un perfil de reacciones adversas al medicamento similar al observado tras la primera exposición. La incidencia de todas las reacciones adversas al medicamento tras la primera exposición a Rituximab fue más alta durante los 6 primeros meses y disminuyó posteriormente. Esto se explica porque las reacciones relacionadas con la infusión (más frecuentes durante el primer ciclo de tratamiento). La exacerbación de artritis reumatoidea y las infecciones fueron más frecuentes en los primeros seis meses de tratamiento.

Reacciones relacionadas con la infusión:

Las reacciones adversas más frecuentes presentadas en los estudios clínicos fueron las reacciones relacionadas con la infusión.

El 36% de los pacientes tratados con Rituximab experimentaron al menos una reacción relacionada con la infusión, de estas la mayoría fue luego de la primera infusión. La incidencia de reacción relacionada con la infusión disminuye en las sucesivas infusiones. Experimentaron una reacción grave relacionada con la infusión menos del 1% de los pacientes.

No hubo CTC (Criterios de Toxicidad Comunes) grado 4 de reacciones relacionadas con la infusión, ni muertes debido a reacciones relacionadas con la infusión en los ensayos clínicos. La proporción de casos CTC grado 3, y de reacciones relacionadas con la infusión que condujeron a retirar el medicamento, disminuyó con cada ciclo y fueron raras a partir del ciclo 3. La premedicación con glucocorticoides redujo significativamente la incidencia y la gravedad de las reacciones relacionadas con la infusión.

Durante la comercialización han sido notificadas reacciones graves relacionadas con la infusión con resultado de muerte

Infecciones:

La incidencia total de infecciones se aproximó a 94 por 100 pacientes-año en los pacientes tratados con Rituximab. Las infecciones fueron predominantemente de leves a moderadas y afectaron mayoritariamente al tracto respiratorio superior y al tracto urinario. La incidencia de infecciones que fueron graves o requirieron antibióticos IV, fueron del 4 por 100 pacientes-año. La incidencia de infecciones graves no mostró un incremento significativo tras múltiples ciclos con Rituximab. Las infecciones del tracto respiratorio inferior (incluyendo neumonía) han sido notificadas con la misma incidencia en el brazo de Rituximab comparando con el brazo control.

Se han notificado casos de Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva que produjeron la muerte tras el uso de Rituximab para el tratamiento de enfermedades autoinmunes: Estas enfermedades incluyen Artritis Reumatoidea y otras afecciones autoinmunes para las que Rituximab no está autorizado, incluyendo Lupus Eritematoso Sistémico (LES) y vasculitis.

En pacientes con Linfoma No-Hodgkin que recibieron Rituximab en combinación con quimioterapia citotóxica, se han notificado casos de reactivación de hepatitis B:

La reactivación de la hepatitis B ha sido también notificada muy raramente en pacientes con Artritis Reumatoidea que recibían Rituximab

Cardiovascular:

Se notificaron eventos cardíacos graves con una incidencia del 1,3 por 100 pacientes-años de los pacientes tratados con Rituximab comparado con el 1,3 por 100 pacientes-año de los pacientes tratados con placebo. La proporción de los pacientes que experimentaron eventos cardíacos (todos o graves) no aumentó en los ciclos múltiples.

Anomalías de laboratorio:

Se observó hipogamaglobulinemia (IgG o IgM por debajo del límite inferior de normalidad) en pacientes con artritis reumatoidea tratados con Rituximab.

No se observó un incremento en la tasa general de infecciones o infecciones serias después del desarrollo de hipogamaglobulinemia.

Se observaron eventos de neutropenia asociados con el tratamiento con Rituximab en los ensayos clínicos en pacientes con artritis reumatoidea después del primer ciclo de tratamiento, la mayoría de los cuales fueron transitorios y de intensidad leve o moderada. La neutropenia puede producirse varios meses después de la administración de Rituximab.

En los periodos controlados con placebo de los ensayos clínicos, el 0,94% (13/1.382) de los pacientes tratados con Rituximab y el 0,27% (2/731) de los pacientes tratados con placebo desarrollaron neutropenia grave (grado 3 o 4). En estos estudios, las tasas de neutropenia grave fueron de 1,06 y 0,53/100 paciente-años después del primer ciclo de tratamiento, respectivamente; y de 0,97 y 0,88/100 paciente-año después de ciclos múltiples de tratamiento respectivamente. Por lo tanto, la neutropenia puede ser considerada solamente una reacción adversa para el primer ciclo. El tiempo hasta el inicio de la neutropenia fue variable. En los ensayos clínicos, la neutropenia no se asoció con un incremento observado en las infecciones graves, y la mayoría de los pacientes continuaron recibiendo ciclos adicionales de Rituximab después de episodios de neutropenia.

En el período de poscomercialización, rara vez se notificaron eventos de neutropenia, incluyendo neutropenia con inicio tardío grave y persistente, algunos de los cuales estaban asociados con infecciones fatales.

Experiencia en Granulomatosis de Wegener (GW) y Poliangeitis Microscópica (PAM):

En un ensayo clínicos llevados a cabo en pacientes con granulomatosis de Wegener y poliangeítis microscópica, se observaron las siguientes reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 10\%$ hasta el 6° mes: infecciones, náuseas, diarrea, cefalea, espasmos musculares, artralgias, anemia, leucocitopenia, edema periférico, fatiga, insomnio, aumento de ALT, tos, epistaxis, disnea, hipertensión, reacciones relacionadas con la infusión, erupciones cutáneas.

De ellas destacamos las reacciones relacionadas con la infusión (cualquier evento adverso producido dentro de las 24 horas siguientes a la infusión y considerado por los investigadores como relacionado con la infusión) se observaron en 12% de los 99 pacientes tratados con Rituximab mientras que el 11% de los 98 pacientes del grupo de ciclofosfamida presentaron este evento. Las reacciones relacionadas con la infusión

fueron síndrome de liberación de citoquinas, rubefacción, irritación de garganta y temblor. En el grupo de Rituximab, la proporción de pacientes que experimentaron una reacción relacionada con la infusión fue del 12%, 5%, 4% y 1% después de la primera, segunda, tercera y cuarta infusión, respectivamente.

Los pacientes fueron premedicados con antihistamínicos y paracetamol antes de cada infusión de Rituximab y estaban medicados con corticosteroides que pueden haber mitigado o enmascarado una reacción relacionada con la infusión; sin embargo, no existe suficiente evidencia para determinar si la premedicación disminuye la frecuencia o la gravedad de la reacción relacionada con la infusión.

Las infecciones fueron otro de los eventos más reportados, durante 6 meses, el 62% (61/99) de los pacientes del grupo tratados con Rituximab experimentaron una infección de cualquier tipo, comparado con el 47% (46/98) de los pacientes del grupo tratados con ciclofosfamida. Las infecciones más comunes en el grupo tratado con Rituximab fueron infecciones en las vías respiratorias superiores, infecciones del tracto urinario y herpes zóster.

La incidencia de infecciones graves fue del 11 % en los pacientes tratados con Rituximab y el 10% en el grupo de pacientes tratados con ciclofosfamida, con tasas de alrededor de 25 y 28 de cada 100 pacientes-año, respectivamente. La infección grave más común fue la neumonía.

Retratamiento en pacientes con granulomatosis de Wegener (GW) y poliangeítis microscópica (PAM):

En el ensayo con controlador activo, doble ciego, se permitió la administración de ciclos subsiguientes de Rituximab en pacientes que manifestaron una recaída de la enfermedad. Los escasos datos descartan cualquier conclusión con respecto a la seguridad de ciclos subsiguientes de Rituximab en pacientes con GW y PAM.

Inmunogenicidad:

El 23% de los pacientes con Granulomatosis de Wegener (GW) y Poliangeítis Microscópica (PAM), tratados con Rituximab y seguidos durante 18 meses, tuvieron resultados positivos para HACA (anticuerpos humanos antiquméricos). No es clara su relevancia clínica en estos pacientes, parece similar a las descritas previamente en poblaciones con vasculitis asociadas a ANCA.

Anomalías de laboratorio:

En estos pacientes con GW y PAM tratados con Rituximab en ensayos clínicos, se observaron hipogammaglobulinemia (IgA, IgG o IgM por debajo del límite inferior de normalidad).

En un estudio clínico doble ciego, controlado con activo, aleatorizado, multicéntrico, de no inferioridad de Rituximab en pacientes con Granulomatosis de Wegener y Poliangeítis Microscópica, el 24% de los pacientes en el grupo de Rituximab (ciclo único) y el 23% de los pacientes en el grupo de ciclofosfamida desarrollaron CTC (Criterios de Toxicidad

Comunes) grado 3 o neutropenia severa. En pacientes tratados con Rituximab la neutropenia no estuvo asociada con un incremento observado en infecciones serias.

El efecto de ciclos múltiples de Rituximab en el desarrollo de la neutropenia en pacientes con Granulomatosis de Wegener y Poliangeítis Microscópica no ha sido estudiado en ensayos clínicos.

Interacciones:

Actualmente existen datos limitados sobre las posibles interacciones medicamentosas con Rituximab. En pacientes con LLC la administración concomitante de Rituximab y Fludarabina o Ciclofosfamida, no parece tener efectos sobre la farmacocinética de éstos. Además, no hay un efecto aparente de la Fludarabina y Ciclofosfamida sobre la farmacocinética del Rituximab. La coadministración con Metotrexato no modifica la farmacocinética de Rituximab en los pacientes con Artritis Reumatoidea. Los pacientes con títulos de anticuerpos humanos antimurinos o antiquiméricos (HAMA/HACA) pueden sufrir reacciones alérgicas o de hipersensibilidad al ser tratados con otros anticuerpos monoclonales terapéuticos o de diagnóstico. En pacientes con Artritis Reumatoidea, 283 pacientes recibieron un tratamiento secuencial con un FAME biológico después de Rituximab. Durante el tratamiento con Rituximab, la incidencia de infecciones clínicamente relevantes en estos pacientes fue de 6,01 por cien paciente/ año, comparado con 4,97 por cien paciente/ año tras el tratamiento con el FAME biológico.

Poblaciones Especiales Fertilidad / Embarazo:

Se sabe que las inmunoglobulinas IgG atraviesan la barrera placentaria. No se han determinado los niveles de linfocitos B en recién nacidos de madres expuestas a Rituximab en ensayos clínicos.

No existen datos suficientes ni controlados en mujeres embarazadas; sin embargo, se han notificado depleción transitoria de células B y linfocitopenia en algunos niños nacidos de madres expuestas a Rituximab durante el embarazo. Por estos motivos, Rituximab no debe administrarse a una mujer embarazada, a menos que el beneficio esperado supere el riesgo potencial.

Durante y hasta 12 meses después del tratamiento con Rituximab las mujeres en edad fértil deben usar métodos contraceptivos eficaces, debido al largo tiempo de permanencia de Rituximab en el organismo en pacientes con depleción de células B.

Lactancia:

Se desconoce si Rituximab se excreta en la leche materna, Sin embargo, teniendo en cuenta que la IgG se excreta en la leche materna y que se ha detectado Rituximab en la leche de monas en periodo de lactancia, las mujeres no deben amamantar a sus hijos durante el tratamiento con Rituximab ni durante los 12 meses siguientes.

Población pediátrica:

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Rituximab en niños.

Dosificación y Grupo Etario:

Ajuste de dosis durante el tratamiento:

Quando Rituximab se administre en combinación con quimioterapia, y sea necesario reducir la dosis de esta última, se deben aplicar las reducciones de dosis estándares de la misma, pero no se recomiendan reducciones de dosis de Rituximab.

Linfoma No-Hodgkin Folicular:

La dosis sugerida es de 375mg/m² de superficie corporal, según el siguiente esquema:

a) Terapia Combinada:

Inducción: En pacientes con Linfoma Folicular que no hayan sido previamente tratados, o en pacientes en recidiva o refractarios se sugiere inducción con 375mg/m² de superficie corporal de Rituximab por ciclo, hasta 8 ciclos, en combinación con quimioterapia.

Rituximab debe administrarse el día 1 de cada ciclo de quimioterapia, luego de la administración del glucocorticoide asociado a la quimioterapia, si correspondiera.

Terapia de mantenimiento para quienes respondieron a inducción:

- En pacientes con Linfoma No-Hodgkin Folicular que no hayan sido tratados previamente, y que hayan respondido a la fase de inducción Rituximab se sugiere un esquema con 375mg/m² de superficie corporal, una vez cada dos meses (luego de 2 meses de la última dosis de la terapia de inducción), hasta la progresión de la enfermedad o hasta un período máximo de 2 años.
- En pacientes con Linfoma No-Hodgkin Folicular en recaída o refractarios, la posología recomendada de Rituximab, luego de 3 meses de la última dosis de la inducción, es 375mg/m² de superficie corporal, una vez cada 3 meses, hasta progresión de la enfermedad o hasta un periodo máximo de dos años.

b) Monoterapia:

- En pacientes adultos con Linfoma Folicular, en estadio III –IV en recaída o refractario la posología recomendada de Rituximab usado como monoterapia es de 375 mg/m² de superficie corporal administrada en forma de infusión IV una vez por semana durante cuatro semanas. En aquellos pacientes que hayan respondido a un tratamiento previo con Rituximab, la dosis sugerida es la misma a la anterior, es decir (375 mg/m² de superficie corporal) administrada en forma de infusión IV una vez por semana durante cuatro semanas.

Linfoma No-Hodgkin difuso de células B grandes:

La dosis sugerida es de 375mg/m² de superficie corporal según el siguiente esquema:

Rituximab debe usarse en combinación con quimioterapia CHOP. La posología recomendada es de 375mg/m² el primer día de cada ciclo de quimioterapia, durante ocho ciclos, tras la infusión IV del componente glucocorticoide del CHOP. No se han

el estado clínico) dentro de los 14 días previos al inicio de Rituximab y pueden continuarse durante y luego de del ciclo de 4 semanas de tratamiento con Rituximab.

La seguridad y eficacia del tratamiento con ciclos posteriores de Rituximab aún no se han establecido.

Se recomienda para pacientes con Granulomatosis de Wegener (GW) y Poliangeítis Microscópica (PAM) la prevención de la neumonía por *Pneumocystis Jiroveci* (PCP) durante el tratamiento y por lo menos durante los 6 meses siguientes a la última infusión con Rituximab.

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. generado por concepto emitido mediante Acta No. 10 del 2016, numeral 3.1.3.3. Para continuar con la aprobación de la evaluación farmacológica del producto biológico y somete a evaluación el Inserto versión Julio de 2015 y la Información para prescribir versión Julio/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.

3.1.3.14. AVONEX® INTERFERÓN BETA-1A SOLUCIÓN INYECTABLE

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

Composición:

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

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

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

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

Contraindicaciones:

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

Precauciones y Advertencias:

Se debe administrar Avonex® con precaución a pacientes con:

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

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

Trastornos depresivos previos o actuales, en particular si tuvo ideación suicida. La depresión y la ideación suicida ocurren con mayor frecuencia en la población con EM y en asociación al interferón. Aconseje que se informe de inmediato a su médico cualquier síntoma de depresión y/o idea suicida. Controle estrechamente a los pacientes que muestren depresión durante el tratamiento con Avonex® y trate adecuadamente. Considere suspender Avonex®.

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

Insuficiencia renal, insuficiencia hepática grave, mielosupresión severa.

Síndrome Nefrótico:

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

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

Microangiopatía Trombótica:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Reacciones Adversas:

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

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

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

- * Muy frecuente ($\geq 1/10$ pacientes-año)
- * Frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$ pacientes-año)
- * Poco frecuente ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$ pacientes-año)
- * Raras ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$ pacientes-año)

- * Muy raras (<1/10,000 paciente-año)
- * Frecuencia no conocida (No puede estimarse con los datos disponibles).

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

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

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

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

Exploraciones complementarias Frecuentes	Disminución del recuento linfocitario, disminución del recuento de neutrófilos y disminución del hematocrito, incremento del potasio sérico y del nitrógeno ureico sanguíneo.
Poco frecuentes	Disminución del recuento plaquetario.
Frecuencia no conocida	Aumento o disminución de peso, pruebas de función hepática anormales.
Trastornos cardíacos Frecuencia no conocidas	Cardiomiopatía, insuficiencia cardíaca congestiva, palpitaciones, arritmia y taquicardia
Trastornos sanguíneos y linfáticos	Pancitopenia, trombocitopenia
Frecuencia no conocida	Microangiopatía trombótica incluyendo púrpura trombocitopénica trombótica/síndrome urémico hemolítico*
Raros	
Trastornos del sistema nervioso Muy frecuentes	Cefalea ²
Frecuentes	Espasticidad muscular, hipoestesia
Frecuencia no conocida	Síntomas neurológicos, síncope ³ , hipertonía, mareo, parestesias, convulsiones, migraña
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Rinorrea
Frecuentes	Disnea
Raros	
Trastornos gastrointestinales Frecuentes	Vómitos, diarrea, náuseas ²
Trastornos de piel y tejido celular subcutáneo	Exantema, incremento de la sudoración, contusión

Frecuentes	Alopecia
Poco frecuentes	Edema angioneurótico, prurito, exantema vesicular, urticaria,
Frecuencia no conocida	empeoramiento de la psoriasis
Trastornos músculo esqueléticos y tejido conjuntivo	Calambres musculares, dolor cervical, mialgia ² , artralgia, dolor en extremidades, dolor torácico, rigidez muscular, rigidez osteoarticular.
Frecuentes	Lupus eritematoso sistémico, debilidad muscular, artritis
Frecuencia no conocida	
Trastornos renales y urinarios	Síndrome nefrótico, glomeruloesclerosis
Raros	
Trastornos endocrinos	Hipotiroidismo, hipertiroidismo
Frecuencia no conocida	
Trastornos metabólicos y nutricionales	Anorexia
Frecuentes	
Infecciones	Absceso en el sitio de inyección ¹
Frecuencia no conocida	
Trastornos vasculares	Bochornos/Rubor Facial
Frecuentes	Vasodilatación
Frecuencia no conocida	
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración	Síntomas seudogripales ² , pirexia ² , escalofríos ² , sudoración ²
Muy frecuentes	En el sitio de inyección: dolor, eritema, equimosis. Astenia ² , dolor, fatiga ² , malestar, sudoración nocturna
Frecuentes	Ardor en el sitio de inyección
Poco frecuentes	En el sitio de inyección: edema, celulitis ¹ , necrosis, hemorragia
Frecuencia no conocida	Dolor torácico
Trastornos del sistema inmune	Reacción anafiláctica, shock anafiláctico, reacciones de hipersensibilidad (angioedema, disnea, urticaria, exantema, exantema pruriginoso)
Frecuencia no conocida	
Trastornos hepatobiliares	Insuficiencia hepática, hepatitis, hepatitis autoinmune
Frecuencia no conocida	
Trastornos del sistema reproductivo y glándulas mamarias	Metrorragia, menorragia
Poco frecuentes	
Trastornos psiquiátricos	Depresión, insomnio
Frecuentes	Suicidio, psicosis, ansiedad, confusión, labilidad emocional
Frecuencia no conocida	

* Reacción de clase de interferones beta

- 1 Se han reportado reacciones en el sitio de administración, incluyendo dolor, edema y casos muy raros de absceso o celulitis que pueden haber requerido intervención quirúrgica.
- 2 La frecuencia de presentación es mayor al inicio del tratamiento.
- 3 Un episodio de síncope puede ocurrir después de la administración de Avonex®. Usualmente es un único episodio que aparece al inicio del tratamiento y que no se repite con las administraciones posteriores.

Población Pediátrica:

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

Interacciones:

- * No se han realizado estudios convencionales de interacción en humanos.
- * La interacción de Avonex® con corticosteroides o con la hormona adrenocorticotropina (ACTH) no ha sido estudiada sistemáticamente.
- * Los estudios clínicos indican que a los pacientes con EM se les puede administrar Avonex® y corticosteroides o ACTH durante las recaídas o recidivas.
- * Se ha demostrado que los interferones reducen la actividad de las enzimas hepáticas dependientes del citocromo P450 en humanos y animales. Se evaluó el efecto de la administración de altas dosis de Avonex® sobre el metabolismo P450-dependiente en monos y no se observaron cambios en la capacidad del metabolismo hepático. Se debe tener precaución cuando se administre Avonex® en combinación con otros medicamentos que tienen un índice terapéutico estrecho y que son ampliamente dependientes del sistema del citocromo P450 para su depuración, e.g. antiepilépticos y algunas clases de antidepresivos.

Dosificación y Grupo Etario:

El tratamiento debe iniciarse bajo la supervisión de un médico experimentado en el tratamiento de la enfermedad.

Adultos:

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

Ajuste de la dosis (Titulación):

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

El ajuste de la dosis puede realizarse usando Avonex® jeringa prellenada con incrementos de $\frac{1}{4}$ de la dosis por semana hasta alcanzar la dosis completa (30 µg/semana) a la cuarta semana.

Titulación de la dosis

Semana	Esquema
Semana 1	$\frac{1}{4}$ dosis
Semana 2	$\frac{1}{2}$ dosis
Semana 3	$\frac{3}{4}$ dosis
Semana 4	Dosis completa (30 µg/semana)

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

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

Población Pediátrica:

La seguridad y eficacia de Avonex® en adolescentes de 12 a 16 años no ha sido establecida. Los datos actuales disponibles están descritos en la sección 9 y 5; sin embargo, no se pueden hacer recomendaciones sobre la posología. La seguridad y eficacia de Avonex® en niños menores de 12 años no han sido establecidas. No hay datos disponibles.

Pacientes de edad avanzada:

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

Para Avonex® en su presentación de Jeringa prellenada:

El médico puede prescribir una aguja de 25mm, de calibre 25, si lo considera adecuado para su administración IM.

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

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

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

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

Vía de Administración: Intramuscular

Condición de Venta: Venta con Fórmula Médica

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

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora 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 de los productos, únicamente con la siguiente información:

Composición:

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

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

El interferón beta-1A está indicado en el tratamiento de formas remitentes/recurrentes (RR) de esclerosis múltiple para reducir la acumulación de la incapacidad física y disminuir la frecuencia de exacerbaciones clínicas.

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

Contraindicaciones:

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

Precauciones y Advertencias:

Se debe administrar Avonex® con precaución a pacientes con:

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

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

Trastornos depresivos previos o actuales, en particular si tuvo ideación suicida. La depresión y la ideación suicida ocurren con mayor frecuencia en la población con EM y en asociación al interferón. Aconseje que se informe de inmediato a su médico cualquier síntoma de depresión y/o idea suicida. Controle estrechamente a los pacientes que muestren depresión durante el tratamiento con Avonex® y trate adecuadamente. Considere suspender Avonex®

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

Insuficiencia renal, insuficiencia hepática grave, mielosupresión severa.

Síndrome Nefrótico:

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

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

Microangiopatía Trombótica:

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

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

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

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

Monitorice signos de daño hepático, en especial si se utiliza junto a otros medicamentos asociados a daño hepático. Se debe controlar estrechamente aquellos pacientes con enfermedades cardíacas tales como: Angina, insuficiencia cardíaca congestiva o por el empeoramiento de su situación clínica durante el

tratamiento con Avonex®. Los síntomas seudogripales que se presentan con el tratamiento con Avonex® pueden resultar estresantes para aquellos pacientes con una enfermedad cardíaca subyacente. El uso de interferones se ha asociado a alteraciones en los resultados de laboratorio.

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

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

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

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

Reacciones Adversas:

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

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

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

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

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

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

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

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

Exploraciones complementarias Frecuentes	Disminución del recuento linfocitario, disminución del recuento de neutrófilos y disminución del hematocrito, incremento del potasio sérico y del nitrógeno ureico sanguíneo.
Poco frecuentes	Disminución del recuento plaquetario.
Frecuencia no conocida	Aumento o disminución de peso, pruebas de función hepática anormales.
Trastornos cardíacos Frecuencia no conocidas	Cardiomiopatía, insuficiencia cardíaca congestiva, palpitaciones, arritmia y taquicardia
Trastornos sanguíneos y linfáticos Frecuencia no conocida	Pancitopenia, trombocitopenia
Raros	Microangiopatía trombótica incluyendo púrpura trombocitopénica trombótica/síndrome urémico hemolítico*
Trastornos del sistema nervioso Muy frecuentes	Cefalea ²
Frecuentes	Espasticidad muscular, hipoestesia
Frecuencia no conocida	Síntomas neurológicos, síncope ³ , hipertensión, mareo, parestesias, convulsiones, migraña

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales Frecuentes Raras	Rinorrea Disnea
Trastornos gastrointestinales Frecuentes	Vómitos, diarrea, náuseas ²
Trastornos de piel y tejido celular subcutáneo Frecuentes Poco frecuentes Frecuencia no conocida	Exantema, incremento de la sudoración, contusión Alopecia Edema angioneurótico, prurito, exantema vesicular, urticaria, empeoramiento de la psoriasis
Trastornos músculo esqueléticos y tejido conjuntivo Frecuentes Frecuencia no conocida	Calambres musculares, dolor cervical, mialgia ² , artralgia, dolor en extremidades, dolor torácico, rigidez muscular, rigidez osteoarticular. Lupus eritematoso sistémico, debilidad muscular, artritis
Trastornos renales y urinarios Raros	Síndrome nefrótico, glomeruloesclerosis
Trastornos endocrinos Frecuencia no conocida	Hipotiroidismo, hipertiroidismo
Trastornos metabólicos y nutricionales Frecuentes	Anorexia
Infecciones Frecuencia no conocida	Absceso en el sitio de inyección ¹
Trastornos vasculares Frecuentes Frecuencia no conocida	Bochornos/Rubor Facial Vasodilatación
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración Muy frecuentes Frecuentes Poco frecuentes Frecuencia no conocida	Síntomas seudogripales ² , pirexia ² , escalofríos ² , sudoración ² En el sitio de inyección: dolor, eritema, equimosis. Astenia ² , dolor, fatiga ² , malestar, sudoración nocturna Ardor en el sitio de inyección En el sitio de inyección: edema, celulitis ¹ , necrosis, hemorragia Dolor torácico
Trastornos del sistema inmune Frecuencia no conocida	Reacción anafiláctica, shock anafiláctico, reacciones de hipersensibilidad (angioedema, disnea, urticaria, exantema, exantema pruriginoso)
Trastornos hepatobiliares	Insuficiencia hepática, hepatitis, hepatitis autoinmune

Frecuencia no conocida	
Trastornos del sistema reproductivo y glándulas mamarias Poco frecuentes	Metrorragia, menorragia
Trastornos psiquiátricos Frecuentes	Depresión, insomnio
Frecuencia no conocida	Suicidio, psicosis, ansiedad, confusión, labilidad emocional

*** Reacción de clase de interferones beta**

- 1 Se han reportado reacciones en el sitio de administración, incluyendo dolor, edema y casos muy raros de absceso o celulitis que pueden haber requerido intervención quirúrgica.
- 2 La frecuencia de presentación es mayor al inicio del tratamiento.
- 3 Un episodio de síncope puede ocurrir después de la administración de Avonex®. Usualmente es un único episodio que aparece al inicio del tratamiento y que no se repite con las administraciones posteriores.

Población Pediátrica:

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

Interacciones:

- * No se han realizado estudios convencionales de interacción en humanos.
- * La interacción de Avonex® con corticosteroides o con la hormona adrenocorticotropina (ACTH) no ha sido estudiada sistemáticamente.
- * Los estudios clínicos indican que a los pacientes con EM se les puede administrar Avonex® y corticosteroides o ACTH durante las recaídas o recidivas.
- * Se ha demostrado que los interferones reducen la actividad de las enzimas hepáticas dependientes del citocromo P450 en humanos y animales. Se evaluó el efecto de la administración de altas dosis de Avonex® sobre el metabolismo P450-dependiente en monos y no se observaron cambios en la capacidad del metabolismo hepático. Se debe tener precaución cuando se administre Avonex® en combinación con otros medicamentos que tienen un índice terapéutico estrecho y que son ampliamente dependientes del sistema del citocromo P450 para su depuración, e.g. antiepilépticos y algunas clases de antidepresivos.

Dosificación y Grupo Etario:

El tratamiento debe iniciarse bajo la supervisión de un médico experimentado en el tratamiento de la enfermedad.

Adultos:

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

Ajuste de la dosis (Titulación):

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

El ajuste de la dosis puede realizarse usando Avonex® jeringa prellenada con incrementos de $\frac{1}{4}$ de la dosis por semana hasta alcanzar la dosis completa (30 µg/semana) a la cuarta semana.

Titulación de la dosis

Semana	Esquema
Semana 1	$\frac{1}{4}$ dosis
Semana 2	$\frac{1}{2}$ dosis
Semana 3	$\frac{3}{4}$ dosis
Semana 4	Dosis completa (30 µg/semana)

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

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

Población Pediátrica:

La seguridad y eficacia de Avonex® en adolescentes de 12 a 16 años no ha sido establecida. Los datos actuales disponibles están descritos en la sección 9 y 5; sin embargo, no se pueden hacer recomendaciones sobre la posología. La seguridad y eficacia de Avonex® en niños menores de 12 años no han sido establecidas. No hay datos disponibles.

Pacientes de edad avanzada:

Los estudios clínicos no han incluido un número significativo de pacientes mayor o igual a 65 años como para poder determinar si responden de manera diferente a

los pacientes más jóvenes. Sin embargo, teniendo en cuenta el modo de eliminación del interferón beta-1A, en teoría no existen motivos para ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada.

Se debe cambiar cada semana el sitio de inyección intramuscular.

Para Avonex® en su presentación de Jeringa prellenada:

El médico puede prescribir una aguja de 25mm, de calibre 25, si lo considera adecuado para su administración IM.

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

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

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

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

Vía de Administración: Intramuscular

Condición de Venta: Venta con Fórmula Médica

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

Norma farmacológica: 19.18.0.0.N100

3.1.3.15. OFTINAL

Expediente : 20106504
Radicado : 2016029193 / 2016144052
Fecha : 12/10/2016
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:

- 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:

Pacientes con antecedentes conocidos o sospechados de alergia a Ranibizumab, o a cualquier otro componente de la formulación. También está contraindicado en pacientes con diagnóstico confirmado o presuntivo de infecciones oculares o perioculares. Tampoco se debe usar en pacientes con inflamación ocular activa.

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 endoofalmitis, 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 endoofalmitis 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, hiperemia ocular, aumento de la presión intraocular, vitritis, desprendimiento del vítreo, hemorragia retiniana, alteración visual, presencia de partículas flotantes en el vítreo, hemorragia conjuntival, la irritación ocular, sensación de cuerpo extraño en los ojos, aumento del lagrimeo, la blefaritis, el ojo seco y 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:

- 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.
- 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 manifiestos por erupción o eritema cutáneos, prurito o urticaria.

Poco frecuentes ($> 1/1000 < 1/100$): Ceguera, endooftalmatitis, 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.

Vía de administración: Solución para inyección intravítrea

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 etario:

Hombres y mujeres mayores de 18 años.

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. 2016009786 emitido mediante Acta No. 18 de 2016, numeral 3.1.3.17 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 y dado que el interesado allega plan de gestión de riesgos, el cual la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera necesario dentro de la evaluación farmacológica de este producto, remite este documento al Grupo de Farmacovigilancia de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos para su preevaluación. Teniendo en cuenta lo anterior aplaza la emisión de este concepto hasta tanto se remita lo solicitado.

3.1.3.16. INSUGEN® R (REGULAR)

Expediente : 20035581
Radicado : 2016143225 / 2016159530
Fecha : 10/11/2016
Interesado : Sicmafarma S.A.S

Composición: Cada mL contiene 100UI de Insulina Humana de Origen Recombinante

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Diabetes mellitus cuando se requiera tratamiento con insulina.

Contraindicaciones: La insulina está contraindicada durante episodios de hipoglucemia y en pacientes hipersensibles a la insulina o de cualquier otro componente de la formulación.

Precauciones y advertencias:

Hipoglucemia:

La hipoglucemia es uno de los eventos adversos más frecuentes observado con el uso de cualquier insulina, incluyendo la insulina humana, esto puede ocurrir debido a las siguientes causas: el uso de demasiada insulina, comidas perdidas / retrasadas, infecciones o enfermedades recurrentes, realizar ejercicios rigurosos, enfermedades de las glándulas suprarrenales, la hipofisis o tiroides o la progresión de enfermedad renal o hepática también pueda dar lugar a la hipoglucemia. La administración concomitante con otros fármacos que reduce la glucosa sanguínea como los hipoglucemiantes orales, salicilatos (por ej, aspirina) sulfamidas y ciertos antidepresivos puede conducir a la hipoglucemia. El consumo concomitante con bebidas, ejercicios rigurosos, enfermedades de las glándulas suprarrenales, la hipofisis o tiroides, o la progresión de enfermedad renal o hepática, también pueda dar lugar a la hipoglucemia. La administración concomitante con otros fármacos que reduce la glucosa sanguínea como los hipoglucemiantes orales, salicilatos (por ej, aspirina) sulfamidas y ciertos antidepresivos, puede conducir a la

hipoglucemia. El consumo concomitante con bebidas alcohólicas también puede dar lugar a la hipoglucemia. Los síntomas de la hipoglucemia moderada leve puede ocurrir de forma repentina y de puede incluir: sudoración, mareo, palpitaciones, temblores, hambre, inquietud, sensación de hormigueo en las manos, pies, labios y lengua; mareos, incapacidad para concentrarse, dolor de cabeza, somnolencia, alteraciones del sueño, ansiedad, visión borrosa; discurso coherente; estado de ánimo depresivo; irritabilidad; anormal comportamiento, de movimiento inestable, cambios de personalidad. Los signos de hipoglucemia severa pueden incluir: la desorientación, inconciencia convulsiones y muerte. Por lo tanto es importante que la asistencia se obtenga inmediatamente. Los primeros síntomas de alarma de hipoglucemia pueden ser diferentes o menos pronunciados bajo ciertas condiciones, tales como diabetes de larga duración, neuropatía diabética. La administración concomitante de medicamentos como los beta-bloqueadores, el cambio en la preparación de insulina o el control intensificado (3 o más inyecciones de insulina diarias) de la diabetes. El empleo de preparados de Insugen®R, debe reducir al mínimo la incidencia de efectos asociados con el uso de insulina de origen animal

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Antes de viajar entre diferentes zonas horarias, el paciente debe consultar a su médico, el paciente puede requerir tomar la insulina y las comidas a diferentes horas.

Hiperglicemia

Una inadecuada dosificación o discontinuación del tratamiento, especialmente en la diabetes tipo 1, puede llevar a la hiperglicemia. Usualmente los primeros síntomas de hiperglicemia se establecen gradualmente, en un periodo de horas o días. Estos incluyen sed, frecuencia incrementada de micción, náusea, vómito, somnolencia, piel seca enrojecida, boca seca, pérdida de apetito así como olor de acetona en el aliento.

En diabetes tipo 1, los eventos de hiperglicemia no tratada eventualmente produce cetoacidosis diabética, el cual potencialmente letal.

Hipoglicemia

La hipoglicemia puede ocurrir si la dosis de insulina es también alta en relación al requerimiento de insulina.

Omisión de una comida o ejercicio físico intenso no previsto pueden producir hipoglicemia. En caso de hipoglicemia o si se sospecha hipoglicemia Insugen®-R no debe ser inyectado. Después de la estabilización de la glucosa en sangre de los pacientes un ajuste de la dosis debe ser considerada.

Pacientes, quienes el control de glucosa en sangre es mejorado grandemente por ejemplo con la terapia de insulina intensificada, puede experimentar un cambio en sus síntomas usuales de hipoglicemia y deben ser advertidos adecuadamente. Usualmente

los síntomas usuales de precaución pueden desaparecer en pacientes con diabetes de largo tiempo.

Enfermedades concomitantes, especialmente infecciones y condiciones febriles, usualmente incrementan los requerimientos de insulina de los pacientes. Enfermedades concomitantes en el riñón, hígado o afectación en la glándula adrenal, pituitaria o tiroides pueden requerir cambios en la dosis de insulina.

Transferencia a otro medicamento de insulina:

Transferir a un paciente a otro tipo o marca de insulina debe ser hecho bajo estricta supervisión médica. Cambios en la concentración, marca (fabricante), tipo (insulina de efecto rápido, de acción intermedia, de acción prolongada, etc.), origen (animal, análogo de insulina humana), y/o método de fabricación (ADN recombinante versus insulina de fuente animal) puede resultar en la necesidad de un cambio en la dosis. Si se requiere de un ajuste cuando se cambian los pacientes a Insugen®-R, este puede ocurrir con la primera dosis o durante las primeras varias semanas o meses.

Cuando pacientes son transferidos entre diferentes tipos de insulina los síntomas de precaución temprana de hipoglicemia pueden cambiar o llegar a ser menos pronunciados que los que experimentan con su insulina previa.

Unos pocos pacientes quienes han experimentado reacciones de hipoglicemia después de transferir de una insulina de fuente animal han reportado que los síntomas de precaución temprana de hipoglicemia fueron menos pronunciados o diferentes de esas experiencias con su insulina previa.

Reacciones en el sitio de inyección:

Como con algunas terapias de insulina, reacciones en el sitio de inyección pueden ocurrir, incluido dolor, prurito, urticaria, hinchazón e inflamación. La rotación continua del sitio de inyección dentro de un área puede ayudar a reducir o prevenir estas reacciones. Las reacciones usualmente se resuelven en pocos días a pocas semanas. En raras ocasiones las reacciones en el sitio de inyección pueden requerir la discontinuación de Insugen®.

Debido al riesgo de precipitación en catéteres de las bombas, el Insugen®- R. no deberá ser usado en bombas de insulina para infusión de insulina subcutánea continua.

Combinación de Insugen®- R con pioglitazona

Casos de falla cardíaca han sido reportados cuando se usa pioglitazona en combinación con insulina, especialmente en pacientes con factores de riesgo por desarrollo de falla cardíaca. Esto se deberá tener en cuenta si el tratamiento con la combinación de pioglitazona y Insugen®- R- es considerado. Si la combinación es usada, los pacientes deben ser observados para signos y síntomas de falla cardíaca, ganancia de peso y

edema. La pioglitazona debe ser descontinuada si ocurre algún síntoma de deterioro cardíaco.

Otros:

Los viales de insulina tienen una tapa de plástico de color codificado, la cual debe ser removida antes de que la insulina pueda ser retirada. El paciente debe ser instruido para que no use el vial si la tapa de plástico esta suelta o hace falta y devolver el vial a la farmacia.

Siempre use una jeringa que esté marcada para insulina 100-U. Si usa otra jeringa que no esté marcada para 100-U puede que la administración de la dosis sea incorrecta y pueden causar niveles de azúcar en sangre altos o bajos. Siempre use una aguja y jeringa nueva cada vez que usted se vaya aplicar una inyección de Insugen®- R

Insugen®- R contiene metacresol, el cual puede causar reacciones alérgicas.

Reacciones adversas:

Como para otros productos de insulina en general, la hipoglicemia es el efecto indeseable que ocurre más frecuentemente. Esto puede ocurrir si la dosis de insulina es más alta en relación a los requerimientos de insulina. La hipoglicemia severa puede llevar a la inconciencia y/o a convulsiones y pueden resultar en impedimento temporal o permanente de la función cerebral o incluso la muerte. Los síntomas de la hipoglicemia usualmente ocurren repentinamente. Esto puede incluir sudor frío, piel pálida y fría, fatiga, nerviosismo o temor, ansiedad, cansancio inusual o debilidad, confusión, dificultad para concentrarse, somnolencia, excesiva hambre, cambios en la visión, dolor de cabeza, náuseas y palpitaciones. La frecuencia de las reacciones adversas de los estudios clínicos son listados abajo.

Dentro de cada grupo de frecuencia, los efectos indeseables son presentados en orden decreciente de seriedad.

Efectos adversos reportados no comúnmente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)

Desordenes del sistema nervioso (Neuropatía periférica): Un rápido aumento en el control de glucosa en sangre puede ser asociado con una condición denominada "Neuropatía dolorosa aguda", el cual es usualmente reversible.

Desordenes en los ojos (Desordenes de refracción): Las anomalías de refracción pueden ocurrir sobre la iniciación de la terapia de insulina. Estos síntomas son de naturaleza transitoria.

Desordenes de la piel y tejidos subcutáneos (Lipodistrofia): Lipodistrofia puede ocurrir en el sitio de inyección como consecuencia de una falla al rotar los sitios de inyección dentro de un área.

Desordenes generales y condiciones en el sitio de administración (reacciones en el sitio de inyección): Las reacciones en el sitio de inyección (enrojecimiento, inflamación, picazón, dolor y hematoma en el sitio de la inyección) pueden ocurrir durante el tratamiento con insulina. La mayoría de las reacciones son transitorias y desaparece durante el tratamiento continuo.

Edema: El edema puede ocurrir sobre el inicio de la terapia de insulina. Estos síntomas son usualmente de naturaleza transitoria.

Desordenes en el sistema inmune: Urticaria, rash.

Efectos adversos reportados muy raramente (<1/10.000)

Desordenes de los ojos (Retinopatía diabética): Un control glicémico mejorado a largo plazo disminuye el riesgo de la progresión de la retinopatía diabética, Sin embargo la intensificación de la terapia de insulina con un aumento abrupto en el control glicémico puede ser asociado con el empeoramiento temporal de la retinopatía diabética.

Reacciones anafilácticas: Síntomas de hipersensibilidad generalizada pueden incluir rash de piel generalizado, picazón, sudoración, malestar gastrointestinal y edema angioneurotico, dificultad respiratoria, palpitación, reducción en presión sanguínea y desmayo/perdida de la conciencia. Reacciones de hipersensibilidad generalizada son potencialmente mortales

Interacciones:

Un número de medicamentos se conocen por interactuar con el metabolismo de la glucosa.

Los médicos deben por lo tanto tener en cuenta las posibles interacciones y siempre preguntarles a sus pacientes acerca de que medicamentos están tomando.

Las siguientes sustancias pueden reducir los requerimientos de insulina:

Agentes hipoglicemiantes orales (AHO), inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO), agentes beta- bloqueadores no selectivos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, salicilatos, alcohol y esteroides anabólicos y sulfonamidas.

Las siguientes sustancias pueden incrementar los requerimientos de insulina:

Anticonceptivos orales, tiazidas, glucocorticoides, hormonas tiroideas y beta-simpaticomimeticas, hormonas de crecimiento y danazol.

Agente beta-bloqueadores pueden enmascarar los síntomas de la hipoglicemia y demorar la recuperación de la hipoglicemia.

Octreotida/lanreotida pueden disminuir o incrementar los requerimientos de insulina.

El alcohol puede intensificar y prolongar los efectos hipoglucémicos de la insulina.

Vía de administración:
Subcutánea

Dosificación y Grupo Etario:

La dosificación es individualizada y determinada por el médico de acuerdo a las necesidades del paciente. Esta puede ser usada sola o en combinación con una insulina de rápida acción antes de las comidas o un refrigerio.

El requerimiento de insulina individual está en un rango entre 0.3 y 1.0 UI/Kg/día. El requerimiento individual diario de insulina puede ser alto en pacientes con resistencia a la insulina (por ejemplo durante la pubertad o debido a la obesidad) y bajo en pacientes con producción de insulina residual endógena.

En pacientes con diabetes mellitus el control glicémico optimizado retrasa el inicio de las complicaciones diabéticas tardías. El monitoreo de glucosa en sangre cerrado es por lo tanto recomendado.

Ajuste de dosis:

Enfermedades concomitantes, especialmente infecciones y condiciones febriles, usualmente incrementan los requerimientos de insulina de los pacientes.

Falla renal o hepática puede reducir los requerimientos de insulina.

Ajustes de dosis pueden ser necesarios si el paciente cambia su actividad física o su dieta usual.

Ajustes de dosis puede ser necesario cuando los pacientes se transfieren de una preparación de insulina a otra.

Método de administración:

Insugen®-R es administrada subcutáneamente en la pared abdominal. Si es conveniente, la región glútea o la región deltoide pueden ser usadas.

La inyección subcutánea dentro de la pared abdominal asegura una rápida absorción más que en los otros sitios de inyección.

La inyección en un pliegue de la piel minimiza el riesgo de una inyección intramuscular no intencionada.

La aguja debe ser mantenida bajo la piel por lo menos 6 segundos para estar seguro que la dosis completa es inyectada. Si aparece sangre después de que la aguja ha sido sacada, presione el sitio de inyección ligeramente con un dedo. Los sitios de inyección deben ser rotados dentro de una región anatómica para evitar lipodistrofia.

Como con todos los medicamentos de insulina, la duración de acción variara de acuerdo a la dosis, sitio de inyección, flujo sanguíneo, temperatura y nivel de actividad física.

Los viales de Insugen®-R son para uso con jeringas de insulina con una correspondientes escala unitaria que está marcada U-100. Cuando se mezclan dos tipos de insulina, se debe sacar primero la cantidad de insulina de rápida acción seguido por la cantidad de insulina de larga acción.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora alcance mediante radicado No. 2016159530 del 10/11/2016 en donde allega información para que sea aprobada la adición de un nuevo fabricante.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisada no encuentra inconveniente con la adición de farbicante propuesta por cuanto no modifica la seguridad y eficacia del producto.

3.1.3.17. INSUGEN N (ISOFANO)

Expediente : 20035580
 Radicado : 2016141355 / 2016159533
 Fecha : 10/11/2016
 Interesado : Sicmafarma S.A.S

Composición: Cada mL contiene 100UI de Insulina Humana (Origen Adn Recombinante)

Forma farmacéutica: Suspensión Inyectable

Indicaciones: Diabetes mellitus cuando se requiera tratamiento con insulina.

Contraindicaciones: Hipoglucemia: la hipoglucemia es uno de los eventos adversos más frecuentes observado con el uso de cualquier insulina, incluyendo la insulina humana, esto puede ocurrir debido a las siguientes causas: el uso de demasiada insulina, comidas perdidas / retrasadas, infecciones o enfermedades recurrentes, realizar ejercicios

rigurosos, enfermedades de las glándulas suprarrenales, la hipófisis o tiroides o la progresión de enfermedad renal o hepática también pueda dar lugar a la hipoglucemia. La administración concomitante con otros fármacos que reduce la glucosa sanguínea como los hipoglucemiantes orales, salicilatos (por ej, aspirina) sulfamidas y ciertos antidepresivos puede conducir a la hipoglucemia. El consumo concomitante con bebidas, ejercicios rigurosos, enfermedades de las glándulas suprarrenales, la hipófisis o tiroides, o la progresión de enfermedad renal o hepática, también pueda dar lugar a la hipoglucemia. La administración concomitante con otros fármacos que reduce la glucosa sanguínea como los hipoglucemiantes orales, salicilatos (por ej, aspirina) sulfamidas y ciertos antidepresivos, puede conducir a la hipoglucemia. El consumo concomitante con bebidas alcohólicas también puede dar lugar a la hipoglucemia. Los síntomas de la hipoglucemia moderada leve puede ocurrir de forma repentina y de puede incluir: sudoración, mareo, palpitaciones, temblores, hambre, inquietud, sensación de hormigueo en las manos, pies, labios y lengua; mareos, incapacidad para concentrarse, dolor de cabeza, somnolencia, alteraciones del sueño, ansiedad, visión borrosa; discurso coherente; estado de ánimo depresivo; irritabilidad; anormal comportamiento, de movimiento inestable, cambios de personalidad. Los signos de hipoglucemia severa pueden incluir: la desorientación, inconciencia convulsiones y muerte. Por lo tanto es importante que la asistencia se obtenga inmediatamente. Los primeros síntomas de alarma de hipoglucemia pueden ser diferentes o menos pronunciados bajo ciertas condiciones, tales como diabetes de larga duración, neuropatía diabética. La administración concomitante de medicamentos como los beta-bloqueadores, el cambio en la preparación de insulina o el control intensificado (3 o más inyecciones de insulina diarias) de la diabetes. El empleo de preparados de Insugen®N, debe reducir al mínimo la incidencia de efectos asociados con el uso de insulina de origen animal.

Precauciones y advertencias:

Antes de viajar entre diferentes zonas horarias, el paciente debe consultar a su médico, el paciente puede requerir tomar la insulina y las comidas a diferentes horas.

Hiperglicemia

Una inadecuada dosificación o discontinuación del tratamiento, especialmente en la diabetes tipo 1, puede llevar a la hiperglicemia. Usualmente los primeros síntomas de hiperglicemia se establecen gradualmente, en un periodo de horas o días. Estos incluyen sed, frecuencia incrementada de micción, náusea, vómito, somnolencia, piel seca enrojecida, boca seca, pérdida de apetito así como olor de acetona en el aliento.

En diabetes tipo 1, los eventos de hiperglicemia no tratada eventualmente produce cetoacidosis diabética, el cual potencialmente letal.

Hipoglicemia

La hipoglicemia puede ocurrir si la dosis de insulina es también alta en relación al requerimiento de insulina.

Omisión de una comida o ejercicio físico intenso no previsto pueden producir hipoglicemia. Pacientes, quienes el control de glucosa en sangre es mejorado por la terapia de insulina intensificada, puede experimentar un cambio en sus síntomas usuales de hipoglicemia y deben ser advertidos adecuadamente.

Los síntomas usuales de precaución pueden desaparecer en pacientes con diabetes de largo tiempo.

Enfermedades concomitantes, especialmente infecciones y condiciones febriles, usualmente incrementan los requerimientos de insulina de los pacientes. Enfermedades concomitantes en el riñón, hígado o afectación en la glándula adrenal, pituitaria o tiroides pueden requerir cambios en la dosis de insulina.

Transferencia a otro medicamento de insulina:

Transferir a un paciente a otro tipo o marca de insulina debe ser hecho bajo estricta supervisión médica. Cambios en la concentración, marca (fabricante), tipo (insulina de efecto rápido, de acción intermedia, de acción prolongada, etc.), origen (animal, análogo de insulina humana), y/o método de fabricación (ADN recombinante versus insulina de fuente animal) puede resultar en la necesidad de un cambio en la dosis. Si se requiere de un ajuste cuando se cambian los pacientes a Insugen-N, este puede ocurrir con la primera dosis o durante las primeras varias semanas o meses.

Cuando pacientes son transferidos entre diferentes tipos de insulina los síntomas de precaución temprana de hipoglicemia pueden cambiar o llegar a ser menos pronunciados que los que experimentan con su insulina previa.

Unos pocos pacientes quienes han experimentado reacciones de hipoglicemia después de transferir de una insulina de fuente animal han reportado que los síntomas de precaución temprana de hipoglicemia fueron menos pronunciados o diferentes de esas experiencias con su insulina previa.

Reacciones en el sitio de inyección:

Como con algunas terapias de insulina, reacciones en el sitio de inyección pueden ocurrir, incluido dolor, prurito, urticaria, hinchazón e inflamación. La rotación continua del sitio de inyección dentro de un área puede ayudar a reducir o prevenir estas reacciones. Las reacciones usualmente se resuelven en pocos días a pocas semanas. En raras ocasiones las reacciones en el sitio de inyección pueden requerir la discontinuación de Insugen®-N.

Debido al riesgo de precipitación en catéteres de las bombas, el Insugen®-N. no deberá ser usado en bombas de insulina para infusión de insulina subcutánea continua.

Combinación de Insugen®- N (NPH) con pioglitazona

Casos de falla cardíaca han sido reportados cuando se usa pioglitazona en combinación con insulina, especialmente en pacientes con factores de riesgo por desarrollo de falla cardíaca. Esto se deberá tener en cuenta si el tratamiento con la combinación de pioglitazona y Insugen®- N es considerado. Si la combinación es usada, los pacientes deben ser observados para signos y síntomas de falla cardíaca, ganancia de peso y edema. La pioglitazona debe ser descontinuada si ocurre algún síntoma de deterioro cardíaco.

Otros:

Los viales de insulina tienen una tapa de plástico de color codificado, la cual debe ser removida antes de que la insulina pueda ser retirada. El paciente debe ser instruido para que no use el vial si la tapa de plástico esta suelta o hace falta y devolver el vial a la farmacia.

Siempre use una jeringa que esté marcada para insulina 100U. Si usa otra jeringa que no esté marcada para 100 U puede que la administración de la dosis sea incorrecta y pueden causar niveles de azúcar en sangre altos o bajos. Siempre use una aguja y jeringa nueva cada vez que usted se vaya aplicar una inyección de Insugen®- N.

Insugen®- N contiene metacresol, el cual puede causar reacciones alérgicas.

Reacciones adversas:

Como para otros productos de insulina en general, la hipoglicemia es el efecto indeseable que ocurre más frecuentemente. Esto puede ocurrir si la dosis de insulina es más alta en relación a los requerimientos de insulina. En estudios clínicos y durante el uso en el mercado, la frecuencia varía con población de pacientes y regímenes de dosis. Por lo tanto una frecuencia no específica puede ser presentada. La hipoglicemia severa puede llevar a la inconciencia y pueden resultar en impedimento temporal o permanente de la función cerebral o incluso la muerte.

La frecuencia de las reacciones adversas de los estudios clínicos son listados abajo. Dentro de cada grupo de frecuencia, los efectos indeseables son presentados en orden decreciente de seriedad.

Efectos adversos reportados no comúnmente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)

Retinopatía diabética: Un control glicémico mejorado a largo plazo disminuye el riesgo de la progresión de la retinopatía diabética, Sin embargo la intensificación de la terapia de insulina con un aumento abrupto en el control glicémico puede ser asociado con el empeoramiento temporal de la retinopatía diabética.

Anticonceptivos orales, tiazidas, glucocorticoides, hormonas tiroideas y beta-simpaticomiméticas, hormonas de crecimiento y danazol.

Agente beta-bloqueadores pueden enmascarar los síntomas de la hipoglicemia y demorar la recuperación de la hipoglicemia.

Octreotida/lanreotida pueden disminuir o incrementar los requerimientos de insulina. El alcohol puede intensificar y prolongar los efectos hipoglucémicos de la insulina.

Vía de administración:
Subcutánea

Dosificación y Grupo Etario:

La dosificación es individualizada y determinada por el médico de acuerdo a las necesidades del paciente. Esta puede ser usada sola o en combinación con una insulina de rápida acción antes de las comidas o un refrigerio.

El requerimiento de insulina individual está en un rango entre 0.3 y 1.0 UI/Kg/día, El requerimiento individual diario de insulina puede ser alto en pacientes con resistencia a la insulina (por ejemplo durante la pubertad o debido a la obesidad) y bajo en pacientes con producción de insulina residual endógena.

El médico determina si una o varias inyecciones al día son necesarias. Insugen®-N-puede ser usada sola o mezclada con insulina de rápida acción. En terapias de insulina intensiva la suspensión puede ser usada como insulina basal (inyección en la mañana y/o en la tarde) con una insulina de rápida acción dado con las comidas.

En pacientes con diabetes mellitus el control glicémico optimizado retrasa el inicio de las complicaciones diabéticas tardías. El monitoreo de glucosa en sangre cerrado es por lo tanto recomendado.

Ajuste de dosis:

Enfermedades concomitantes, especialmente infecciones y condiciones febriles, usualmente incrementan los requerimientos de insulina de los pacientes.

Falla renal o hepática puede reducir los requerimientos de insulina.

Ajustes de dosis pueden ser necesarios si el paciente cambia su actividad física o su dieta usual.

Ajustes de dosis puede ser necesario cuando los pacientes se transfieren de una preparación de insulina a otra.

Método de administración:

Para uso subcutáneo. Las suspensiones de insulina nunca pueden ser administradas intravenosamente.

Insugen®-N es administrada subcutáneamente en el muslo o la pared abdominal. Si es conveniente, la región glútea o la región deltoide pueden ser usadas.

La inyección subcutánea dentro de la pared abdominal asegura una rápida absorción más que en los otros sitios de inyección.

La inyección en un pliegue de la piel minimiza el riesgo de una inyección intramuscular no intencionada.

La aguja debe ser mantenida bajo la piel por lo menos 6 segundos para estar seguro que la dosis completa es inyectada. Si aparece sangre después de que la aguja ha sido sacada, presione el sitio de inyección ligeramente con un dedo. Los sitios de inyección deben ser rotados dentro de una región anatómica para evitar lipodistrofia.

Como con todos los medicamentos de insulina, la duración de acción variara de acuerdo a la dosis, sitio de inyección, flujo sanguíneo, temperatura y nivel de actividad física.

Los viales de Insugen®-N son para uso con jeringas de insulina con una correspondientes escala unitaria que está marcada U-100. Cuando se mezclan dos tipos de insulina, se debe sacar primero la cantidad de insulina de rápida acción seguido por la cantidad de insulina de larga acción.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora alcance mediante radicado 2016159533 del 10/11/2016 en donde allega información para que sea aprobada la adición de un nuevo fabricante.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisada no encuentra inconveniente con la adición de fabricante propuesta por cuanto no modifica la seguridad y eficacia del producto.

3.1.3.18. INSUGEN®-30/70 (BIFASICO)

Expediente : 20035582

Radicado : 2016145448 / 2016159531

Fecha : 10/11/2016
Interesado : Sicmafarma S.A.S

Composición: Cada mL contiene 100UI de (insulina, humana de origen adn recombinante).30% como inyección de insulina soluble y 70% como inyección de insulina isofano)

Forma farmacéutica: Suspensión Inyectable

Indicaciones:

Está indicado para mejorar el control glicémico en adultos (> 18 años de edad) con diabetes mellitus.

Contraindicaciones:

La insulina está contraindicada durante episodios de hipoglucemia y en pacientes hipersensibles a la insulina o de cualquier otro componente de la formulación.

Precauciones y advertencias:

Hipoglucemia: la hipoglucemia es uno de los eventos adversos más frecuentes observado con el uso de cualquier insulina, incluyendo la insulina humana, esto puede ocurrir debido a las siguientes causas: el uso de demasiada insulina, comidas perdidas / retrasadas, infecciones o enfermedades recurrentes, realizar ejercicios rigurosos, enfermedades de las glándulas suprarrenales, la hipofisis o tiroides o la progresión de enfermedad renal o hepática también pueda dar lugar a la hipoglucemia. La administración concomitante con otros fármacos que reduce la glucosa sanguínea como los hipoglucemiantes orales, salicilatos (por ej, aspirina) sulfamidas y ciertos antidepresivos puede conducir a la hipoglucemia. El consumo concomitante con bebidas, ejercicios rigurosos, enfermedades de las glándulas suprarrenales, la hipofisis o tiroides, o la progresión de enfermedad renal o hepática, también pueda dar lugar a la hipoglucemia. La administración concomitante con otros fármacos que reduce la glucosa sanguínea como los hipoglucemiantes orales, salicilatos (por ej, aspirina) sulfamidas y ciertos antidepresivos, puede conducir a la hipoglucemia. El consumo concomitante con bebidas alcohólicas también puede dar lugar a la hipoglucemia. Los síntomas de la hipoglucemia moderada leve puede ocurrir de forma repentina y de puede incluir: sudoración, mareo, palpitaciones, temblores, hambre, inquietud, sensación de hormigueo en las manos, pies, labios y lengua; mareos, incapacidad para concentrarse, dolor de cabeza, somnolencia, alteraciones del sueño, ansiedad, visión borrosa; discurso coherente; estado de ánimo depresivo; irritabilidad; anormal comportamiento, de movimiento inestable, cambios de personalidad. Los signos de hipoglucemia severa pueden incluir: la desorientación, inconciencia convulsiones y muerte. Por lo tanto es importante que la asistencia se obtenga inmediatamente. Los primeros síntomas de alarma de hipoglucemia pueden ser diferentes o menos pronunciados bajo ciertas condiciones, tales como diabetes de larga duración, neuropatía diabética. La

administración concomitante de medicamentos como los beta-bloqueadores, el cambio en la preparación de insulina o el control intensificado (3 o más inyecciones de insulina diarias) de la diabetes. El empleo de preparados de Insugen®30/70, debe reducir al mínimo la incidencia de efectos asociados con el uso de insulina de origen animal.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Antes de viajar entre diferentes zonas horarias, el paciente debe consultar a su médico, el paciente puede requerir tomar la insulina y las comidas a diferentes horas.

Hiperglicemia

Una inadecuada dosificación o discontinuación del tratamiento, especialmente en la diabetes tipo 1, puede llevar a la hiperglicemia. Usualmente los primeros síntomas de hiperglicemia se establecen gradualmente, en un periodo de horas o días. Estos incluyen sed, frecuencia incrementada de micción, náusea, vómito, somnolencia, piel seca enrojecida, boca seca, pérdida de apetito así como olor de acetona en el aliento.

En diabetes tipo 1, los eventos de hiperglicemia no tratada eventualmente produce cetoacidosis diabética, el cual potencialmente letal.

Hipoglicemia

La hipoglicemia puede ocurrir si la dosis de insulina es también alta en relación al requerimiento de insulina.

Omisión de una comida o ejercicio físico intenso no previsto pueden producir hipoglicemia. Después de la estabilización de la glucosa en sangre de los pacientes un ajuste de la dosis debe ser considerada.

Pacientes, quienes el control de glucosa en sangre es mejorado grandemente por ejemplo con la terapia de insulina intensificada, puede experimentar un cambio en sus síntomas usuales de hipoglicemia y deben ser advertidos adecuadamente. Usualmente los síntomas usuales de precaución pueden desaparecer en pacientes con diabetes de largo tiempo.

Enfermedades concomitantes, especialmente infecciones y condiciones febriles, usualmente incrementan los requerimientos de insulina de los pacientes. Enfermedades concomitantes en el riñón, hígado o afectación en la glándula adrenal, pituitaria o tiroides pueden requerir cambios en la dosis de insulina.

Transferencia a otro medicamento de insulina:

Transferir a un paciente a otro tipo o marca de insulina debe ser hecho bajo estricta supervisión médica. Cambios en la concentración, marca (fabricante), tipo (insulina de efecto rápido, de acción intermedia, de acción prolongada, etc.), origen (animal, análogo

de insulina humana), y/o método de fabricación (ADN recombinante versus insulina de fuente animal) puede resultar en la necesidad de un cambio en la dosis. Si se requiere de un ajuste cuando se cambian los pacientes a Insugen®-30/70, este puede ocurrir con la primera dosis o durante las primeras varias semanas o meses.

Cuando pacientes son transferidos entre diferentes tipos de insulina los síntomas de precaución temprana de hipoglicemia pueden cambiar o llegar a ser menos pronunciados que los que experimentan con su insulina previa.

Unos pocos pacientes quienes han experimentado reacciones de hipoglicemia después de transferir de una insulina de fuente animal han reportado que los síntomas de precaución temprana de hipoglicemia fueron menos pronunciados o diferentes de esas experiencias con su insulina previa.

Reacciones en el sitio de inyección:

Como con algunas terapias de insulina, reacciones en el sitio de inyección pueden ocurrir, incluido dolor, prurito, urticaria, hinchazón e inflamación. La rotación continua del sitio de inyección dentro de un área puede ayudar a reducir o prevenir estas reacciones. Las reacciones usualmente se resuelven en pocos días a pocas semanas. En raras ocasiones las reacciones en el sitio de inyección pueden requerir la discontinuación de Insugen®-30/70.

Debido al riesgo de precipitación en catéteres de las bombas, el Insugen®- 30/70 no deberá ser usado en bombas de insulina para infusión de insulina subcutánea continua.

Combinación de Insugen®-30/70 con pioglitazona

Casos de falla cardíaca han sido reportados cuando se usa pioglitazona en combinación con insulina, especialmente en pacientes con factores de riesgo por desarrollo de falla cardíaca. Esto se deberá tener en cuenta si el tratamiento con la combinación de pioglitazona y Insugen®-30/70- es considerado. Si la combinación es usada, los pacientes deben ser observados para signos y síntomas de falla cardíaca, ganancia de peso y edema. La pioglitazona debe ser discontinuada si ocurre algún síntoma de deterioro cardíaco.

Otros:

Los viales de insulina tienen una tapa de plástico de color codificado, la cual debe ser removida antes de que la insulina pueda ser retirada. El paciente debe ser instruido para que no use el vial si la tapa de plástico esta suelta o hace falta y devolver el vial a la farmacia.

Siempre use una jeringa que esté marcada para insulina 100-U. Si usa otra jeringa que no esté marcada para 100-U puede que la administración de la dosis sea incorrecta y

pueden causar niveles de azúcar en sangre altos o bajos. Siempre use una aguja y jeringa nueva cada vez que usted se vaya a aplicar una inyección de Insugen®- 30/70

Insugen®- R contiene metacresol, el cual puede causar reacciones alérgicas

Reacciones adversas:

Como para otros productos de insulina en general, la hipoglicemia es el efecto indeseable que ocurre más frecuentemente. Esto puede ocurrir si la dosis de insulina es más alta en relación a los requerimientos de insulina. La hipoglicemia severa puede llevar a la inconciencia y/o a convulsiones y pueden resultar en impedimento temporal o permanente de la función cerebral o incluso la muerte. La frecuencia de las reacciones adversas de los estudios clínicos es listada abajo.

Dentro de cada grupo de frecuencia, los efectos indeseables son presentados en orden decreciente de seriedad.

Efectos adversos reportados no comúnmente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)

Desordenes del sistema nervioso (Neuropatía periférica): Un rápido aumento en el control de glucosa en sangre puede ser asociado con una condición denominada “Neuropatía dolorosa aguda”, el cual es usualmente reversible.

Retinopatía diabética: Un control glicémico mejorado a largo plazo disminuye el riesgo de la progresión de la retinopatía diabética, Sin embargo la intensificación de la terapia de insulina con un aumento abrupto en el control glicémico puede ser asociado con el empeoramiento temporal de la retinopatía diabética.

Desordenes de la piel y tejidos subcutáneos (Lipodistrofia): Lipodistrofia puede ocurrir en el sitio de inyección como consecuencia de una falla al rotar los sitios de inyección dentro de un área.

Desordenes generales y condiciones en el sitio de administración (reacciones en el sitio de inyección): Las reacciones en el sitio de inyección (enrojecimiento, inflamación, picazón, dolor y hematoma en el sitio de la inyección) pueden ocurrir durante el tratamiento con insulina. La mayoría de las reacciones son transitorias y desaparece durante el tratamiento continuo.

Edema: El edema puede ocurrir sobre el inicio de la terapia de insulina. Estos síntomas son usualmente de naturaleza transitoria.

Desordenes en el sistema inmune: Urticaria, rash.

Efectos adversos reportados muy raramente ($< 1/10.000$)

Desordenes en los ojos (Desordenes de refracción): Las anomalías de refracción pueden ocurrir sobre la iniciación de la terapia de insulina. Estos síntomas son de naturaleza transitoria.

Reacciones anafilácticas: Síntomas de hipersensibilidad generalizada pueden incluir rash de piel generalizado, picazón, sudoración, malestar gastrointestinal y edema angioneurotico, dificultad respiratoria, palpitación, reducción en presión sanguínea y desmayo/perdida de la conciencia. Reacciones de hipersensibilidad generalizada son potencialmente mortales.

Interacciones:

Un número de medicamentos se conocen por interactuar con el metabolismo de la glucosa.

Los médicos deben por lo tanto tener en cuenta las posibles interacciones y siempre preguntarles a sus pacientes acerca de que medicamentos están tomando.

Las siguientes sustancias pueden reducir los requerimientos de insulina:

Agentes hipoglicemiantes orales (AHO), inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO), agentes beta- bloqueadores no selectivos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, salicilatos, alcohol y esteroides anabólicos y sulfonamidas.

Las siguientes sustancias pueden incrementar los requerimientos de insulina:

Anticonceptivos orales, tiazidas, glucocorticoides, hormonas tiroideas y beta-simpaticomimeticas, hormonas de crecimiento y danazol.

Agente beta-bloqueadores pueden enmascarar los síntomas de la hipoglicemia y demorar la recuperación de la hipoglicemia.

Octreotida/lanreotida pueden disminuir o incrementar los requerimientos de insulina.

El alcohol puede intensificar y prolongar los efectos hipoglucémicos de la insulina.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo Etario:

La dosificación es individualizada y determinada por el médico de acuerdo a las necesidades del paciente. Una inyección debe ser seguida después de 30 minutos de una comida o un refrigerio que contenga carbohidratos.

El requerimiento de insulina individual está en un rango entre 0.3 y 1.0 UI/Kg/día, El requerimiento individual diario de insulina puede ser alto en pacientes con resistencia a la insulina (por ejemplo durante la pubertad o debido a la obesidad) y bajo en pacientes con producción de insulina residual endógena.

En pacientes con diabetes mellitus el control glicémico optimizado retrasa el inicio de las complicaciones diabéticas tardías. El monitoreo de glucosa en sangre cerrado es por lo tanto recomendado.

Ajuste de dosis:

Enfermedades concomitantes, especialmente infecciones y condiciones febriles, usualmente incrementan los requerimientos de insulina de los pacientes.

Falla renal o hepática puede reducir los requerimientos de insulina.

Ajustes de dosis pueden ser necesarios si el paciente cambia su actividad física o su dieta usual.

Ajustes de dosis puede ser necesario cuando los pacientes se transfieren de una preparación de insulina a otra.

Método de administración:

Para uso subcutáneo solamente. Las suspensiones de insulina nunca deben ser administradas intravenosamente.

Insugen®-30/70 es administrada subcutáneamente en la pared abdominal. Si es conveniente, la región glútea o la región deltoide pueden ser usadas.

La inyección subcutánea dentro de la pared abdominal asegura una rápida absorción más que en los otros sitios de inyección.

La inyección en un pliegue de la piel minimiza el riesgo de una inyección intramuscular no intencionada.

La aguja debe ser mantenida bajo la piel por lo menos 6 segundos para estar seguro que la dosis completa es inyectada. Si aparece sangre después de que la aguja ha sido sacada, presione el sitio de inyección ligeramente con un dedo. Los sitios de inyección deben ser rotados dentro de una región anatómica para evitar lipodistrofia.

Como con todos los medicamentos de insulina, la duración de acción variara de acuerdo a la dosis, sitio de inyección, flujo sanguíneo, temperatura y nivel de actividad física.

Los viales de Insugen®-30/70 son para uso con jeringas de insulina con una correspondientes escala unitaria que está marcada U-100.

Instrucciones para dar al paciente

Antes de inyectar la insulina:

1. Desinfectar el tapón de caucho.

2. Rodar el frasco entre las palmas de las manos hasta que el líquido este uniformemente blanco y turbio. La resuspensión es fácil si la insulina ha alcanzado la temperatura ambiente.
3. Sacar el aire de la jeringa, en la misma cantidad que el volumen de insulina a ser inyectado.
4. Inyectar el aire dentro del vial: empujar la aguja a través del tapón de caucho y presionar el embolo.
5. Voltear bocabajo el vial y la jeringa.
6. Tomar la dosis correcta de insulina en la jeringa
7. Retire la aguja del vial.
8. Asegúrese que no hay aire en la jeringa: apuntar hacia arriba la aguja y expulse el aire.
9. Revise que usted ha tomado la dosis correcta.
10. Inyecte inmediatamente

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 con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitario para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica.
- Inserto versión febrero de 2015

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora alcance mediante radicado 2016159531 del 10/11/2016 en donde allega información para que sea aprobada la adición de un nuevo fabricante.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisada no encuentra inconveniente con la adición de fabricante propuesta por cuanto no modifica la seguridad y eficacia del producto.

3.1.3.19. HyQvia 100 mg/mL

Expediente : 20109713
 Radicado : 2016066823/2016144069
 Fecha : 19/05/2016-12/10/2016
 Interesado : Baxalta Colombia S.A.S.
 Fabricante : Baxalta Belgium Manufacturing S.A.

Composición:

Cada mL de solución contiene Inmunoglobulina humana normal 100 mg (pureza de, al menos, 98% de inmunoglobulina G (IgG))

Forma farmacéutica: Solución para perfusión

Indicaciones: HyQvia es una inmunoglobulina con hialuronidasa humana recombinante indicada para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos (≥ 2 años de edad) con inmunodeficiencias primarias (IDP) asociadas con defectos en la inmunidad humoral, entre las que se incluyen inmunodeficiencia variable común (IDVC), agammaglobulinemia ligada al cromosoma X, agammaglobulinemia congénita, síndrome de Wiskott-Aldrich e inmunodeficiencias combinadas graves.

Contraindicaciones: Historial de reacciones anafilácticas o de hipersensibilidad sistémica severa a la inmunoglobulina (humana)

Pacientes con deficiencia de IgA con anticuerpos contra IgA y antecedentes de hipersensibilidad

Hipersensibilidad sistémica conocida a la hialuronidasa o a la hialuronidasa humana recombinante de HyQvia .

Precauciones y Advertencias:

- Pueden producirse reacciones de hipersensibilidad severa. Los pacientes con deficiencia de IgA con anticuerpos contra IgA están en mayor riesgo de desarrollar reacciones de hipersensibilidad y anafilácticas severas. Se debe considerar la evaluación inicial de la viscosidad de la sangre en todos los pacientes con riesgo de hiperviscosidad e iniciar el tratamiento adecuado.
- Debe monitorearse la función renal en pacientes en riesgo de desarrollar falla renal aguda, debiendo evaluarse una dosificación menor y más frecuente. Debe asegurarse que los pacientes con insipiente renal preexistente no presenten hipovolemia. En caso de deterioro de la función renal, deberá suspenderse el tratamiento con HyQvia.
- Anticuerpos contra PH20 (hialuronidasa humana recombinante). Existe la posibilidad de que dichos anticuerpos interactúen con la PH20, la cual se sabe que se expresa en el sistema reproductor del varón adulto. Se ignora la relevancia clínica.
- Puede producirse trombosis. En pacientes con riesgo de trombosis, HyQvia deberá administrarse a la mínima velocidad de infusión y a la dosis mínima viable.
- Puede producirse Síndrome de Meningitis Aséptica (SMA). Debe suspenderse el tratamiento en caso de que aparezcan síntomas de AMS.
- Puede producirse hemólisis intravascular aguda. Deben monitorearse los signos y síntomas clínicos de hemólisis y de anemia hemolítica.

- Puede producirse edema pulmonar no cardiogénico (TRALI). Debe monitorearse en los pacientes la presencia de reacciones adversas pulmonares. El TRALI puede tratarse con oxigenoterapia con el soporte ventilatorio adecuado.
- Infusión de inmunoglobulina al 10% (humana) de HyQvia está hecha de plasma humano. Los productos hechos de plasma humano pueden contener agentes infecciosos, p.ej., virus, la variante del agente de la enfermedad ECJ (vECJ) y teóricamente, el agente de la enfermedad de Creutzfeldt-Jacob (ECJ).
- No debe inyectarse en o cerca de una zona infectada o con inflamación aguda ya que se corre el riesgo de extender la infección localizada.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad:

Las reacciones adversas (RA) de HyQvia que se han notificado con más frecuencia, a una proporción de 0,203 por perfusión, fueron reacciones locales. Las RA adversas sistémicas notificadas con más frecuencia fueron cefalea, fatiga y pirexia. La mayoría de esas RA fueron de leves a moderadas.

Inmunoglobulina humana normal:

Pueden darse, de forma ocasional, reacciones adversas del tipo escalofríos, cefalea, mareo, fiebre, vómitos, reacciones alérgicas, náuseas, artralgia, presión arterial baja y dolor moderado de la parte baja de la espalda.

En raras ocasiones, la inmunoglobulina humana normal puede provocar una repentina bajada de la presión arterial y, en casos aislados, shock anafiláctico, incluso en pacientes que no mostraron hipersensibilidad a administraciones anteriores.

Se han observado casos transitorios de meningitis aséptica, reacciones hemolíticas transitorias, aumento del nivel de creatinina en suero y/o insuficiencia renal aguda, en relación con la inmunoglobulina humana normal.

En raras ocasiones, se han observado reacciones tromboembólicas como infarto de miocardio, ictus, embolia pulmonar y trombosis venosa profunda, con la administración IV y SC de productos de gammaglobulina.

Reacciones locales en el lugar de perfusión: hinchazón, dolor, enrojecimiento, induración, calor local, dolor local, picazón, hematomas y erupción.

Se han notificado las siguientes reacciones adversas adicionales para productos de inmunoglobulina administrados de forma subcutánea en general, según el sistema MedDRA de clasificación de órganos (SOC) y término preferido en orden de gravedad:

- Trastornos del sistema inmunológico: Reacción de hipersensibilidad
- Trastornos del sistema nervioso: Parestesias, temblor
- Trastornos cardíacos: Taquicardia
- Trastornos vasculares: Rubefacción, palidez, frialdad periférica
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Disnea
- Trastornos gastrointestinales: Parestesia oral
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Hinchazón de cara, urticaria, dermatitis alérgica, hiperhidrosis, prurito
- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Dolor de espalda, rigidez musculoesquelética
- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Malestar torácico, sensación de calor
- Exploraciones complementarias: Alanina aminotransferasa elevada

Hialuronidasa humana recombinante:

Las reacciones adversas frecuentes notificadas durante el uso post-comercialización de la hialuronidasa humana recombinante en formulaciones similares administradas de forma subcutánea para la dispersión y absorción de medicamentos o fluidos administrados de forma subcutánea han sido reacciones locales leves en la zona de inyección, como eritema y dolor. Se han notificado casos de edema con más frecuencia en asociación con la administración subcutánea de grandes cantidades de fluido.

Anticuerpos frente a la hialuronidasa humana recombinante:

13 sujetos de un total de 83 que participaron en un estudio pivotal desarrollaron un anticuerpo capaz de fijarse a la hialuronidasa humana recombinante (rHuPH20) al menos una vez durante el estudio clínico. Estos anticuerpos no fueron capaces de neutralizar la hialuronidasa humana recombinante. No se ha podido demostrar ninguna asociación temporal entre las reacciones adversas y la presencia de anticuerpos anti-rHuPH20. No hubo ningún aumento de la incidencia o la gravedad de las reacciones adversas en los pacientes que desarrollaron anticuerpos a la hialuronidasa humana recombinante.

La seguridad y tolerabilidad de HyQvia se evaluaron en un estudio en fase 3 en 83 pacientes con EIP (incluyendo 21 de entre 2 y 16 años) que recibieron perfusiones en intervalos de 3 a 4 semanas.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas:

Las reacciones locales observadas durante el estudio clínico incluyeron hinchazón leve (presente en la mayoría de las perfusiones) debido a la gran cantidad de volúmenes perfundidos, pero en general ésta no se consideró una reacción adversa a menos que

causara malestar. Solo dos casos de reacciones adversas locales fueron graves: dolor en el lugar de perfusión e hinchazón en la zona de perfusión.

Hubo dos casos de edema genital transitorio, uno considerado grave, que surgió debido a la difusión del medicamento desde el lugar de perfusión en el abdomen. No se observaron cambios en la piel que no se resolvieran durante el estudio clínico.

Población pediátrica:

HyQvia se evaluó en 21 pacientes pediátricos con edades comprendidas entre los 4 y los 16 años (13 de entre 4 y <12 años y 8 de entre 12 y <16 años). Los resultados de los estudios indicaron perfiles de seguridad similares en pacientes adultos y pediátricos, como la naturaleza, frecuencia, gravedad o reversibilidad de las reacciones adversas.

Interacciones:

Vacunas elaboradas con virus vivos atenuados:

La administración de inmunoglobulina puede afectar a la eficacia de las vacunas elaboradas con virus vivos atenuados, como sarampión, rubeola, paperas y varicela, durante un periodo de al menos 6 semanas y de hasta 3 meses. Tras la administración de este producto, debe dejarse un intervalo de 3 meses antes de administrar una vacuna elaborada con virus vivos atenuados. En el caso del sarampión, este periodo debe alargarse hasta 1 año. Por ello, deberá comprobarse el estado de los anticuerpos en pacientes que vayan a recibir la vacuna del sarampión.

Interferencia con pruebas serológicas

Tras la inyección de inmunoglobulinas, el aumento transitorio de varios de los anticuerpos transferidos de forma pasiva a la sangre del paciente puede provocar la aparición de falsos positivos en las pruebas serológicas,

La transmisión pasiva de anticuerpos de antígenos eritrocitarios, por ejemplo, A, B, D, puede interferir con algunas pruebas serológicas de anticuerpos de glóbulos rojos (DAT, prueba de Coombs directa).

En la ausencia de estudios de compatibilidad este medicamento no debe mezclarse con otros.

Dosificación y Grupo Etario:

Grupo etario: Pacientes adultos y pediátricos:

Sólo para uso subcutáneo:

Posología:

Inicio del tratamiento con HyQvia

- En pacientes tratados anteriormente con otro tratamiento de IgG, la primera dosis debe administrarse aproximadamente una semana después de la última infusión con el tratamiento previo.
- Debe aumentarse la dosis y la frecuencia de 1 dosis semanal a 3 ó 4 dosis a la semana (véase el programa de aumento gradual en la Tabla 1).
- El ensayo clínico no evaluó iniciar el tratamiento con la dosis mensual total.

Tabla 1
Intervalos iniciales entre tratamientos/posología con programa de aumento gradual

Semana	Número de la infusión	Intervalo entre dosis	Ejemplo con 30 gramos durante 4 semanas
1	1a infusión	Dosis a 1 semana	7,5 gramos
2	2a infusión	Dosis a 2 semanas	15 gramos
3	Sin infusión		
4	3a infusión	Dosis a 3 semanas	22,5 gramos
5	Sin infusión		
6	Sin infusión		
7	4a infusión (si fuese necesaria)	Dosis a 4 semanas	30 gramos

En pacientes que cambien desde un tratamiento con inmunoglobulina intravenosa (IGIV) (humana): HyQvia debe administrarse con la misma dosis y frecuencia que el tratamiento previo con inmunoglobulina intravenosa, después del aumento gradual inicial de la dosis.

En pacientes a los que nunca se les administró tratamiento con IgG o que cambien desde un tratamiento con inmunoglobulina subcutánea (humana) [IGSC]: HyQvia debe administrarse entre 300 a 600 mg/kg en intervalos de 3 a 4 semanas, después del aumento gradual inicial de la dosis.

Individualización de la dosis:

Si se administran con la misma dosis y frecuencia, los niveles séricos de IgG de HyQvia deberían ser comparables con los niveles séricos de la IgG obtenidos con el tratamiento intravenoso. En caso de que sea necesario ajustar la dosis, deberá calcularse la diferencia entre el nivel valle de IgG del paciente durante el tratamiento con HyQvia y el nivel valle de IgG durante el tratamiento intravenoso previo. Podrá hallar esta diferencia (en mg/dL) en las columnas de la Tabla 2, así como la cantidad correspondiente (en mL) en la que se deberá aumentar o reducir la dosis según el peso corporal del paciente y al cambio deseado en el nivel valle de IgG. Si el intervalo en la administración de HyQvia difiere al del tratamiento previo, ya fuera éste intravenoso o subcutáneo, entonces no deberá emplearse la Tabla 2 y la dosis de HyQvia deberá ajustarse, si fuese necesario, basándose en la respuesta clínica.

Tabla 2
Individualización del volumen administrado por intervalo entre dosis para el cambio previsto en el nivel valle de IgG

Peso corporal	Diferencia en los niveles valle de IgG			
	100 mg/dL	200 mg/dL	300 mg/dL	400 mg/dL
10 kg	3 mL	6 mL	9 mL	12 mL
20 kg	6 mL	12 mL	18 mL	24 mL
30 kg	9 mL	18 mL	27 mL	36 mL
40 kg	12 mL	24 mL	36 mL	48 mL
50 kg	15 mL	30 mL	45 mL	61 mL
60 kg	18 mL	36 mL	55 mL	73 mL
70 kg	21 mL	42 mL	64 mL	85 mL
80 kg	24 mL	48 mL	73 mL	97 mL
90 kg	27 mL	55 mL	82 mL	109 mL
100 kg	30 mL	61 mL	91 mL	121 mL
110 kg	33 mL	67 mL	100 mL	133 mL
120 kg	36 mL	73 mL	109 mL	145 mL
130 kg	39 mL	79 mL	118 mL	158 mL
140 kg	42 mL	85 mL	127 mL	170 mL

a Obtenido aplicando una pendiente de 3,3 kg/dL

Ejemplo 1: un paciente con un peso corporal de 80 kg presenta un nivel valle de IgG de 800 mg/dL y el nivel valle de referencia es de 1000 mg/dL. La diferencia en el nivel valle es de 200 mg/dL (1000 mg/dL menos 800 mg/dL). La dosis de HyQvia debería aumentarse en 48 mL (4,8 gramos) por intervalo entre dosis.

Ejemplo 2: un paciente con un peso corporal de 60 kg presenta un nivel valle de IgG de 1000 mg/dL y el nivel valle de referencia es de 900 mg/dL. La diferencia en el nivel valle es de -100 mg/dL (900 mg/dL menos 1000 mg/dL). La dosis de HyQvia debería reducirse en 18 mL (1,8 gramos) por intervalo entre dosis.

HyQvia puede emplearse para administrar una dosis terapéutica completa en un sitio hasta cada cuatro semanas. El ajuste de la frecuencia y de la cantidad de sitios de infusión deberá realizarse teniendo en cuenta el volumen, el tiempo total de infusión y la tolerancia. Cuando sea necesario, debe ajustarse la frecuencia de forma tal que el paciente reciba semanalmente la misma dosis equivalente.

Ejemplo: al ajustar una dosis de 30 gramos administrada cada 3 semanas a administrar 40 gramos de HyQvia cada 4 semanas. Si se requiere un nivel valle mayor relativo al tratamiento intravenoso en intervalos de 3 ó 4 semanas, aumente la dosis o reduzca el intervalo entre dosis. Cuando el volumen de HyQvia sea superior a 600 mL, deberá evaluarse el uso de un segundo sitio de infusión o infundir a intervalos más cortos. Si un paciente omite una dosis, deberá administrársele la dosis omitida lo antes posible y reanudar luego el tratamiento previsto, según proceda.

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
- Aprobación de las nuevas indicaciones
- Ampliación del grupo etario
- Información para prescribir radicada bajo número 2016144069

Adicionalmente, mediante 2016144069 el interesado presenta alcance en el sentido de allgar nuevo certificado del producto farmacéutico en el cual la EMA a autorizado la indicación pediátrica e inserto para su aprobación allegado mediante radicado número 2016144069

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

Composición:

Cada mL de solución contiene Inmunoglobulina humana normal 100 mg (pureza de, al menos, 98% de inmunoglobulina G (IgG))

Forma farmacéutica: Solución para perfusión

Indicaciones: HyQvia es una inmunoglobulina con hialuronidasa humana recombinante indicada para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos (≥ 2 años de edad) con inmunodeficiencias primarias (IDP) asociadas con defectos en la inmunidad humoral, entre las que se incluyen inmunodeficiencia variable común (IDVC), agammaglobulinemia ligada al cromosoma X, agammaglobulinemia congénita, síndrome de Wiskott-Aldrich e inmunodeficiencias combinadas graves.

Contraindicaciones: Historial de reacciones anafilácticas o de hipersensibilidad sistémica severa a la inmunoglobulina (humana)

Pacientes con deficiencia de IgA con anticuerpos contra IgA y antecedentes de hipersensibilidad

Hipersensibilidad sistémica conocida a la hialuronidasa o a la hialuronidasa humana recombinante de HyQvia .

Precauciones y Advertencias:

- Pueden producirse reacciones de hipersensibilidad severa. Los pacientes con deficiencia de IgA con anticuerpos contra IgA están en mayor riesgo de desarrollar reacciones de hipersensibilidad y anafilácticas severas. Se debe considerar la evaluación inicial de la viscosidad de la sangre en todos los pacientes con riesgo de hiperviscosidad e iniciar el tratamiento adecuado.
- Debe monitorearse la función renal en pacientes en riesgo de desarrollar falla renal aguda, debiendo evaluarse una dosificación menor y más frecuente. Debe asegurarse que los pacientes con insuficiencia renal preexistente no presenten hipovolemia. En caso de deterioro de la función renal, deberá suspenderse el tratamiento con HyQvia.
- Anticuerpos contra PH20 (hialuronidasa humana recombinante). Existe la posibilidad de que dichos anticuerpos interactúen con la PH20, la cual se sabe que se expresa en el sistema reproductor del varón adulto. Se ignora la relevancia clínica.
- Puede producirse trombosis. En pacientes con riesgo de trombosis, HyQvia deberá administrarse a la mínima velocidad de infusión y a la dosis mínima viable.
- Puede producirse Síndrome de Meningitis Aséptica (SMA). Debe suspenderse el tratamiento en caso de que aparezcan síntomas de AMS.
- Puede producirse hemólisis intravascular aguda. Deben monitorearse los signos y síntomas clínicos de hemólisis y de anemia hemolítica.
- Puede producirse edema pulmonar no cardiogénico (TRALI). Debe monitorearse en los pacientes la presencia de reacciones adversas pulmonares. El TRALI puede tratarse con oxigenoterapia con el soporte ventilatorio adecuado.

- Infusión de inmunoglobulina al 10% (humana) de HyQvia está hecha de plasma humano. Los productos hechos de plasma humano pueden contener agentes infecciosos, p.ej., virus, la variante del agente de la enfermedad ECJ (vECJ) y teóricamente, el agente de la enfermedad de Creutzfeldt-Jacob (ECJ).
- No debe inyectarse en o cerca de una zona infectada o con inflamación aguda ya que se corre el riesgo de extender la infección localizada.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad:

Las reacciones adversas (RA) de HyQvia que se han notificado con más frecuencia, a una proporción de 0,203 por perfusión, fueron reacciones locales. Las RA adversas sistémicas notificadas con más frecuencia fueron cefalea, fatiga y pirexia. La mayoría de esas RA fueron de leves a moderadas.

Inmunoglobulina humana normal:

Pueden darse, de forma ocasional, reacciones adversas del tipo escalofríos, cefalea, mareo fiebre, vómitos, reacciones alérgicas, náuseas, artralgia, presión arterial baja y dolor moderado de la parte baja de la espalda.

En raras ocasiones, la inmunoglobulina humana normal puede provocar una repentina bajada de la presión arterial y, en casos aislados, shock anafiláctico, incluso en pacientes que no mostraron hipersensibilidad a administraciones anteriores.

Se han observado casos transitorios de meningitis aséptica, reacciones hemolíticas transitorias, aumento del nivel de creatinina en suero y/o insuficiencia renal aguda, en relación con la inmunoglobulina humana normal.

En raras ocasiones, se han observado reacciones tromboembólicas como infarto de miocardio, ictus, embolia pulmonar y trombosis venosa profunda, con la administración IV y SC de productos de gammaglobulina.

Reacciones locales en el lugar de perfusión: hinchazón, dolor, enrojecimiento, induración, calor local, dolor local, picazón, hematomas y erupción.

Se han notificado las siguientes reacciones adversas adicionales para productos de inmunoglobulina administrados de forma subcutánea en general, según el sistema MedDRA de clasificación de órganos (SOC) y término preferido en orden de gravedad:

- Trastornos del sistema inmunológico: Reacción de hipersensibilidad
- Trastornos del sistema nervioso: Parestesias, temblor
- Trastornos cardíacos: Taquicardia
- Trastornos vasculares: Rubefacción, palidez, frialdad periférica
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Disnea
- Trastornos gastrointestinales: Parestesia oral
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Hinchazón de cara, urticaria, dermatitis alérgica, hiperhidrosis, prurito
- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Dolor de espalda, rigidez musculoesquelética
- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Malestar torácico, sensación de calor
- Exploraciones complementarias: Alanina aminotransferasa elevada

Hialuronidasa humana recombinante:

Las reacciones adversas frecuentes notificadas durante el uso post-comercialización de la hialuronidasa humana recombinante en formulaciones similares administradas de forma subcutánea para la dispersión y absorción de medicamentos o fluidos administrados de forma subcutánea han sido reacciones locales leves en la zona de inyección, como eritema y dolor. Se han notificado casos de edema con más frecuencia en asociación con la administración subcutánea de grandes cantidades de fluido.

Anticuerpos frente a la hialuronidasa humana recombinante:

13 sujetos de un total de 83 que participaron en un estudio pivotal desarrollaron un anticuerpo capaz de fijarse a la hialuronidasa humana recombinante (rHuPH20) al menos una vez durante el estudio clínico. Estos anticuerpos no fueron capaces de neutralizar la hialuronidasa humana recombinante. No se ha podido demostrar ninguna asociación temporal entre las reacciones adversas y la presencia de anticuerpos anti-rHuPH20. No hubo ningún aumento de la incidencia o la gravedad de las reacciones adversas en los pacientes que desarrollaron anticuerpos a la hialuronidasa humana recombinante.

La seguridad y tolerabilidad de HyQvia se evaluaron en un estudio en fase 3 en 83 pacientes con EIP (incluyendo 21 de entre 2 y 16 años) que recibieron perfusiones en intervalos de 3 a 4 semanas.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas:

Las reacciones locales observadas durante el estudio clínico incluyeron hinchazón leve (presente en la mayoría de las perfusiones) debido a la gran cantidad de volúmenes perfundidos, pero en general ésta no se consideró una reacción adversa a menos que causara malestar. Solo dos casos de reacciones adversas locales fueron graves: dolor en el lugar de perfusión e hinchazón en la zona de perfusión.

Hubo dos casos de edema genital transitorio, uno considerado grave, que surgió debido a la difusión del medicamento desde el lugar de perfusión en el abdomen. No se observaron cambios en la piel que no se resolvieran durante el estudio clínico.

Población pediátrica:

HyQvia se evaluó en 21 pacientes pediátricos con edades comprendidas entre los 4 y los 16 años (13 de entre 4 y <12 años y 8 de entre 12 y <16 años). Los resultados de los estudios indicaron perfiles de seguridad similares en pacientes adultos y pediátricos, como la naturaleza, frecuencia, gravedad o reversibilidad de las reacciones adversas.

Interacciones:

Vacunas elaboradas con virus vivos atenuados:

La administración de inmunoglobulina puede afectar a la eficacia de las vacunas elaboradas con virus vivos atenuados, como sarampión, rubeola, paperas y varicela, durante un periodo de al menos 6 semanas y de hasta 3 meses. Tras la administración de este producto, debe dejarse un intervalo de 3 meses antes de administrar una vacuna elaborada con virus vivos atenuados. En el caso del sarampión, este periodo debe alargarse hasta 1 año. Por ello, deberá comprobarse el estado de los anticuerpos en pacientes que vayan a recibir la vacuna del sarampión.

Interferencia con pruebas serológicas

Tras la inyección de inmunoglobulinas, el aumento transitorio de varios de los anticuerpos transferidos de forma pasiva a la sangre del paciente puede provocar la aparición de falsos positivos en las pruebas serológicas,

La transmisión pasiva de anticuerpos de antígenos eritrocitarios, por ejemplo, A, B, D, puede interferir con algunas pruebas serológicas de anticuerpos de glóbulos rojos (DAT, prueba de Coombs directa).

En la ausencia de estudios de compatibilidad este medicamento no debe mezclarse con otros.

Dosificación y Grupo Etario:

Grupo etario: Pacientes adultos y pediátricos:

Sólo para uso subcutáneo:

Posología:

Inicio del tratamiento con HyQvia

- En pacientes tratados anteriormente con otro tratamiento de IgG, la primera dosis debe administrarse aproximadamente una semana después de la última infusión con el tratamiento previo.
- Debe aumentarse la dosis y la frecuencia de 1 dosis semanal a 3 ó 4 dosis a la semana (véase el programa de aumento gradual en la Tabla 1).
- El ensayo clínico no evaluó iniciar el tratamiento con la dosis mensual total.

Tabla 1
Intervalos iniciales entre tratamientos/posología con programa de aumento gradual

Semana	Número de la infusión	Intervalo entre dosis	Ejemplo con 30 gramos durante 4 semanas
1	1a infusión	Dosis a 1 semana	7,5 gramos
2	2a infusión	Dosis a 2 semanas	15 gramos
3	Sin infusión		
4	3a infusión	Dosis a 3 semanas	22,5 gramos
5	Sin infusión		
6	Sin infusión		
7	4a infusión (si fuese necesaria)	Dosis a 4 semanas	30 gramos

En pacientes que cambien desde un tratamiento con inmunoglobulina intravenosa (IGIV) (humana): HyQvia debe administrarse con la misma dosis y frecuencia que el tratamiento previo con inmunoglobulina intravenosa, después del aumento gradual inicial de la dosis.

En pacientes a los que nunca se les administró tratamiento con IgG o que cambien desde un tratamiento con inmunoglobulina subcutánea (humana) [IGSC]: HyQvia debe administrarse entre 300 a 600 mg/kg en intervalos de 3 a 4 semanas, después del aumento gradual inicial de la dosis.

Individualización de la dosis:

Si se administran con la misma dosis y frecuencia, los niveles séricos de IgG de HyQvia deberían ser comparables con los niveles séricos de la IgG obtenidos con el tratamiento intravenoso. En caso de que sea necesario ajustar la dosis, deberá calcularse la diferencia entre el nivel valle de IgG del paciente durante el tratamiento con HyQvia y el nivel valle de IgG durante el tratamiento intravenoso previo. Podrá hallar esta diferencia (en mg/dL) en las columnas de la Tabla 2, así como la cantidad correspondiente (en mL) en la que se deberá aumentar o reducir la dosis según el peso corporal del paciente y al cambio deseado en el nivel valle de IgG. Si el intervalo en la administración de HyQvia difiere al del tratamiento previo, ya fuera éste intravenoso o subcutáneo, entonces no deberá emplearse la Tabla 2 y la dosis de HyQvia deberá ajustarse, si fuese necesario, basándose en la respuesta clínica.

Tabla 2
Individualización del volumen administrado por intervalo entre dosis para el cambio previsto en el nivel valle de IgG

Peso corporal	Diferencia en los niveles valle de IgG			
	100 mg/dL	200 mg/dL	300 mg/dL	400 mg/dL
10 kg	3 mL	6 mL	9 mL	12 mL
20 kg	6 mL	12 mL	18 mL	24 mL
30 kg	9 mL	18 mL	27 mL	36 mL
40 kg	12 mL	24 mL	36 mL	48 mL
50 kg	15 mL	30 mL	45 mL	61 mL
60 kg	18 mL	36 mL	55 mL	73 mL
70 kg	21 mL	42 mL	64 mL	85 mL
80 kg	24 mL	48 mL	73 mL	97 mL
90 kg	27 mL	55 mL	82 mL	109 mL
100 kg	30 mL	61 mL	91 mL	121 mL
110 kg	33 mL	67 mL	100 mL	133 mL
120 kg	36 mL	73 mL	109 mL	145 mL
130 kg	39 mL	79 mL	118 mL	158 mL
140 kg	42 mL	85 mL	127 mL	170 mL

a Obtenido aplicando una pendiente de 3,3 kg/dL

Ejemplo 1: un paciente con un peso corporal de 80 kg presenta un nivel valle de IgG de 800 mg/dL y el nivel valle de referencia es de 1000 mg/dL. La diferencia en el nivel valle es de 200 mg/dL (1000 mg/dL menos 800 mg/dL). La dosis de HyQvia debería aumentarse en 48 mL (4,8 gramos) por intervalo entre dosis.

Ejemplo 2: un paciente con un peso corporal de 60 kg presenta un nivel valle de IgG de 1000 mg/dL y el nivel valle de referencia es de 900 mg/dL. La diferencia en el nivel valle es de -100 mg/dL (900 mg/dL menos 1000 mg/dL). La dosis de HyQvia debería reducirse en 18 mL (1,8 gramos) por intervalo entre dosis.

HyQvia puede emplearse para administrar una dosis terapéutica completa en un sitio hasta cada cuatro semanas. El ajuste de la frecuencia y de la cantidad de sitios de infusión deberá realizarse teniendo en cuenta el volumen, el tiempo total de infusión y la tolerancia. Cuando sea necesario, debe ajustarse la frecuencia de forma tal que el paciente reciba semanalmente la misma dosis equivalente.

Ejemplo: al ajustar una dosis de 30 gramos administrada cada 3 semanas a administrar 40 gramos de HyQvia cada 4 semanas. Si se requiere un nivel valle mayor relativo al tratamiento intravenoso en intervalos de 3 ó 4 semanas, aumente la dosis o reduzca el intervalo entre dosis. Cuando el volumen de HyQvia sea superior a 600 mL, deberá evaluarse el uso de un segundo sitio de infusión o infundir a intervalos más cortos.

Si un paciente omite una dosis, deberá administrársele la dosis omitida lo antes posible y reanudar luego el tratamiento previsto, según proceda.

Vía de Administración: Subcutánea

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 18.2.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar la información para prescribir radicada bajo número 2016144069.

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.

3.1.3.20. CLENOX[®]

Expediente : 19947837 / 19950452 / 19950453 / 19953050
Radicado : 2015029532 / 2015146620
Fecha : 11/03/2015
Interesado : Procaps S.A

Composición:

Cada jeringa prellenada x 0,4mL contiene 40 mg de enoxaparina sódica
Cada jeringa prellenada x 0,2mL contiene 20 mg de enoxaparina sódica
Cada jeringa prellenada x 0,6mL contiene 60 mg de enoxaparina sódica
Cada jeringa prellenada x 0,8mL contiene 80 mg de enoxaparina sódica

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Anticoagulante.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la enoxaparina sódica a la heparina estándar u otras heparinas de bajo peso molecular. Desórdenes hemorrágicos mayores y condiciones de alto riesgo de hemorragia no controlada, incluyendo accidente cerebrovascular hemorrágico reciente. pacientes con desordenes hemorrágicos agudos o potenciales incluyendo hemofilia, endocarditis bacterial subaguda, período post-operatorio, daño hepático o renal, hipertensión severa, úlcera gástrica o duodenal.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2015011054, emitido mediante Acta No. 17 de 2015, numeral 3.2.10., En el sentido de solicitar un plazo de 5 meses atendiendo las siguientes consideraciones:

- Que los análisis solicitados mediante el Auto No. 2015011054, previo concepto emitido por la Sala Especializada de Medicamentos y productos Biológicos – SEMPB, mediante acta referida en el mismo se encuentran establecidos en el documento: Guidance for Industry Immunogenicity-Related Considerations for the Approval of Low Molecular Weight Heparin for NDAs and ANDAs, el cual corresponde al borrador de una guía propuesta publicada por la Food and Drug Administration – FDA en Abril de 2014 y que se encuentra aún en evaluación por parte de ese ente regulador, sin embargo fue asumida y aplicada por la Comisión Revisora SEMPB.
- Que a pesar de lo reciente en la guía de Estado Unidos y que en Colombia no se ha acogido formalmente por el INVIMA en cabeza del MSPS y que tampoco existen actualmente guías de Inmunogenicidad emitidas oficialmente que

reglamenten el decreto 1782/15, consideran que por naturaleza del producto; esta relaciona una serie de pruebas que aclaran cualquier inquietud con respecto a las heparinas de bajo peso molecular.

- Allegan los análisis realizados a la fecha y los que se encuentran pendientes por su realización.
- De igual manera solicitan sea tenido en cuenta que actualmente lo que están tramitando es una renovación del registro Sanitario del producto Clenox® en las concentraciones de 20,40, 60 y 80mg y que estos oriductos han estado comercializados por más de 10 años desde el momento que fueron concedidos los registros sanitarios en el 2005; lo cual se puede traducir en millones de dosis aplicadas en pacientes con excelentes resultados de calidad y eficacia en Colombia y en otros países a los cuales se exportan estos mismos productos.
- Por otra parte solicitan sean valorados de igual manera los reportes de Farmacovigilancia que han sido reportados a INVIMA en los cuales se puede evidenciar el comportamiento del producto a lo largo de 10 años de comercialización.

Por último, el estudio de Bioequivalencia presentado no fue tenido en cuenta para soportar un requisito nuevo que fue exigido en Acta No. 14 de 2014; por el contrario fue creado un nuevo requisito para la renovación de un registro sanitario ya existente desde hace 10 años y comercializado por igual tiempo. Por lo anterior, solicitan que sean armonizados los requisitos para registro y renovación de este tipo de productos por parte de la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora.

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

3.1.4. NUEVA ASOCIACIÓN

A) PRODUCTOS DE SÍNTESIS QUÍMICA

3.1.4.1 OVUGEL

Expediente : 20118537
Radicado : 2016158878
Fecha : 09/11/2016
Interesado : Laboratorios Siegfried S.A.S.

Composición: Cada cápsula blanda vaginal (óvulos) contiene:

400mg de Metronidazol

100mg de Nitrato de Miconazol

45mg de Sulfato de Neomicina

15mg de Centella Asiática (extracto)

5mg de Sulfato de Polimixina

Forma farmacéutica: cápsula blanda vaginal (óvulos)

Indicaciones: Tratamiento de infecciones vaginales

Contraindicaciones: No administrar a pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a alguno de los componentes de la formulación. Si bien la absorción por esta vía no es significativa, no se aconseja su administración durante el primer trimestre del embarazo.

Precauciones y advertencias: Embarazo: No debe administrarse durante el primer trimestre, posteriormente el médico deberá evaluar los beneficios y riesgos potenciales de su empleo.

Lactancia: Si bien la absorción es muy baja, su administración queda a criterio del médico.

Reacciones adversas: Las reacciones adversas son de tipo local: sensación de ardor o de irritación, prurito.

Interacciones: El uso concurrente con anticoagulantes orales como la warfarina o los dicumarínicos puede provocar aumento del tiempo de protrombina y tendencia al sangrado. El consumo de alcohol durante el tratamiento puede provocar vómitos, sudoración, hipotensión (efecto antabus).

Vía de administración: Vaginal

Dosificación y Grupo Etario: Adultos: Una cápsula colocada por vía vaginal profunda, por la noche al acostarse, durante 6 a 12 días.

Ovugel no está indicado en niños.

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 la evaluación farmacológica para la nueva asociación y nueva concentración del producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado no presenta evidencia clínica y científica adecuada, que justifique al tipo de asociación propuesta, la cual se considera no racional desde el punto de vista terapéutico y farmacológico.

Adicionalmente, la Sala considera que se allegan estudios realizados con diferentes asociaciones de los principios activos del producto, el único estudio allegado con la asociación propuesta es de inadecuado metodológicamente dado que es abierto, de escasa casuística y sin comparador activo. Se recomienda negar

3.1.4.2 COMPLEGEL VASCULAR

Expediente : 20118529
Radicado : 2016158838
Fecha : 09/11/2016
Interesado : Laboratorios Siegfried S.A.S.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 100mg de Citicolina + 4.5mg de Dihidroergotoxina Mesilato

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: Como adyuvante para el tratamiento sintomático de ciertas disfunciones intelectuales, afectivas, somáticas y del comportamiento producidas por disminuciones leves del desempeño cerebral de origen neuronal, metabólico o arteriosclerótico. Tales disfunciones pueden manifestarse en forma de vértigos, falta de concentración, desorientación, disfunción de la memoria, falta de iniciativa, humor depresivo, insociabilidad, así como dificultades en la realización de las actividades cotidianas y los cuidados corporales.

Contraindicaciones: Antecedentes de hipersensibilidad a la Citicolina, a la Dihidroergotoxina, o a cualquiera de los componentes del medicamento. Psicosis aguda o crónica. Hipertonía del sistema nervioso parasimpático.

Hipertensión endocraneana. Fase aguda del accidente cerebrovascular hemorrágico. No debe administrarse con medicamentos que contengan meclofenoxato. Enfermedades vasculares (antecedentes de accidentes cerebrovasculares, síndrome de Raynaud), arteritis temporal, enfermedades coronarias (angina de pecho, incluyendo isquemia asintomática), problemas hepáticos graves y septicemia. No debe utilizarse como tratamiento en la insuficiencia veno-linfática. No debe utilizarse como tratamiento coadyuvante de la claudicación intermitente en enfermedad oclusiva periférica; de la

disminución de la agudeza visual y alteraciones del campo visual (de presumible origen vascular). No utilizar en retinopatías agudas o de origen vascular, profilaxis de migraña ni hipotensión ortostática. Embarazo. Lactancia

Precauciones y advertencias: Se recomienda administrar con precaución a pacientes con insuficiencia renal grave o bradicardia severa. Puede provocar asma, especialmente en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico, fibrosis retroperitoneal, cardíaca, pulmonar o pleural, ergotismo severo (Cuadro que incluye vasoconstricción periférica).

Embarazo: No existen datos suficientes sobre la utilización de Complegel Vascular en mujeres embarazadas. El uso de Complegel Vascular está contraindicado durante el embarazo.

Lactancia: Complegel Vascular no debe administrarse durante la lactancia.

Uso Pediátrico: No existen antecedentes sobre la eficacia y la seguridad de Complegel Vascular en niños y adolescentes.

Reacciones adversas: Cardiovasculares: Hipertensión arterial, hipotensión arterial, hipotensión ortostática, bradicardia.

De la piel y del tejido subcutáneo: Rubor, urticaria, exantemas, púrpura, rash.

Gastrointestinales: Náuseas, vómitos, malestar abdominal, diarrea ocasional.

Neurológicas: Cefalea, vértigo, estimulación parasimpática.

Genitourinarios: Fibrosis retroperitoneal.

Psiquiátricos: Excitación, alucinaciones.

Respiratorias: congestión nasal, disnea.

Generales: Escalofríos, edema; fibrosis cardíaca, retroperitoneal, pleuropulmonar.

Interacciones: Citicolina: Potencia los efectos de los medicamentos que contienen L-Dopa. No debe administrarse conjuntamente con medicamentos que contengan meclofenoxato.

Dihidroergotoxina: Puede aumentar los efectos de los nitratos y de los antihipertensivos. Debe evitarse la administración concomitante con inhibidores del citocromo P450 como los antibióticos macrólidos (claritromicina, eritromicina, etc.), antimicóticos azólicos (ketoconazol, itraconazol), inhibidores de la proteasa (ritonavir, indinavir) o cimetidina porque puede producirse un aumento de la concentración plasmática de la Dihidroergotoxina y vasoconstricción periférica.

Se debe observar prudencia en pacientes que sufran de bradicardia grave, problemas hepáticos leves o insuficiencia renal grave.

Conviene supervisar en consecuencia a los pacientes con alteración ligera a moderada de la función hepática. Se recomienda establecer una dosis inicial más baja y considerar reducir eventualmente la dosis de mantenimiento. Los comprimidos de Complegel Vascular contienen lactosa, por lo que no debería administrarse a pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia grave de lactasa o mala absorción de glucosa-galactosa.

Vía de administración: Vía Oral

Dosificación y Grupo Etario: Dosis habitual: 1 comprimido por día, con el desayuno. En los pacientes con insuficiencia cerebral o cefaleas, la mejoría es generalmente progresiva y se manifiesta luego de 3 ó 4 semanas aproximadamente. Tratamientos prolongados pueden estar indicados y repetirse de ser necesario.

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 la evaluación farmacológica para la nueva asociación y nueva concentración del producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe presentar estudios clínicos con la asociación propuesta que soporten las indicaciones solicitadas, teniendo en cuenta que lo presentado corresponde en su mayoría a estudios clínicos de los principios activos por separado, sin que ninguno sea robusto para justificar lo solicitado, la mayoría de la información corresponde a narrativas bibliográficas.

3.1.4.3 ECOSAN

Expediente : 20118551
 Radicado : 2016159021
 Fecha : 09/11/2016
 Interesado : Laboratorios Prana S.A.S

Composición: Cada cápsula contiene 500 mcg de Acido Folico + 5.000mcg de vitamina B6 (Piridoxina) + Carbonato de magnesio equivalente a 273.73mg de magnesio 949.000mg

Forma farmacéutica: Cápsula

Indicaciones: Según prescripción medica

Contraindicaciones: Ninguna conocida

Precauciones y advertencias: Ninguna conocida

Reacciones adversas: Ninguna conocida

Interacciones: Ninguna conocida

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo Etario: Según criterio medico

Condición de venta: Control especial

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe presentar estudios clínicos con la asociación propuesta que soporten las indicaciones solicitadas, teniendo en cuenta que lo presentado corresponde a información teórica y no cuenta con un soporte experimental ni clínico que permitiera realizar una adecuada evolución del producto desde el punto terapéutico ni establecer una real eficacia y seguridad del mismo.

Adicionalmente, el interesado debe presentar la información farmacológica completa.

3.1.4.4 COMPLEGEL VASCULAR

Expediente : 20118532
Radicado : 2016158852
Fecha : 09/11/2016
Interesado : Laboratorios Siegfried S.A.S.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 250mg de Citicolina + 4.5mg de Dihidroergotoxina Mesilato

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas

Indicaciones: Como adyuvante para el tratamiento sintomático de ciertas disfunciones intelectuales, afectivas, somáticas y del comportamiento producidas por disminuciones leves del desempeño cerebral de origen neuronal, metabólico o arteriosclerótico. Tales disfunciones pueden manifestarse en forma de vértigos, falta de concentración, desorientación, disfunción de la memoria, falta de iniciativa, humor depresivo, insociabilidad, así como dificultades en la realización de las actividades cotidianas y los cuidados corporales.

Contraindicaciones: Antecedentes de hipersensibilidad a la Citicolina, a la Dihidroergotoxina, o a cualquiera de los componentes del medicamento. Psicosis aguda o crónica. Hipertonía del sistema nervioso parasimpático.

Hipertensión endocraneana. Fase aguda del accidente cerebrovascular hemorrágico. No debe administrarse con medicamentos que contengan meclofenoxato. Enfermedades vasculares (antecedentes de accidentes cerebrovasculares, síndrome de Raynaud), arteritis temporal, enfermedades coronarias (angina de pecho, incluyendo isquemia asintomática), problemas hepáticos graves y septicemia. No debe utilizarse como tratamiento en la insuficiencia veno-linfática. No debe utilizarse como tratamiento coadyuvante de la claudicación intermitente en enfermedad oclusiva periférica; de la disminución de la agudeza visual y alteraciones del campo visual (de presumible origen vascular). No utilizar en retinopatías agudas o de origen vascular, profilaxis de migraña ni hipotensión ortostática. Embarazo. Lactancia

Precauciones y advertencias: Se recomienda administrar con precaución a pacientes con insuficiencia renal grave o bradicardia severa. Puede provocar asma, especialmente en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico, fibrosis retroperitoneal, cardíaca, pulmonar o pleural, ergotismo severo (Cuadro que incluye vasoconstricción periférica).

Embarazo: No existen datos suficientes sobre la utilización de Complegel Vascular en mujeres embarazadas. El uso de Complegel Vascular está contraindicado durante el embarazo.

Lactancia: Complegel Vascular no debe administrarse durante la lactancia.

Uso Pediátrico: No existen antecedentes sobre la eficacia y la seguridad de Complegel Vascular en niños y adolescentes.

Reacciones adversas: Cardiovasculares: Hipertensión arterial, hipotensión arterial, hipotensión ortostática, bradicardia.

De la piel y del tejido subcutáneo: Rubor, urticaria, exantemas, púrpura, rash.

Gastrointestinales: Náuseas, vómitos, malestar abdominal, diarrea ocasional.

Neurológicas: Cefalea, vértigo, estimulación parasimpática.

Genitourinarios: Fibrosis retroperitoneal.

Psiquiátricos: Excitación, alucinaciones.

Respiratorias: congestión nasal, disnea.

Generales: Escalofríos, edema; fibrosis cardiaca, retroperitoneal, pleuropulmonar.

Interacciones: Citicolina: Potencia los efectos de los medicamentos que contienen L-Dopa. No debe administrarse conjuntamente con medicamentos que contengan meclofenoxato.

Dihidroergotoxina: Puede aumentar los efectos de los nitratos y de los antihipertensivos. Debe evitarse la administración concomitante con inhibidores del citocromo P450 como los antibióticos macrólidos (claritromicina, eritromicina, etc.), antimicóticos azólicos (ketoconazol, itraconazol), inhibidores de la proteasa (ritonavir, indinavir) o cimetidina porque puede producirse un aumento de la concentración plasmática de la Dihidroergotoxina y vasoconstricción periférica.

Se debe observar prudencia en pacientes que sufran de bradicardia grave, problemas hepáticos leves o insuficiencia renal grave.

Conviene supervisar en consecuencia a los pacientes con alteración ligera a moderada de la función hepática. Se recomienda establecer una dosis inicial más baja y considerar reducir eventualmente la dosis de mantenimiento. Los comprimidos de Complegel Vascular contienen lactosa, por lo que no debería administrarse a pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia grave de lactasa o mala absorción de glucosa-galactosa.

Vía de administración: Vía Oral

Dosificación y Grupo Etario: Dosis habitual: 1 comprimido por día, con el desayuno. En los pacientes con insuficiencia cerebral o cefaleas, la mejoría es generalmente progresiva y se manifiesta luego de 3 ó 4 semanas aproximadamente. Tratamientos prolongados pueden estar indicados y repetirse de ser necesario.

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 la evaluación farmacológica para la nueva asociación y nueva concentración del producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe presentar estudios clínicos con la asociación propuesta que soporten las indicaciones solicitadas, teniendo en cuenta que lo presentado corresponde en su mayoría a estudios clínicos de los principios activos por

separado, sin que ninguno sea robusto para justificar lo solicitado, la mayoría de la información corresponde a narrativas bibliográficas.

3.1.4.5. ARLUY DUO

Expediente : 20118370
Radicado : 2016157069
Fecha : 04/11/2016
Interesado : Industrial Farmacéutica Unión de Vértices de Tecnofarma S.A.

Composición: Cápsula blanda contiene 200mg de Mebeverina clorhidrato+ simeticona 300 mg

Forma farmacéutica: Cápsula blanda

Indicaciones: Tratamiento sintomático de dolor y espasmos abdominales, alteraciones intestinales y molestias intestinales en relación con el síndrome del intestino irritable.

Tratamiento de espasmo gastrointestinal secundario a enfermedades orgánicas.
Tratamiento para el alivio sintomático de las flatulencias

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

Precauciones y advertencias: En caso de estreñimiento prolongado, se debe evaluar la situación clínica.

La simeticona no está recomendada para el tratamiento de los cólicos del lactante debido a la limitada información disponible sobre su seguridad en lactantes y niños.

Reacciones adversas: Los siguientes acontecimientos adversos se han comunicado espontáneamente durante el uso postcomercialización de mebeverina. No puede estimarse una frecuencia exacta de los datos disponibles.

Se han observado principalmente reacciones alérgicas, aunque no exclusivamente, limitadas a la piel.

- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:
Urticaria, angioedema, edema facial, exantema.
- Trastornos del sistema inmunológico:
Hipersensibilidad (reacciones anafilácticas).

En relación al uso de simeticona se han informado las siguientes reacciones adversas cuya frecuencia no se ha podido establecer con exactitud:

- Trastornos gastrointestinales:
Náuseas y estreñimiento.
- Trastornos del sistema inmunológico:
Erupción cutánea, picor, edema de la cara o de la lengua, dificultad respiratoria.

Interacciones: Los estudios de interacciones de mebeverina se han realizado sólo con alcohol. Los estudios in vitro e in vivo en animales han demostrado ausencia de interacción entre mebeverina y etanol.

No se han realizado estudios de interacciones con simeticona.

Embarazo:

Sólo se dispone de datos muy limitados sobre la utilización de mebeverina en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales son insuficientes con respecto a la toxicidad para la reproducción. Mebeverina no está recomendada durante el embarazo. No existen datos disponibles de exposición a simeticona en embarazadas. Los estudios en animales son insuficientes en lo que respecta a toxicidad para la reproducción.

No hay evidencia de perjuicio en embarazadas, debido a la falta de absorción digestiva de la simeticona por la madre.

Lactancia:

Se desconoce si mebeverina o sus metabolitos se excretan en la leche materna. La excreción de mebeverina en la leche no se ha estudiado en animales. Mebeverina no debe utilizarse durante la lactancia.

Se ignora si simeticona es excretada con la leche materna; no hay suficiente información sobre la excreción de simeticona en la leche materna, ni en animales ni en humanos. No obstante, no se espera que haya excreción debido a la falta de absorción digestiva de la simeticona por la madre.

Dosificación y Grupo Etario: La dosis recomendada es de 1 cápsula, pudiendo administrarse una dosis máxima diaria de 2 cápsulas.

Si los síntomas empeoran o persisten, después de 10 días de tratamiento, se deberá evaluar la situación clínica.

Se debe tomar durante las comidas principales, tragando la cápsula entera con ayuda de líquido (un vaso de agua).

Si se olvidan una o más dosis, el paciente debe continuar con la siguiente dosis según lo prescrito. La(s) dosis olvidada(s) no se ha(n) de tomar adicionalmente a la dosis regular.

Poblaciones especiales:

No se han realizado estudios posológicos en pacientes ancianos con insuficiencia renal y/o hepática.

De los datos pos comercialización disponibles no pudo identificarse ningún riesgo específico para los pacientes ancianos con insuficiencia renal y/o hepática. Por lo tanto, no se considera necesario ajustar la dosis.

Población pediátrica:

No se recomienda la administración de este medicamento a niños y adolescentes menores de 18 años, debido a la falta de datos sobre seguridad y eficacia en este grupo de edad.

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 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 únicamente con la siguiente información:

Composición: Cápsula blanda contiene 200 mg de Mebeverina clorhidrato+ simeticona 300 mg

Forma farmacéutica: Cápsula blanda

Indicaciones: Tratamiento sintomático de dolor y espasmos abdominales, alteraciones intestinales y molestias intestinales en relación con el síndrome del intestino irritable.

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

Precauciones y advertencias: En caso de estreñimiento prolongado, se debe evaluar la situación clínica.

La simeticona no está recomendada para el tratamiento de los cólicos del lactante debido a la limitada información disponible sobre su seguridad en lactantes y niños.

Reacciones adversas: Los siguientes acontecimientos adversos se han comunicado espontáneamente durante el uso postcomercialización de mebeverina. No puede estimarse una frecuencia exacta de los datos disponibles. Se han observado principalmente reacciones alérgicas, aunque no exclusivamente, limitadas a la piel.

- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:
Urticaria, angioedema, edema facial, exantema.
- Trastornos del sistema inmunológico:
Hipersensibilidad (reacciones anafilácticas).

En relación al uso de simeticona se han informado las siguientes reacciones adversas cuya frecuencia no se ha podido establecer con exactitud:

- Trastornos gastrointestinales:
Náuseas y estreñimiento.
- Trastornos del sistema inmunológico:
Erupción cutánea, picor, edema de la cara o de la lengua, dificultad respiratoria.

Interacciones: Los estudios de interacciones de mebeverina se han realizado sólo con alcohol. Los estudios in vitro e in vivo en animales han demostrado ausencia de interacción entre mebeverina y etanol.

No se han realizado estudios de interacciones con simeticona.

Embarazo:

Sólo se dispone de datos muy limitados sobre la utilización de mebeverina en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales son insuficientes con respecto a la toxicidad para la reproducción. Mebeverina no está recomendada durante el embarazo.

No existen datos disponibles de exposición a simeticona en embarazadas. Los estudios en animales son insuficientes en lo que respecta a toxicidad para la reproducción.

No hay evidencia de perjuicio en embarazadas, debido a la falta de absorción digestiva de la simeticona por la madre.

Lactancia:

Se desconoce si mebeverina o sus metabolitos se excretan en la leche

materna. La excreción de mebeverina en la leche no se ha estudiado en animales. Mebeverina no debe utilizarse durante la lactancia.

Se ignora si simeticona es excretada con la leche materna; no hay suficiente información sobre la excreción de simeticona en la leche materna, ni en animales ni en humanos. No obstante, no se espera que haya excreción debido a la falta de absorción digestiva de la simeticona por la madre.

Dosificación y Grupo Etario: La dosis recomendada es de 1 cápsula, pudiendo administrarse una dosis máxima diaria de 2 cápsulas.

Si los síntomas empeoran o persisten, después de 10 días de tratamiento, se deberá evaluar la situación clínica.

Se debe tomar durante las comidas principales, tragando la cápsula entera con ayuda de líquido (un vaso de agua).

Si se olvidan una o más dosis, el paciente debe continuar con la siguiente dosis según lo prescrito. La(s) dosis olvidada(s) no se ha(n) de tomar adicionalmente a la dosis regular.

Poblaciones especiales:

No se han realizado estudios posológicos en pacientes ancianos con insuficiencia renal y/o hepática.

De los datos pos comercialización disponibles no pudo identificarse ningún riesgo específico para los pacientes ancianos con insuficiencia renal y/o hepática. Por lo tanto, no se considera necesario ajustar la dosis.

Población pediátrica:

No se recomienda la administración de este medicamento a niños y adolescentes menores de 18 años, debido a la falta de datos sobre seguridad y eficacia en este grupo de edad.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 8.1.5.0.N30

Los reportes e informes de Farmacovigilancia deben presentarse a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos – Grupo Programas Especiales -

Farmacovigilancia, con la periodicidad establecida en la Resolución N° 2004009455 del 28 de mayo de 2004.

3.1.5 NUEVA FORMA FARMACÉUTICA

A) PRODUCTOS DE SÍNTESIS QUÍMICA

- 3.1.5.1. 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 / 2016163512
 Fecha : 17/11/2016
 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: 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: 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.

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
Infecciones e infestaciones	Nasofaringitis	---	---	Infección
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	---	---	Trombocitopenia, leucopenia	Pancitopenia, neutropenia, agranulocitosis
Trastornos del sistema inmunológico	---	---	---	Reacción de hipersensibilidad al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), hipersensibilidad (incluyendo angioedema y anafilaxis)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	---	Anorexia	Pérdida de peso, aumento de peso	Hiponatremia
Trastornos psiquiátricos	---	Depresión, hostilidad/agresividad, ansiedad, insomnio, nerviosismo/irritabilidad	Intento de suicidio, ideación suicida, alteraciones psicóticas, comportamiento anormal, alucinaciones, cólera, estado confusional, ataque de pánico, inestabilidad emocional/cambios de humor, agitación.	Suicidio completado, trastornos de la personalidad, pensamiento anormal.
Trastornos del sistema nervioso	Somnolencia, cefalea	Convulsión, trastorno del equilibrio, mareo, letargo, temblor	Amnesia, deterioro de la memoria, coordinación anormal/ataxia,	Coreoatetosis, discinesia, hipercinesia

			parestesia ¹ , alteración de la atención	
<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 ml/min/1,73 m².

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.

Adicionalmente el interesado presenta alcance mediante radicado No. 2016163512.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe presentar un estudio de bioequivalencia *in vivo* comparativo con un producto de referencia en una forma farmacéutica que comparta la misma vía de administración.

3.1.5.2 HIALUB®

Expediente : 20118038
Radicado : 2016152955
Fecha : 27/10/2016
Interesado : Tecnoquímicas S.A.

Composición: Cada mL de solución oftálmica estéril contiene 1,5 mg de ácido hialurónico

Forma farmacéutica: Solución oftálmica estéril

Indicaciones: Hialub® está indicado en el tratamiento del síndrome de disfunción lagrimal y en las irritaciones oculares inducidas por lentes de contacto.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida al Hialuronato de Sodio y/o a cualquiera de los componentes de la fórmula.

Precauciones y advertencias: Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula. Para evitar contaminación del envase, evite el contacto con cualquier superficie.

Reacciones adversas: Dolor en los ojos: 4,3%
Irritación de los ojos: 2,0%
Sensación de cuerpo extraño: 1,5%
Disminución de la agudeza visual: 1,3%
Prurito ocular: 1,3%
Visión borrosa: 1,3%
Hiperemia ocular: 1%
Formación de costra en el borde palpebral: 1%

Interacciones: No se han descrito interacciones clínicamente significativas con otros medicamentos.

Vía de administración: Uso Conjuntival (Oftálmico)

Dosificación y Grupo Etario: Aplicar 1 a 2 gotas en ambos cada 4 a 6 horas

Condición de venta: Venta Libre

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

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

Composición: Cada mL de solución oftálmica estéril contiene 1,5 mg de ácido hialurónico

Forma farmacéutica: Solución oftálmica estéril

Indicaciones: Hialub® está indicado en el tratamiento del síndrome de disfunción lagrimal y en las irritaciones oculares inducidas por lentes de contacto.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida al Hialuronato de Sodio y/o a cualquiera de los componentes de la fórmula.

Precauciones y advertencias: Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula. Para evitar contaminación del envase, evite el contacto con cualquier superficie.

Reacciones adversas: Dolor en los ojos: 4,3%
Irritación de los ojos: 2,0%
Sensación de cuerpo extraño: 1,5%
Disminución de la agudeza visual: 1,3%
Prurito ocular: 1,3%
Visión borrosa: 1,3%
Hiperemia ocular: 1%
Formación de costra en el borde palpebral: 1%

Interacciones: No se han descrito interacciones clínicamente significativas con otros medicamentos.

Vía de administración: Uso Conjuntival (Oftálmico)

Dosificación y Grupo Etario: Aplicar 1 a 2 gotas en ambos cada 4 a 6 horas

Condición de venta: Venta Libre

Norma farmacológica: 11.3.12.0.N10

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

**3.1.5.3 VITAMINA D3 400 UI/GOTA
VITAMINA D3 600 UI/GOTA
VITAMINA D3 1000 UI/GOTA
VITAMINA D3 2000 UI/GOTA**

Expediente : 20118125
Radicado : 2016153855
Fecha : 31/10/2016
Interesado : Novamed S.A.

Composición:

Vitamina D3 400 UI/Gota.

Cada gota contiene 400 UI de Vitamina D3

Cada mL contiene 28 gotas.

11.200 UI/mL

Vitamina D3 600 UI/Gota.

Cada gota contiene 600 UI de Vitamina D3

Cada mL contiene 28 gotas.

16.800 UI/mL

Vitamina D3 1000 UI/Gota.

Cada gota contiene 1000 UI de Vitamina D3

Cada mL contiene 28 gotas.

28.000 UI / mL

Vitamina D3 2000 UI/Gota.

Cada gota contiene 2000 UI de Vitamina D3

Cada mL contiene 28 gotas.

56.000 UI / mL

Forma farmacéutica: Solución

Indicaciones: Tratamiento de las deficiencias orgánicas de vitamina D. Prevención de las fracturas osteoporóticas y reducción de la pérdida ósea posmenopáusica.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto. Hipercalcemia e hipercalciuria. Nuevas advertencias y precauciones: informar al médico si hay uso concomitante de otros compuestos de vitamina D3 y sus derivados, incluyendo los alimentos que puedan estar reforzados con vitamina D3 para que el médico pueda ajustar la dosis que le traerá más beneficio. La vitamina D3 puede incrementar el grado

de hipercalcemia y/o hipercalciuria cuando se administra a pacientes con enfermedades relacionadas con la sobreproducción descontrolada de calcitriol (p. Ej., leucemia, linfoma, sarcoidosis). En éstos pacientes, se deben vigilar los niveles séricos y urinarios de calcio. Los pacientes con mal absorción pueden no absorber apropiadamente la vitamina D3.

Precauciones y advertencias: Debe suspenderse la administración de otros compuestos de vitamina D y sus derivados, incluyendo los alimentos que puedan estar reforzados con vitamina D. La vitamina D3 puede incrementar el grado de hipercalcemia y/o hipercalciuria cuando se administra a pacientes con enfermedades relacionadas con la sobreproducción descontrolada de calcitriol (p. ej., leucemia, linfoma, sarcoidosis). En estos pacientes, se deben vigilar los niveles séricos y urinarios de calcio. Los pacientes con malabsorción pueden no absorber apropiadamente la vitamina D3

Reacciones adversas: Son ocasionales y generalmente leves y transitorios: debilidad, cefalea, náuseas y vómito; sequedad en la boca; constipación; sabor metálico en su boca; dolores musculares o en los huesos; aumento de la sed y/o la micción, nicturia, o pérdida del apetito. Raramente reacción alérgica severa (disnea, disfagia, edema de los labios, la lengua o la cara y/o urticaria); arritmias o dolor abdominal.

Interacciones: La colestiramina, los corticosteroides y los aceites minerales interfieren reduciendo la absorción de vitamina D3, mientras que la fenitoína y los barbitúricos favorecen su inactivación

Vía de administración: Oral.

Dosificación y Grupo Etario:

Producto de 400 UI/gota

Dosis: Una gota contiene 400 UI

	Pediatría			Adultos	
	Niños (0 – 2 años)	Niños (2 – 11 años)	Adolescentes (12 – 18 años)	Adultos y ancianos	Embarazo / lactancia
Tratamiento (hasta por 12 semanas)	400 a 1.000 UI/día	400 a 2.000 UI/día	400 a 4.000 UI/día	800 a 4.000 UI/día	400 a 4.000 UI/día
Prevención / mantenimiento a largo plazo	200 a 1.000 UI/día	400 a 1.000 UI/día	400 a 1.600 UI/día	800 a 1.600 UI/día	400 UI/día (hasta 2.000) UI/día
Coadyuvante en osteoporosis	-	-	-	800 UI/día	-

Recomendaciones de uso: emplee solamente el gotero que viene con el producto. No use el gotero de otro producto, podría causar sobredosis. Si el bebé está siendo alimentado total o parcialmente con alguna fórmula láctea, verifique con el pediatra o profesional de salud antes de iniciar el producto. Administrar por vía oral. Puede ser tomado directamente o mezclado con alimentos. Al momento de verter la gota, el frasco debe estar completamente vertical.

Producto de 600 UI/gota

Dosis: Una gota contiene 600 UI

	Pediatria			Adultos	
	Niños (0 – 2 años)	Niños (2 – 11 años)	Adolescentes (12 – 18 años)	Adultos y ancianos	Embarazo / lactancia
Tratamiento (hasta por 12 semanas)	400 a 1.000 UI/día	400 a 2.000 UI/día	400 a 4.000 UI/día	800 a 4.000 UI/día	400 a 4.000 UI/día
Prevención / mantenimiento a largo plazo	200 a 1.000 UI/día	400 a 1.000 UI/día	400 a 1.600 UI/día	800 a 1.600 UI/día	400 UI/día (hasta 2.000) UI/día
Coadyuvante en osteoporosis	-	-	-	800 UI/día	-

Recomendaciones de uso: emplee solamente el gotero que viene con el producto. No use el gotero de otro producto, podría causar sobredosis. Si el bebé está siendo alimentado total o parcialmente con alguna fórmula láctea, verifique con el pediatra o profesional de salud antes de iniciar el producto. Administrar por vía oral. Puede ser tomado directamente o mezclado con alimentos. Al momento de verter la gota, el frasco debe estar completamente vertical.

Producto de 1.000 UI/gota

Dosis: Una gota contiene 1.000 UI

	Pediatria			Adultos	
	Niños (0 – 2 años)	Niños (2 – 11 años)	Adolescentes (12 – 18 años)	Adultos y ancianos	Embarazo / lactancia
Tratamiento (hasta por 12 semanas)	400 a 1.000 UI/día	400 a 2.000 UI/día	400 a 4.000 UI/día	800 a 4.000 UI/día	400 a 4.000 UI/día
Prevención / mantenimiento a largo plazo	200 a 1.000 UI/día	400 a 1.000 UI/día	400 a 1.600 UI/día	800 a 1.600 UI/día	400 UI/día (hasta 2.000) UI/día
Coadyuvante en osteoporosis	-	-	-	800 UI/día	-

Recomendaciones de uso: emplee solamente el gotero que viene con el producto. No use el gotero de otro producto, podría causar sobredosis. Si el bebé está siendo alimentado total o parcialmente con alguna fórmula láctea, verifique con el pediatra o profesional de salud antes de iniciar el producto. Administrar por vía oral. Puede ser tomado directamente o mezclado con alimentos. Al momento de verter la gota, el frasco debe estar completamente vertical.

Producto De 2.000 UI/gota

Dosis: Una gota contiene 2.000 UI

	Pediatria			Adultos	
	Niños (0 – 2 años)	Niños (2 – 11 años)	Adolescentes (12 – 18 años)	Adultos y ancianos	Embarazo / lactancia
Tratamiento (hasta por 12 semanas)	400 a 1.000 UI/día	400 a 2.000 UI/día	400 a 4.000 UI/día	800 a 4.000 UI/día	400 a 4.000 UI/día
Prevención / mantenimiento a largo plazo	200 a 1.000 UI/día	400 a 1.000 UI/día	400 a 1.600 UI/día	800 a 1.600 UI/día	400 UI/día (hasta 2.000) UI/día
Coadyuvante en osteoporosis	-	-	-	800 UI/día	-

Recomendaciones de uso: emplee solamente el gotero que viene con el producto. No use el gotero de otro producto, podría causar sobredosis. Si el bebé está siendo alimentado total o parcialmente con alguna fórmula láctea, verifique con el pediatra o profesional de salud antes de iniciar el producto. Administrar por vía oral. Puede ser tomado directamente o mezclado con alimentos. Al momento de verter la gota, el frasco debe estar completamente vertical.

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 forma farmacéutica y la nueva concentración para los productos de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegado, 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:

Vitamina D3 400 UI/Gota.

Cada gota contiene 400 UI de Vitamina D3

Cada mL contiene 28 gotas.

11.200 UI/mL

Vitamina D3 600 UI/Gota.

Cada gota contiene 600 UI de Vitamina D3

Cada mL contiene 28 gotas.

16.800 UI/mL

Vitamina D3 1000 UI/Gota.

Cada gota contiene 1000 UI de Vitamina D3

Cada mL contiene 28 gotas.

28.000 UI / mL

Vitamina D3 2000 UI/Gota.

Cada gota contiene 2000 UI de Vitamina D3

Cada mL contiene 28 gotas.

56.000 UI / mL

Forma farmacéutica: Solución

Indicaciones: Tratamiento de las deficiencias orgánicas de vitamina D.
No reemplaza la dieta, actividad física y exposición a la luz solar adecuadas

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto. Hipercalcemia e hipercalciauria. Nuevas advertencias y precauciones: informar al médico si hay uso concomitante de otros compuestos de vitamina D3 y sus derivados, incluyendo los alimentos que puedan estar reforzados con vitamina D3 para que el médico pueda ajustar la dosis que le traerá más beneficio. La vitamina D3 puede incrementar el grado de hipercalcemia y/o hipercalciauria cuando

se administra a pacientes con enfermedades relacionadas con la sobreproducción descontrolada de calcitriol (p. Ej., leucemia, linfoma, sarcoidosis). En éstos pacientes, se deben vigilar los niveles séricos y urinarios de calcio. Los pacientes con mal absorción pueden no absorber apropiadamente la vitamina D3.

Precauciones y advertencias: Debe suspenderse la administración de otros compuestos de vitamina D y sus derivados, incluyendo los alimentos que puedan estar reforzados con vitamina D. La vitamina D3 puede incrementar el grado de hipercalcemia y/o hipercalcia cuando se administra a pacientes con enfermedades relacionadas con la sobreproducción descontrolada de calcitriol (p. ej., leucemia, linfoma, sarcoidosis). En estos pacientes, se deben vigilar los niveles séricos y urinarios de calcio. Los pacientes con malabsorción pueden no absorber apropiadamente la vitamina D3

Reacciones adversas: Son ocasionales y generalmente leves y transitorios: debilidad, cefalea, náuseas y vómito; sequedad en la boca; constipación; sabor metálico en su boca; dolores musculares o en los huesos; aumento de la sed y/o la micción, nicturia, o pérdida del apetito. Raramente reacción alérgica severa (disnea, disfagia, edema de los labios, la lengua o la cara y/o urticaria); arritmias o dolor abdominal.

Interacciones: La colestiramina, los corticosteroides y los aceites minerales interfieren reduciendo la absorción de vitamina D3, mientras que la fenitoína y los barbitúricos favorecen su inactivación

Vía de administración: Oral.

Dosificación y Grupo Etario:

Producto de 400 UI/gota

Dosis: Una gota contiene 400 UI

	Pediatria			Adultos	
	Niños (0 – 2 años)	Niños (2 – 11 años)	Adolescentes (12 – 18 años)	Adultos y ancianos	Embarazo / lactancia
Tratamiento (hasta por 12 semanas)	400 a 1.000 UI/día	400 a 2.000 UI/día	400 a 4.000 UI/día	800 a 4.000 UI/día	400 a 4.000 UI/día
Prevención / mantenimiento a largo plazo	200 a 1.000 UI/día	400 a 1.000 UI/día	400 a 1.600 UI/día	800 a 1.600 UI/día	400 UI/día (hasta 2.000) UI/día
Coadyuvante en osteoporosis	-	-	-	800 UI/día	-

Recomendaciones de uso: emplee solamente el gotero que viene con el producto. No use el gotero de otro producto, podría causar sobredosis. Si el bebé está siendo alimentado total o parcialmente con alguna fórmula láctea, verifique con el pediatra o profesional de salud antes de iniciar el producto. Administrar por vía oral. Puede ser tomado directamente o mezclado con alimentos. Al momento de verter la gota, el frasco debe estar completamente vertical.

Producto de 600 UI/gota

Dosis: Una gota contiene 600 UI

	Pediatria			Adultos	
	Niños (0 – 2 años)	Niños (2 – 11 años)	Adolescentes (12 – 18 años)	Adultos y ancianos	Embarazo / lactancia
Tratamiento (hasta por 12 semanas)	400 a 1.000 UI/día	400 a 2.000 UI/día	400 a 4.000 UI/día	800 a 4.000 UI/día	400 a 4.000 UI/día
Prevención / mantenimiento a largo plazo	200 a 1.000 UI/día	400 a 1.000 UI/día	400 a 1.600 UI/día	800 a 1.600 UI/día	400 UI/día (hasta 2.000) UI/día
Coadyuvante en osteoporosis	-	-	-	800 UI/día	-

Recomendaciones de uso: emplee solamente el gotero que viene con el producto. No use el gotero de otro producto, podría causar sobredosis. Si el bebé está siendo alimentado total o parcialmente con alguna fórmula láctea, verifique con el pediatra o profesional de salud antes de iniciar el producto. Administrar por vía oral. Puede ser tomado directamente o mezclado con alimentos. Al momento de verter la gota, el frasco debe estar completamente vertical.

Producto de 1.000 UI/gota

Dosis: Una gota contiene 1.000 UI

	Pediatria			Adultos	
	Niños (0 – 2 años)	Niños (2 – 11 años)	Adolescentes (12 – 18 años)	Adultos y ancianos	Embarazo / lactancia
Tratamiento (hasta por 12 semanas)	400 a 1.000 UI/día	400 a 2.000 UI/día	400 a 4.000 UI/día	800 a 4.000 UI/día	400 a 4.000 UI/día
Prevención / mantenimiento a largo plazo	200 a 1.000 UI/día	400 a 1.000 UI/día	400 a 1.600 UI/día	800 a 1.600 UI/día	400 UI/día (hasta 2.000) UI/día
Coadyuvante en osteoporosis	-	-	-	800 UI/día	-

Recomendaciones de uso: emplee solamente el gotero que viene con el producto. No use el gotero de otro producto, podría causar sobredosis. Si el bebé está siendo alimentado total o parcialmente con alguna fórmula láctea, verifique con el pediatra o profesional de salud antes de iniciar el producto. Administrar por vía oral. Puede ser tomado directamente o mezclado con alimentos. Al momento de verter la gota, el frasco debe estar completamente vertical.

Producto De 2.000 UI/gota

Dosis: Una gota contiene 2.000 UI

	Pediatria			Adultos	
	Niños (0 – 2 años)	Niños (2 – 11 años)	Adolescentes (12 – 18 años)	Adultos y ancianos	Embarazo / lactancia
Tratamiento (hasta por 12 semanas)	400 a 1.000 UI/día	400 a 2.000 UI/día	400 a 4.000 UI/día	800 a 4.000 UI/día	400 a 4.000 UI/día
Prevención / mantenimiento a largo plazo	200 a 1.000 UI/día	400 a 1.000 UI/día	400 a 1.600 UI/día	800 a 1.600 UI/día	400 UI/día (hasta 2.000) UI/día
Coadyuvante en osteoporosis	-	-	-	800 UI/día	-

Recomendaciones de uso: emplee solamente el gotero que viene con el producto. No use el gotero de otro producto, podría causar sobredosis. Si el bebé está siendo alimentado total o parcialmente con alguna fórmula láctea, verifique con el pediatra o profesional de salud antes de iniciar el producto. Administrar por vía oral. Puede ser tomado directamente o mezclado con alimentos. Al momento de verter la gota, el frasco debe estar completamente vertical.

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.

3.1.5.4 LENZETTO

Expediente : 20118862
Radicado : 2016162876
Fecha : 16/11/2016
Interesado : Gedeon Richter Colombia S.A.S.

Composición: Cada pulverización contiene 1,53 mg de Estradiol (Equivalente a 1,58 mg de Estradiol Hemihidrato)

Forma farmacéutica: Solución tópica

Indicaciones: Terapia Hormonal Sustitutiva (THS) para los síntomas de la deficiencia de estrógenos en mujeres posmenopáusicas (en mujeres cuando han transcurrido al menos 6 meses desde su última menstruación o menopausia quirúrgica, con o sin útero).

La experiencia en el tratamiento de mujeres mayores de 65 años es limitada

Contraindicaciones: Cáncer de mama conocido, pasado o sospecha del mismo

- Tumores malignos dependientes de estrógenos conocidos o sospechosos (p.ej. cáncer endometrial)
- Sangrado genital no diagnosticado
- Hiperplasia endometrial no tratada
- Tromboembolismo venoso previo o actual (trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar)

- Enfermedad trombofílica conocida (p.ej. deficiencia de proteína C, proteína S o antitrombina,)
- Enfermedad tromboembólica arterial activa o reciente (p.ej. angina, infarto de miocardio)
- Enfermedad hepática aguda, o antecedentes de enfermedad hepática siempre que las pruebas de función hepática no hayan vuelto a la normalidad
- Porfiria
- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias: Para el tratamiento de los síntomas postmenopáusicos, la THS solo debe iniciarse para los síntomas que afectan negativamente a la calidad de vida. En todos los casos, se debe realizar una valoración cuidadosa de los riesgos y beneficios al menos anualmente y solamente debe mantenerse la THS siempre que los beneficios superen los riesgos.

La evidencia con respecto a los riesgos asociados con la THS en el tratamiento de la menopausia prematura es limitada. Debido al bajo nivel de riesgo absoluto en las mujeres jóvenes, sin embargo, el balance de beneficios y riesgos para estas mujeres puede ser más favorable que en mujeres más mayores.

Examen médico y seguimiento:

Antes de comenzar o reinstaurar la THS, se debe realizar un historial médico completo personal y familiar. La exploración física (incluyendo pelvis y mamas) debe guiarse por esto y por las contraindicaciones y advertencias de uso. Durante el tratamiento, se recomiendan controles periódicos de una frecuencia y naturaleza adaptadas a cada mujer. Se debe advertir a las mujeres que deben notificar a su médico o enfermero cambios en sus mamas. Las exploraciones, incluyendo herramientas de imágenes apropiadas p.ej. mamografía, se deben llevar a cabo de acuerdo con las prácticas de exploración actualmente aceptadas, adaptándolas a las necesidades clínicas individuales.

Situaciones que necesitan supervisión

Si alguna de las siguientes condiciones está presente, han tenido lugar anteriormente, y/o se han agravado durante el embarazo o tratamiento hormonal previo, se debe supervisar estrechamente a la paciente. Debe tenerse en cuenta que estas condiciones pueden recurrir o agravarse durante el tratamiento con Lenzetto, en particular:

- Leiomiona (fibroides uterinos) o endometriosis
- Factores de riesgo de enfermedad tromboembólica.

Factores de riesgo de tumores dependientes de estrógenos p.ej. cáncer de mama hereditario de primer grado

- Hipertensión
- Trastornos hepáticos (p.ej. adenoma hepático)

- Diabetes mellitus con o sin afectación vascular
- Colelitiasis
- Migraña o dolor de cabeza (intenso)
- Lupus eritematoso sistémico
- Antecedentes de hiperplasia endometrial
- Epilepsia
- Asma
- Otosclerosis

Razones para la retirada inmediata del tratamiento

Se debe interrumpir el tratamiento en caso de que se descubra una contraindicación y también en las siguientes situaciones:

- Ictericia o deterioro de la función hepática
- Aumento significativo de la presión sanguínea
- Aparición de nuevo de dolor de cabeza de tipo migrañoso
- Embarazo

Hiperplasia endometrial y carcinoma

En mujeres con un útero intacto se aumenta el riesgo de hiperplasia endometrial y carcinoma cuando se administran estrógenos solos durante periodos prolongados. El incremento del riesgo de cáncer endometrial reportado entre usuarias de estrógeno solo, varía de 2 a 12 veces mayor en comparación con las no usuarias, dependiendo de la duración del tratamiento y de la dosis del estrógeno. Tras la suspensión del tratamiento, el riesgo puede mantenerse elevado durante al menos 10 años.

La adición de un progestágeno cíclicamente durante al menos 12 días por mes/ciclo de 28 días o la terapia continua de estrógeno-progestágeno combinados en mujeres no hysterectomizadas reduce el riesgo asociado a la THS solamente con estrógeno.

Para Lenzetto, no se ha estudiado la seguridad endometrial de añadir progestágeno.

Puede aparecer sangrado intermenstrual y manchado durante los primeros meses de tratamiento. Si el sangrado intermenstrual y el manchado aparecen después de un tiempo en tratamiento, o continúa después de que se haya suspendido el tratamiento, se deben investigar las razones, lo cual puede incluir biopsia endometrial para descartar cáncer endometrial.

La estimulación estrogénica sin oposición puede dar lugar a transformación premaligna o maligna en el foco residual de endometriosis. Por ello, la adición de progestágeno a la terapia de sustitución estrogénica debe ser considerada en mujeres que han sido sometidas a histerectomía debido a endometriosis, si se sabe que tienen endometriosis residual.

Cáncer de mama

La evidencia global sugiere un mayor riesgo de cáncer de mama en mujeres que toman la combinación de estrógeno-progestágeno y posiblemente también en THS solamente con estrógeno, esto depende de la duración de la THS.

Terapia con estrógeno-progestágeno combinado

- El ensayo aleatorizado controlado con placebo (estudio Women's Health Initiative (WHI)), y los estudios epidemiológicos son consistentes en el hallazgo de un mayor riesgo de cáncer de mama en mujeres que toman THS combinada de estrógeno progestágeno que se hace evidente después de alrededor de 3 años.

Terapia solamente con estrógeno

- El ensayo WHI no encontró ningún aumento del riesgo de cáncer de mama en mujeres histerectomizadas que utilizan THS solamente con estrógeno. Estudios observacionales han notificado principalmente un pequeño aumento del riesgo de tener cáncer de mama diagnosticado que es sustancialmente menor que el encontrado en usuarias de estrógeno combinado con progestágeno.

El exceso de riesgo se vuelve aparente en los primeros años de uso pero vuelve a los valores basales en pocos años (como máximo cinco) después de suspender el tratamiento.

La THS, especialmente el tratamiento combinado con estrógeno-progestágeno, aumenta la densidad de las imágenes mamográficas lo cual puede afectar negativamente a la detección radiológica de cáncer de mama.

Cáncer de ovario

El cáncer de ovario es mucho más raro que el cáncer de mama. El uso a largo plazo (al menos 5-10 años de medicamentos de THS solamente con estrógeno se ha asociado con un riesgo ligeramente mayor de cáncer de ovario.

Algunos estudios incluyendo el ensayo WHI sugieren que el uso a largo plazo de THS combinada puede conferir un riesgo similar, o ligeramente menor.

Tromboembolismo venoso

- La THS está asociada con un riesgo de 1,3-3 veces superior de desarrollar tromboembolismo venoso (TEV), es decir, trombosis venosa profunda o embolismo pulmonar. La ocurrencia de este tipo de eventos es más probable en el primer año de THS que más tarde.

- Las pacientes con TEV previo o estados trombofílicos conocidos tienen un mayor riesgo de TEV y la THS puede aumentar este riesgo. La THS está por ello contraindicada en estas

Pacientes.

- Los factores de riesgo de TEV generalmente reconocidos incluyen uso de estrógenos, edad avanzada, cirugía mayor, inmovilización prolongada, obesidad ($IMC > 30 \text{ kg/m}^2$), Embarazo/periodo postparto, lupus eritematoso sistémico (LES) y cáncer. No hay consenso sobre el posible papel de las venas varicosas en el TEV.
- Al igual que en todos los pacientes postoperados, es necesario considerar medidas profilácticas para prevenir el TEV tras una cirugía. Si se necesita inmovilización prolongada tras una cirugía programable, se recomienda suspender temporalmente la THS de 4 a 6 semanas antes de la misma. No se debe comenzar de nuevo el tratamiento hasta que la mujer esté completamente movilizada.
- En mujeres sin antecedentes personales de TEV pero con un familiar de primer grado con antecedentes de trombosis a edad temprana, puede ofrecérsele realización de cribado para la detección, después de un cuidadoso asesoramiento en relación a sus limitaciones del cribado (solo una proporción de defectos trombofílicos son identificados mediante cribado).
- Las mujeres ya con tratamiento anticoagulante crónico requieren considerar cuidadosamente los beneficios-riesgos de la THS.
- Si se desarrolla TEV después de haber comenzado el tratamiento, se debe suspender el tratamiento. Se debe informar a las pacientes de que se pongan en contacto con su médico inmediatamente cuando sospechen de un posible síntoma tromboembólico (p.ej. hinchazón dolorosa de una pierna, dolor repentino en el pecho, disnea).

Si se identifica un defecto trombofílico relacionado con trombosis en miembros de la familia o si el defecto es "grave" (p.ej. deficiencias de antitrombina, proteína S o proteína C o una combinación de defectos) no se debe utilizar Lenzetto.

Enfermedad de las arterias coronarias (EAC)

No hay evidencia a partir de ensayos aleatorizados controlados de la protección contra el infarto de miocardio en mujeres con o sin EAC existente que reciben estrógenos-progestágenos combinados o THS solamente con estrógeno.

Terapia con estrógeno-progestágeno combinado

El riesgo relativo de EAC durante el uso de THS con estrógeno-progestágeno combinado está ligeramente aumentado. Ya que el riesgo absoluto basal de EAC es fuertemente dependiente de la edad, el número de casos extra de EAC debido al uso de estrógeno y progestágeno es muy bajo en mujeres sanas cercanas a la menopausia, pero aumentará a una edad más avanzada.

Solamente con estrógeno

Datos aleatorizados controlados no encontraron un mayor riesgo de EAC en mujeres histerectomizadas que utilizan terapia solamente con estrógeno.

Accidente cerebrovascular isquémico

La terapia estrógeno-progestágeno combinado y la de estrógeno solo se asocian con un aumento del riesgo de accidente cerebrovascular isquémico de hasta 1,5 veces. El riesgo relativo no cambia con la edad o tiempo desde la menopausia. Sin embargo, ya que el riesgo basal de accidente cerebrovascular es fuertemente dependiente de la edad, el riesgo total de accidente cerebrovascular en mujeres que utilizan THS aumentará con la edad.

Anomalías visuales

Se ha notificado trombosis vascular de la retina en mujeres que reciben estrógenos. Suspenda la medicación a la espera de una exploración si hay pérdida de visión repentina parcial o total, o un comienzo repentino de proptosis, diplopia, o migraña. Si la exploración revela un papiledema o lesiones vasculares de la retina, se debe suspender permanentemente los estrógenos.

Otras condiciones

Los estrógenos pueden causar retención de fluidos, y por ello se debe observar cuidadosamente a los pacientes con disfunción cardíaca o renal.

Las mujeres con hipertrigliceridemia previa deben ser seguidas de cerca durante la sustitución de estrógenos o terapia hormonal sustitutiva, ya que se han notificado casos raros de aumentos importantes de triglicéridos plasmáticos que conducen a pancreatitis cuando se inicia terapia con estrógenos, en estas condiciones.

Los estrógenos aumentan la globulina fijadora de tiroxina (GFT) lo que conduce a un aumento de la hormona tiroidea circulante total, medida por el yodo unido a proteínas (YUP), los niveles de T4 (por columna o por radio-inmunoensayo) o los niveles de T3 (por radio-inmunoensayo). La absorción de resina T3 está disminuida, lo que refleja el aumento de GFT. Las concentraciones de T4 libre y T3

libre permanecen inalteradas. Otras proteínas de unión pueden verse elevadas en el suero, p.ej. globulina fijadora de corticoides (GFC), globulina fijadora de hormonas sexuales (GFHS) lo que conduce a un aumento de los corticoides y esteroides sexuales circulantes, respectivamente. Las concentraciones de hormona libre o biológicamente activa no se modifican. Se pueden elevar otras proteínas plasmáticas (sustrato angiotensinógeno/renina, alfa-I-antitripsina, ceruloplasmina).

El uso de THS no mejora la función cognitiva. Existe alguna evidencia de un riesgo aumentado de demencia probable en mujeres que empiezan a utilizar THS combinada continua o solamente con estrógeno después de la edad de 65 años.

Los productos a base de alcohol son inflamables
Evite el fuego, llamas o fumar hasta que la pulverización se haya secado.

Aplicación de protector solar

Cuando se aplica protector solar alrededor de una hora después de Lenzetto, la absorción de estradiol puede verse disminuida en un 10%. Cuando se aplica protector solar alrededor de una hora antes de Lenzetto, no se observó ningún efecto sobre la absorción.

Temperatura elevada de la piel

Se han estudiados los efectos del aumento de la temperatura ambiente y se observó una diferencia del 10% aproximadamente en la absorción de Lenzetto. No se espera que este efecto sea clínicamente relevante para la administración diaria de Lenzetto. Sin embargo, Lenzetto debe utilizarse con precaución en condiciones de temperaturas extremas, tales como tomar el sol o sauna.

Población pediátrica

En informes postcomercialización se ha notificado desarrollo de las mamas y masas mamarias en mujeres pre-puberales, pubertad precoz, ginecomastia y masas mamarias en varones pre-puberales tras la exposición secundaria involuntaria a Lenzetto. En la mayoría de los casos, la situación se resuelve con la eliminación de la exposición a Lenzetto.

Se debe comunicar al médico la posibilidad de exposición secundaria involuntaria a Lenzetto. El médico debe identificar la causa del desarrollo sexual anormal en el niño. Si se determina que el desarrollo inesperado o cambios de las mamas son el resultado de la exposición involuntaria a Lenzetto, el médico debe dar consejo a la mujer sobre el uso apropiado y manejo de Lenzetto, cuando haya niños alrededor. La mujer debe cubrirse la zona de aplicación de Lenzetto con ropa si otra persona (especialmente niños) puede entrar en contacto con el lugar de aplicación. Si no se cumplen las condiciones para un uso seguro se debe considerar suspender Lenzetto.

Reacciones adversas: En un ensayo de 12 semanas, aleatorizado y controlado con placebo de Lenzetto en 454 mujeres, 80-90% de mujeres fueron aleatorizadas a recibir principio activo durante al menos 70 días de terapia y 75-85% aleatorizadas a recibir placebo durante al menos 70 días de terapia. Los efectos adversos más frecuentes fueron sensibilidad mamaria y dolor que fue notificado por 26 pacientes (5,7%) y dolor de cabeza que fue notificado por 11 pacientes (2,4%) que recibían Lenzetto.

Metrorragia y náuseas, también conocidos efectos adversos asociados a la terapia con estrógenos, fueron notificados por 8 (1,8%) y 5 (1,1%) pacientes, respectivamente. La incidencia de estos efectos adversos no demostró una relación dosis-respuesta clara. Los efectos adversos notificados a lo largo del ensayo con una frecuencia inferior al 10% se muestran en la Tabla 1.

Los efectos adversos se listan mediante la clasificación de órganos y frecuencias de acuerdo con MedDRA: frecuentes ($>1/100$ a $<1/10$), poco frecuentes ($>1/1.000$ a $<1/100$), raras ($>1/10.000$ a $<1/1.000$).

Tabla 1: Efectos adversos notificados

Clasificación de órganos y sistemas (MedDRA 18.0)	Frecuentes ($>1/100$ a $<1/10$)	Poco frecuentes ($>1/1.000$ a $<1/100$)	Raras ($>1/10.000$ a $<1/1.000$)
Trastornos del sistema inmune		Reacción de hipersensibilidad	
Trastornos psiquiátricos		Estado de ánimo deprimido, Insomnio	Ansiedad, Libido disminuida, Libido aumentada
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Mareo, Vértigo	Migraña
Trastornos oculares		Alteraciones visuales	Intolerancia a las lentes de contacto
Trastornos cardíacos		Palpitaciones	
Trastornos vasculares		Hipertensión	
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal, Náuseas	Diarrea, Dispepsia	Flatulencia, Vómitos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción, Prurito	Eritema nudoso, Urticaria, Imitación de la piel, Edema	Hirsutismo, Acné
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Mialgia	Calambres musculares

Clasificación de órganos y sistemas (MedDRA 18.0)	Frecuentes (>1/100 a <1/10)	Poco frecuentes (>1/1.000 a <1/100)	Raras (>1/10.000 a <1/1.000)
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Sangrado uterino/vaginal incluyendo manchado, Metrorragia	Dolor de mama, Sensibilidad mamaria, Cambio de color de la mama, Secreción mamaria, Polipo cervical, Hiperplasia endometrial, Quiste ovárico, Vaginitis	Dismenorrea, Hemorragia vaginal, Síndrome tipo premenstrual, Aumento de tamaño de la mama
Exploraciones complementarias	Aumento de peso, Disminución de peso	Aumento de la gamma - glutamiltransferasa, Aumento del colesterol sanguíneo	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Dolor axilar	Fatiga

Adicionalmente se ha notificado el siguiente efecto adverso de la vigilancia post comercialización:

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

- Alopecia
- Cloasma
- Cambio de color de la piel

Riesgo de cáncer de mama

- Se ha notificado un aumento de hasta 2 veces del riesgo de tener cáncer de mama diagnosticado en mujeres que toman tratamiento combinado de estrógeno-progestágeno durante más de 5 años.
- Cualquier aumento del riesgo en usuarias de tratamiento solamente con estrógeno es sustancialmente menor que el observado en usuarias del tratamiento combinado de estrógeno progestágeno.
- El nivel de riesgo depende de la duración del uso.
- Se presentan los resultados del mayor ensayo aleatorizado controlado con placebo (estudio WHI) y el mayor estudio epidemiológico (MWS).

Estudio Million Women - Riesgo adicional estimado de cáncer de mama después de 5 años de Uso

Rango de edad (años)	Casos adicionales por cada 1000 usuarias de THS durante un periodo de 5 años ^{a1}	Razón de riesgo y 95% IC ^{a2}	Casos adicionales por cada 1000 usuarias de THS durante 5 años (95% IC)
THS solamente estrógeno			
50-65	9-12	1,2	1-2 (0-3)
estrógeno-progestágeno combinado			
50-65	9-12	1,7	6 (5-7)

^{a1} Tomado de las tasas de incidencia basal en países desarrollados

^{a2} Razón de riesgo total. La razón de riesgo no es constante pero aumentará con el aumento de la

duración de uso.

Nota: Dado que la incidencia basal de cáncer de mama difiere según el país de la UE, el número de casos adicionales de cáncer de mama también cambiará proporcionalmente.

Estudios US WHI - Riesgo adicional de cancer de mama después de 5 años de uso

Rango de edad (años)	Incidenia por cada 1000 mujeres en el brazo de placebo durante 5 años	Razón de riesgo y 95% IC	Casos adicionales por cada 1000 usuarias de THS durante 5 años (95% IC)
EEC solamente estrógeno			
50-79	21	0,8 (0,7-1,0)	-4 (-6-0) ^{a2}
EEC+MPA estrógeno y progestágeno^{a1}			
50-79	14	1,2 (1,0-1,5)	+4 (0-9)

^{a1} Estudio WHI en mujeres sin útero, que no mostraron un aumento del riesgo de cáncer de mama.

^{a2} Cuando el análisis se restringió a las mujeres que no habían usado THS antes del estudio no hubo aumento del riesgo aparente durante los primeros 5 años de tratamiento: después de 5 años el riesgo era mayor que en las no usuarias.

Riesgo de cáncer endometrial

Mujeres postmenopáusicas con útero

El riesgo de cáncer endometrial es de aproximadamente 5 de cada 1.000 mujeres con útero que no usan THS.

En mujeres con útero, no está recomendado el uso de THS solamente estrógeno ya que esto aumenta el riesgo de cáncer endometrial.

Dependiendo de la duración del uso de estrógenos solos y de la dosis del estrógeno, el aumento del riesgo de cáncer endometrial en estudios epidemiológicos varió de entre 5 y 55 casos adicionales diagnosticados en cada 1.000 mujeres entre las edades de 50 y 65.

Añadir un progestágeno a la terapia solamente estrógeno durante al menos 12 días por ciclo puede evitar este aumento del riesgo. En el estudio Million Women el uso de THS combinada durante 5 años (secuencial o continua) no aumentó el riesgo de cáncer endometrial (RR de 1,0 (0,8-1,2)).

Cáncer de ovario

El uso a largo plazo de THS solamente con estrógeno o de estrógeno-progestágeno combinado se ha asociado con un ligero aumento del riesgo de cáncer ovárico. En el estudio Million Women la THS durante 5 años dió lugar a un 1 caso adicional por cada 2.500 usuarias.

Riesgo de tromboembolismo venoso

La THS está asociada con un riesgo relativo de desarrollar tromboembolismo venoso (TEV) 1,3-3 veces mayor, es decir, trombosis venosa profunda o embolismo pulmonar. La ocurrencia de un evento de este tipo es más probable durante el primer año de uso de TH. Se presentan los resultados del estudio WHI:

Estudio WHI - Riesgo adicional de TEV durante 5 años de uso

Rango de edad (años)	Incidencia por cada 1.000 mujeres en el brazo de placebo durante 5 años	Razón de riesgo y 95% IC	Casos adicionales por cada 1.000 usuarias de THS
Estrógeno oral solo³			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3-10)
Estrógeno-progestágeno oral combinado			
50-59	4	2,3 (1,2-4,3)	5 (1-13)

³Estudio en mujeres sin útero

Riesgo de enfermedad de las arterias coronarias

- El riesgo de enfermedad de las arterias coronarias está ligeramente aumentado en usuarias mayores de 60 años de THS combinada con estrógenos-progestágenos.

Riesgo de accidente cerebrovascular isquémico

- El uso de terapia solamente estrógeno y de estrógeno-progestágeno combinado está asociado con un aumento de hasta 1,5 veces del riesgo relativo de accidente cerebrovascular isquémico.

No está aumentado el riesgo de accidente cerebrovascular hemorrágico durante el uso de THS.

- El riesgo relativo no es dependiente de la edad o la duración del uso, pero ya que el riesgo basal es fuertemente dependiente de la edad, el riesgo global de accidente cerebrovascular en mujeres que usan THS aumentará con la edad.

Estudios combinados WHI- Riesgo adicional de accidente cerebrovascular isquémico⁴ durante 5 años de uso.

Rango de edad (años)	Incidencia por cada 1000 mujeres en el brazo de placebo durante 5 años	Razón de riesgo y 95% IC	Casos adicionales por cada 1000 usuarias de THS durante 5 años
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)

⁴No se hizo diferenciación entre accidente cerebrovascular isquémico y hemorrágico

También se han notificado las siguientes reacciones adversas con la terapia de estrógeno y/o progestágeno: angioedema, reacciones anafilactoideas/anafilácticas, intolerancia a la glucosa, depresión mental, alteración del estado de ánimo, irritabilidad, exacerbación de la corea, exacerbación de la epilepsia, demencia, exacerbación del asma, ictericia colestática, aumento de la incidencia de enfermedad de la vesícula biliar, pancreatitis, aumento de tamaño de hemangiomas hepáticos, cloasma o melasma, que puede persistir cuando el tratamiento se suspende; eritema multiforme, erupción hemorrágica, alopecia, artralgias, galactorrea, cambio fibroquístico de mama, aumento del tamaño del leiomioma uterino, cambio en la cantidad de la secreción cervical, cambios en el ectropion cervical, candidiasis vaginal, hipocalcemia (condición preexistente).

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: El metabolismo de los estrógenos puede verse incrementado con el uso concomitante de sustancias conocidas que inducen enzimas metabolizantes de medicamentos, específicamente enzimas citocromo P450, tales como anticonvulsivantes (p.ej. fenobarbital, fenitoína, carbamazepina) y anti-infecciosos (p.ej. rimfampicina, nevirapina, efavirenz).

Ritonavir y nelfinavir, aunque son conocidos como inhibidores fuertes, en contraste muestran propiedades inductoras cuando se utilizan de manera concomitante con hormonas esteroideas. Los preparados herbales (tradicionales) que contienen Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) pueden inducir el metabolismo de estrógenos (y progestágenos).

En la administración transdérmica, se evita el efecto de primer paso del hígado, y por ello, la THS con estrógenos (y progestágenos) aplicada transdérmicamente puede verse menos afectada por inductores de enzimas que las hormonas orales.

Clínicamente, el aumento del metabolismo de estrógenos y progestágenos puede llevar a un efecto disminuido y cambios en el perfil de sangrado uterino.

No se han llevado a cabo estudios de interacción para Lenzetto.

Vía de administración: Vía Transdérmica

Forma de administración

Se debe mantener el envase en posición vertical para la pulverización. Antes de utilizar por primera vez un nuevo aplicador, se debe preparar la bomba pulverizando tres veces dentro de la tapa.

La dosis diaria es una pulverización aplicada a áreas de 20 cm² adyacentes que no se solapen (una al lado de la otra) de la cara interior del brazo entre el codo y la muñeca, que se ha de dejar secar durante aproximadamente 2 minutos. El lugar de aplicación no se debe lavar durante 60 minutos. No permita que otra persona toque el lugar de aplicación durante 60 minutos desde la aplicación. Las mujeres deben cubrirse la zona de aplicación con ropa si otra persona puede entrar en contacto con el área de la piel después de que la pulverización se seque.

No permita que los niños entren en contacto con la zona del brazo donde se ha pulverizado Lenzetto.

Si un niño entra en contacto con la parte del brazo donde se ha pulverizado Lenzetto, lave la piel del niño con jabón y agua lo antes posible.

No permita que las mascotas laman o toquen el brazo donde se ha pulverizado Lenzetto. Las mascotas pequeñas pueden ser especialmente sensibles al estrógeno de Lenzetto. Contacte con el veterinario si su mascota presenta un aumento mamario o del pezón y/o hinchazón vulvar, o cualquier otro signo de enfermedad.

Los estudios sugieren que la absorción de estradiol es comparable cuando se aplica Lenzetto a la piel del muslo pero menor tras la aplicación a la piel del abdomen. Para las pacientes que tienen dificultades para aplicar la dosis prescrita en áreas distintas que no se solapen del mismo antebrazo, Lenzetto también puede ser aplicado a lugares del brazo alternativo, o a lugares de la parte interna del muslo.

Temperatura elevada de la piel

Se han estudiados los efectos del aumento de la temperatura ambiente y Lenzetto y no se han observado diferencias clínicamente relevantes en el grado de absorción de Lenzetto. Sin embargo, Lenzetto debe utilizarse con precaución en condiciones de temperaturas extremas, tales como tomar el sol o sauna.

Aplicación de protector solar

Cuando se aplica protector solar alrededor de una hora después de Lenzetto, la absorción de estradiol puede disminuirse en un 10%. Si las mujeres usan protector solar 1 hora después del uso de Lenzetto, se puede reducir la cantidad de Lenzetto absorbida por su piel.

Mujeres con sobrepeso y obesas

Hay algunos datos limitados de que la velocidad y grado de absorción de Lenzetto pueden reducirse en mujeres con sobrepeso y obesas. Durante el tratamiento, puede requerirse

un ajuste de la dosis de Lenzetto. La modificación de la dosis debe discutirse con el médico.

No hay indicación relevante para el uso de Lenzetto en niños.

Dosificación y Grupo Etario: Posología

Lenzetto se administra una vez al día como tratamiento secuencial continuado. Como dosis inicial se administra una pulverización una vez al día en la piel seca y sana del antebrazo. En base a la respuesta clínica la dosis puede aumentarse a dos pulverizaciones diarias en el antebrazo. El aumento de la dosis debe basarse en el grado de los síntomas de la menopausia de la mujer y debe hacerse sólo después de al menos 4 semanas de tratamiento continuado con Lenzetto. La dosis máxima diaria es de 3 pulverizaciones diarias (4,59 mg / día) en el antebrazo. El aumento de la dosis se debe discutir con el médico.

Para el inicio y continuación del tratamiento de los síntomas postmenopausia, se debe utilizar la menor dosis efectiva durante el menor tiempo posible.

Cuando el grado de los síntomas de la menopausia de la mujer no se reduce después de un aumento de la dosis, la paciente debe volver a la dosis anterior.

Las pacientes deben ser revaluadas periódicamente según resulte apropiado clínicamente (p.ej. intervalos de 3 meses a 6 meses) para determinar si aún es necesario el tratamiento.

Cuando se prescriben estrógenos a una mujer postmenopáusica con útero, se debe iniciar también el tratamiento con un progestágeno aprobado para ser adicionado al tratamiento con estrógenos, para reducir el riesgo de cáncer endometrial. Solamente deben administrarse progestágenos autorizados para el uso adicional al tratamiento con estrógenos.

En mujeres con útero

En mujeres con el útero intacto, se debe combinar el producto con un progestágeno aprobado para su adición al tratamiento con estrógenos en un esquema de dosificación secuencial continuado: el estrógeno se dosifica de forma continua. El progestágeno se añade durante al menos de 12 a 14 días de cada ciclo de 28 días, de forma secuencial. Se debe dar consejo sobre como iniciar el tratamiento a las pacientes que no han recibido tratamiento previamente.

En el periodo en el cual se combina el estrógeno con el progestágeno, puede tener lugar un sangrado por privación. Se debe comenzar un nuevo ciclo de tratamiento de 28 días sin descanso.

En mujeres sin útero

A menos que haya un diagnóstico previo de endometriosis, no se recomienda añadir progestágeno a mujeres sin útero.

Si se olvida una dosis, la paciente debe omitir la dosis olvidada y aplicar la siguiente dosis a la hora habitual. Olvidar una dosis puede aumentar la probabilidad de sangrado intermenstrual y manchado.

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 forma farmacéutica y nueva concentración para el producto de la referencia.

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

Composición: Cada pulverización contiene 1,53 mg de estradiol (equivalente a 1,58 mg de estradiol hemihidrato)

Forma farmacéutica: Solución tópica

Indicaciones: Terapia Hormonal Sustitutiva (THS) para los síntomas de la deficiencia de estrógenos en mujeres posmenopáusicas (en mujeres cuando han transcurrido al menos 6 meses desde su última menstruación o menopausia quirúrgica, con o sin útero).

La experiencia en el tratamiento de mujeres mayores de 65 años es limitada

Contraindicaciones: Cáncer de mama conocido, pasado o sospecha del mismo

- Tumores malignos dependientes de estrógenos conocidos o sospechosos (p.ej. cáncer endometrial)
- Sangrado genital no diagnosticado
- Hiperplasia endometrial no tratada
- Tromboembolismo venoso previo o actual (trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar)
- Enfermedad trombofílica conocida (p.ej. deficiencia de proteína C, proteína S o antitrombina,)
- Enfermedad tromboembólica arterial activa o reciente (p.ej. angina, infarto de miocardio)
- Enfermedad hepática aguda, o antecedentes de enfermedad hepática siempre que las pruebas de función hepática no hayan vuelto a la normalidad
- Porfiria

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias: Para el tratamiento de los síntomas postmenopáusicos, la THS solo debe iniciarse para los síntomas que afectan negativamente a la calidad de vida. En todos los casos, se debe realizar una valoración cuidadosa de los riesgos y beneficios al menos anualmente y solamente debe mantenerse la THS siempre que los beneficios superen los riesgos.

La evidencia con respecto a los riesgos asociados con la THS en el tratamiento de la menopausia prematura es limitada. Debido al bajo nivel de riesgo absoluto en las mujeres jóvenes, sin embargo, el balance de beneficios y riesgos para estas mujeres puede ser más favorable que en mujeres más mayores.

Examen médico y seguimiento:

Antes de comenzar o reinstaurar la THS, se debe realizar un historial médico completo personal y familiar. La exploración física (incluyendo pelvis y mamas) debe guiarse por esto y por las contraindicaciones y advertencias de uso. Durante el tratamiento, se recomiendan controles periódicos de una frecuencia y naturaleza adaptadas a cada mujer. Se debe advertir a las mujeres que deben notificar a su médico o enfermero cambios en sus mamas. Las exploraciones, incluyendo herramientas de imágenes apropiadas p.ej. mamografía, se deben llevar a cabo de acuerdo con las prácticas de exploración actualmente aceptadas, adaptándolas a las necesidades clínicas individuales.

Situaciones que necesitan supervisión

Si alguna de las siguientes condiciones está presente, han tenido lugar anteriormente, y/o se han agravado durante el embarazo o tratamiento hormonal previo, se debe supervisar estrechamente a la paciente. Debe tenerse en cuenta que estas condiciones pueden recurrir o agravarse durante el tratamiento con Lenzetto, en particular:

- Leiomioma (fibroides uterinos) o endometriosis
- Factores de riesgo de enfermedad tromboembólica.

Factores de riesgo de tumores dependientes de estrógenos p.ej. cáncer de mama hereditario de primer grado

- Hipertensión
- Trastornos hepáticos (p.ej. adenoma hepático)
- Diabetes mellitus con o sin afectación vascular
- Colelitiasis
- Migraña o dolor de cabeza (intenso)
- Lupus eritematoso sistémico
- Antecedentes de hiperplasia endometrial
- Epilepsia

- Asma
- Otosclerosis

Razones para la retirada inmediata del tratamiento

Se debe interrumpir el tratamiento en caso de que se descubra una contraindicación y también en las siguientes situaciones:

- Ictericia o deterioro de la función hepática
- Aumento significativo de la presión sanguínea
- Aparición de nuevo de dolor de cabeza de tipo migrañoso
- Embarazo

Hiperplasia endometrial y carcinoma

En mujeres con un útero intacto se aumenta el riesgo de hiperplasia endometrial y carcinoma cuando se administran estrógenos solos durante periodos prolongados. El incremento del riesgo de cáncer endometrial reportado entre usuarias de estrógeno solo, varía de 2 a 12 veces mayor en comparación con las no usuarias, dependiendo de la duración del tratamiento y de la dosis del estrógeno. Tras la suspensión del tratamiento, el riesgo puede mantenerse elevado durante al menos 10 años.

La adición de un progestágeno cíclicamente durante al menos 12 días por mes/ciclo de 28 días o la terapia continua de estrógeno-progestágeno combinados en mujeres no hysterectomizadas reduce el riesgo asociado a la THS solamente con estrógeno.

Para Lenzetto, no se ha estudiado la seguridad endometrial de añadir progestágeno.

Puede aparecer sangrado intermenstrual y manchado durante los primeros meses de tratamiento. Si el sangrado intermenstrual y el manchado aparecen después de un tiempo en tratamiento, o continúa después de que se haya suspendido el tratamiento, se deben investigar las razones, lo cual puede incluir biopsia endometrial para descartar cáncer endometrial.

La estimulación estrogénica sin oposición puede dar lugar a transformación premaligna o maligna en el foco residual de endometriosis. Por ello, la adición de progestágeno a la terapia de sustitución estrogénica debe ser considerada en mujeres que han sido sometidas a hysterectomía debido a endometriosis, si se sabe que tienen endometriosis residual.

Cáncer de mama

La evidencia global sugiere un mayor riesgo de cáncer de mama en mujeres que toman la combinación de estrógeno-progestágeno y posiblemente también en THS solamente con estrógeno, esto depende de la duración de la THS.

Terapia con estrógeno-progestágeno combinado

- El ensayo aleatorizado controlado con placebo (estudio Women's Health Initiative (WHI)), y los estudios epidemiológicos son consistentes en el hallazgo de un mayor riesgo de cáncer de mama en mujeres que toman THS combinada de estrógeno progestágeno que se hace evidente después de alrededor de 3 años.

Terapia solamente con estrógeno

- El ensayo WHI no encontró ningún aumento del riesgo de cáncer de mama en mujeres histerectomizadas que utilizan THS solamente con estrógeno. Estudios observacionales han notificado principalmente un pequeño aumento del riesgo de tener cáncer de mama diagnosticado que es sustancialmente menor que el encontrado en usuarias de estrógeno combinado con progestágeno.

El exceso de riesgo se vuelve aparente en los primeros años de uso pero vuelve a los valores basales en pocos años (como máximo cinco) después de suspender el tratamiento.

La THS, especialmente el tratamiento combinado con estrógeno-progestágeno, aumenta la densidad de las imágenes mamográficas lo cual puede afectar negativamente a la detección radiológica de cáncer de mama.

Cáncer de ovario

El cáncer de ovario es mucho más raro que el cáncer de mama. El uso a largo plazo (al menos 5-10 años de medicamentos de THS solamente con estrógeno se ha asociado con un riesgo ligeramente mayor de cáncer de ovario.

Algunos estudios incluyendo el ensayo WHI sugieren que el uso a largo plazo de THS combinada puede conferir un riesgo similar, o ligeramente menor.

Tromboembolismo venoso

- La THS está asociada con un riesgo de 1,3-3 veces superior de desarrollar tromboembolismo venoso (TEV), es decir, trombosis venosa profunda o embolismo pulmonar. La ocurrencia de este tipo de eventos es más probable en el primer año de THS que más tarde.

- Las pacientes con TEV previo o estados trombofílicos conocidos tienen un mayor riesgo de TEV y la THS puede aumentar este riesgo. La THS está por ello contraindicada en estas Pacientes.

- Los factores de riesgo de TEV generalmente reconocidos incluyen uso de estrógenos, edad avanzada, cirugía mayor, inmovilización prolongada, obesidad ($\text{IMC} > 30 \text{ kg/m}^2$), Embarazo/periodo postparto, lupus eritematoso sistémico (LES) y cáncer. No hay consenso sobre el posible papel de las venas varicosas en el TEV.
- Al igual que en todos los pacientes postoperados, es necesario considerar medidas profilácticas para prevenir el TEV tras una cirugía. Si se necesita inmovilización prolongada tras una cirugía programable, se recomienda suspender temporalmente la THS de 4 a 6 semanas antes de la misma. No se debe comenzar de nuevo el tratamiento hasta que la mujer esté completamente movilizada.
- En mujeres sin antecedentes personales de TEV pero con un familiar de primer grado con antecedentes de trombosis a edad temprana, puede ofrecérsele realización de cribado para la detección, después de un cuidadoso asesoramiento en relación a sus limitaciones del cribado (solo una proporción de defectos trombofílicos son identificados mediante cribado).
- Las mujeres ya con tratamiento anticoagulante crónico requieren considerar cuidadosamente los beneficios-riesgos de la THS.
- Si se desarrolla TEV después de haber comenzado el tratamiento, se debe suspender el tratamiento. Se debe informar a las pacientes de que se pongan en contacto con su médico inmediatamente cuando sospechen de un posible síntoma tromboembólico (p.ej. hinchazón dolorosa de una pierna, dolor repentino en el pecho, disnea).

Si se identifica un defecto trombofílico relacionado con trombosis en miembros de la familia o si el defecto es "grave" (p.ej. deficiencias de antitrombina, proteína S o proteína C o una combinación de defectos) no se debe utilizar Lenzetto.

Enfermedad de las arterias coronarias (EAC)

No hay evidencia a partir de ensayos aleatorizados controlados de la protección contra el infarto de miocardio en mujeres con o sin EAC existente que reciben estrógenos-progestágenos combinados o THS solamente con estrógeno.

Terapia con estrógeno-progestágeno combinado

El riesgo relativo de EAC durante el uso de THS con estrógeno-progestágeno combinado está ligeramente aumentado. Ya que el riesgo absoluto basal de EAC es fuertemente dependiente de la edad, el número de casos extra de EAC debido al uso de estrógeno y progestágeno es muy bajo en mujeres sanas cercanas a la menopausia, pero aumentará a una edad más avanzada.

Solamente con estrógeno

Datos aleatorizados controlados no encontraron un mayor riesgo de EAC en mujeres histerectomizadas que utilizan terapia solamente con estrógeno.

Accidente cerebrovascular isquémico

La terapia estrógeno-progestágeno combinado y la de estrógeno solo se asocian con un aumento del riesgo de accidente cerebrovascular isquémico de hasta 1,5 veces. El riesgo relativo no cambia con la edad o tiempo desde la menopausia. Sin embargo, ya que el riesgo basal de accidente cerebrovascular es fuertemente dependiente de la edad, el riesgo total de accidente cerebrovascular en mujeres que utilizan THS aumentará con la edad.

Anomalías visuales

Se ha notificado trombosis vascular de la retina en mujeres que reciben estrógenos. Suspenda la medicación a la espera de una exploración si hay pérdida de visión repentina parcial o total, o un comienzo repentino de proptosis, diplopia, o migraña. Si la exploración revela un papiledema o lesiones vasculares de la retina, se debe suspender permanentemente los estrógenos.

Otras condiciones

Los estrógenos pueden causar retención de fluidos, y por ello se debe observar cuidadosamente a los pacientes con disfunción cardíaca o renal.

Las mujeres con hipertrigliceridemia previa deben ser seguidas de cerca durante la sustitución de estrógenos o terapia hormonal sustitutiva, ya que se han notificado casos raros de aumentos importantes de triglicéridos plasmáticos que conducen a pancreatitis cuando se inicia terapia con estrógenos, en estas condiciones.

Los estrógenos aumentan la globulina fijadora de tiroxina (GFT) lo que conduce a un aumento de la hormona tiroidea circulante total, medida por el yodo unido a proteínas (YUP), los niveles de T4 (por columna o por radio-inmunoensayo) o los niveles de T3 (por radio-inmunoensayo). La absorción de resina T3 está disminuida, lo que refleja el aumento de GFT. Las concentraciones de T4 libre y T3 libre permanecen inalteradas. Otras proteínas de unión pueden verse elevadas en el suero, p.ej. globulina fijadora de corticoides (GFC), globulina fijadora de hormonas sexuales (GFHS) lo que conduce a un aumento de los corticoides y esteroides sexuales circulantes, respectivamente. Las concentraciones de hormona libre o biológicamente activa no se modifican. Se pueden elevar otras proteínas plasmáticas (sustrato angiotensinógeno/renina, alfa-I-antitripsina, ceruloplasmina).

El uso de THS no mejora la función cognitiva. Existe alguna evidencia de un riesgo aumentado de demencia probable en mujeres que empiezan a utilizar THS combinada continua o solamente con estrógeno después de la edad de 65 años.

Los productos a base de alcohol son inflamables
Evite el fuego, llamas o fumar hasta que la pulverización se haya secado.

Aplicación de protector solar

Cuando se aplica protector solar alrededor de una hora después de Lenzetto, la absorción de estradiol puede verse disminuida en un 10%. Cuando se aplica protector solar alrededor de una hora antes de Lenzetto, no se observó ningún efecto sobre la absorción.

Temperatura elevada de la piel

Se han estudiados los efectos del aumento de la temperatura ambiente y se observó una diferencia del 10% aproximadamente en la absorción de Lenzetto. No se espera que este efecto sea clínicamente relevante para la administración diaria de Lenzetto. Sin embargo, Lenzetto debe utilizarse con precaución en condiciones de temperaturas extremas, tales como tomar el sol o sauna.

Población pediátrica

En informes postcomercialización se ha notificado desarrollo de las mamas y masas mamarias en mujeres pre-puberales, pubertad precoz, ginecomastia y masas mamarias en varones pre-puberales tras la exposición secundaria involuntaria a Lenzetto. En la mayoría de los casos, la situación se resuelve con la eliminación de la exposición a Lenzetto.

Se debe comunicar al médico la posibilidad de exposición secundaria involuntaria a Lenzetto. El médico debe identificar la causa del desarrollo sexual anormal en el niño. Si se determina que el desarrollo inesperado o cambios de las mamas son el resultado de la exposición involuntaria a Lenzetto, el médico debe dar consejo a la mujer sobre el uso apropiado y manejo de Lenzetto, cuando haya niños alrededor. La mujer debe cubrirse la zona de aplicación de Lenzetto con ropa si otra persona (especialmente niños) puede entrar en contacto con el lugar de aplicación. Si no se cumplen las condiciones para un uso seguro se debe considerar suspender Lenzetto.

Reacciones adversas: En un ensayo de 12 semanas, aleatorizado y controlado con placebo de Lenzetto en 454 mujeres, 80-90% de mujeres fueron aleatorizadas a recibir principio activo durante al menos 70 días de terapia y 75-85% aleatorizadas a recibir placebo durante al menos 70 días de terapia. Los efectos adversos más frecuentes fueron sensibilidad mamaria y dolor que fue notificado por 26 pacientes (5,7%) y dolor de cabeza que fue notificado por 11 pacientes (2,4%) que recibían Lenzetto.

Metrorragia y náuseas, también conocidos efectos adversos asociados a la terapia con estrógenos, fueron notificados por 8 (1,8%) y 5 (1,1%) pacientes,

respectivamente. La incidencia de estos efectos adversos no demostró una relación dosis-respuesta clara.

Los efectos adversos notificados a lo largo del ensayo con una frecuencia inferior al 10% se muestran en la Tabla 1.

Los efectos adversos se listan mediante la clasificación de órganos y frecuencias de acuerdo con MedDRA: frecuentes ($>1/100$ a $<1/10$), poco frecuentes ($>1/1.000$ a $<1/100$), raras ($>1/10.000$ a $<1/1.000$).

Tabla 1: Efectos adversos notificados

Clasificación de órganos y sistemas (MedDRA 18.0)	Frecuentes ($>1/100$ a $<1/10$)	Poco frecuentes ($>1/1.000$ a $<1/100$)	Raras ($>1/10.000$ a $<1/1.000$)
Trastornos del sistema inmune		Reacción de hipersensibilidad	
Trastornos psiquiátricos		Estado de ánimo deprimido, Insomnio	Ansiedad, Libido disminuida, Libido aumentada
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Mareo, Vértigo	Migraña
Trastornos oculares		Alteraciones visuales	Intolerancia a las lentes de contacto
Trastornos cardiacos		Palpitaciones	
Trastornos vasculares		Hipertensión	
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal, Náuseas	Diarrea, Dispepsia	Flatulencia, Vómitos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción, Prurito	Eritema nudoso, Urticaria, Irritación de la piel, Edema	Hirsutismo, Acné
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Mialgia	Calambres musculares

Clasificación de órganos y sistemas (MedDRA 18.0)	Frecuentes (>1/100 a <1/10)	Poco frecuentes (>1/1.000 a <1/100)	Raras (>1/10.000 a <1/1.000)
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Sangrado uterino/vaginal incluyendo manchado, Metrorragia	Dolor de mama, Sensibilidad mamaria, Cambio de color de la mama, Secreción mamaria, Polipo cervical, Hiperplasia endometrial, Quiste ovárico, Vaginitis	Dismenorrea, Hemorragia vaginal, Síndrome tipo premenstrual, Aumento de tamaño de la mama
Exploraciones complementarias	Aumento de peso, Disminución de peso	Aumento de la gamma - glutamiltransferasa, Aumento del colesterol sanguíneo	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Dolor axilar	Fatiga

Adicionalmente se ha notificado el siguiente efecto adverso de la vigilancia post comercialización:

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

- Alopecia
- Cloasma
- Cambio de color de la piel

Riesgo de cáncer de mama

- Se ha notificado un aumento de hasta 2 veces del riesgo de tener cáncer de mama diagnosticado en mujeres que toman tratamiento combinado de estrógeno-progestágeno durante más de 5 años.
- Cualquier aumento del riesgo en usuarias de tratamiento solamente con estrógeno es sustancialmente menor que el observado en usuarias del tratamiento combinado de estrógeno progestágeno.
- El nivel de riesgo depende de la duración del uso.
- Se presentan los resultados del mayor ensayo aleatorizado controlado con placebo (estudio WHI) y el mayor estudio epidemiológico (MWS).

Estudio Million Women - Riesgo adicional estimado de cáncer de mama después de 5 años de Uso

Rango de edad (años)	Casos adicionales por cada 1000 usuarias de THS durante un periodo de 5 años ^{a1}	Razón de riesgo y 95% IC ^{a2}	Casos adicionales por cada 1000 usuarias de THS durante 5 años (95% IC)
THS solamente estrógeno			
50-65	9-12	1,2	1-2 (0-3)
estrógeno-progestágeno combinado			
50-65	9-12	1,7	6 (5-7)

^{a1} Tomado de las tasas de incidencia basal en países desarrollados

^{a2} Razón de riesgo total. La razón de riesgo no es constante pero aumentará con el aumento de la

duración de uso.

Nota: Dado que la incidencia basal de cáncer de mama difiere según el país de la UE, el número de casos adicionales de cáncer de mama también cambiará proporcionalmente.

Estudios US WHI - Riesgo adicional de cancer de mama después de 5 años de uso

Rango de edad (años)	Incidenia por cada 1000 mujeres en el brazo de placebo durante 5 años	Razón de riesgo y 95% IC	Casos adicionales por cada 1000 usuarias de THS durante 5 años (95% IC)
EEC solamente estrógeno			
50-79	21	0,8 (0,7-1,0)	-4 (-6-0) ^{a2}
EEC+MPA estrógeno y progestágeno^{a1}			
50-79	14	1,2 (1,0-1,5)	+4 (0-9)

^{a1} Estudio WHI en mujeres sin útero, que no mostraron un aumento del riesgo de cáncer de mama.

^{a2} Cuando el análisis se restringió a las mujeres que no habían usado THS antes del estudio no hubo aumento del riesgo aparente durante los primeros 5 años de tratamiento: después de 5 años el riesgo era mayor que en las no usuarias.

Riesgo de cáncer endometrial

Mujeres postmenopáusicas con útero

El riesgo de cáncer endometrial es de aproximadamente 5 de cada 1.000 mujeres con útero que no usan THS.

En mujeres con útero, no está recomendado el uso de THS solamente estrógeno ya que esto aumenta el riesgo de cáncer endometrial.

Dependiendo de la duración del uso de estrógenos solos y de la dosis del estrógeno, el aumento del riesgo de cáncer endometrial en estudios epidemiológicos varió de entre 5 y 55 casos adicionales diagnosticados en cada 1.000 mujeres entre las edades de 50 y 65.

Añadir un progestágeno a la terapia solamente estrógeno durante al menos 12 días por ciclo puede evitar este aumento del riesgo. En el estudio Million Women el uso de THS combinada durante 5 años (secuencial o continua) no aumentó el riesgo de cáncer endometrial (RR de 1,0 (0,8-1,2)).

Cáncer de ovario

El uso a largo plazo de THS solamente con estrógeno o de estrógeno-progestágeno combinado se ha asociado con un ligero aumento del riesgo de cáncer ovárico. En el estudio Million Women la THS durante 5 años dió lugar a un 1 caso adicional por cada 2.500 usuarias.

Riesgo de tromboembolismo venoso

La THS está asociada con un riesgo relativo de desarrollar tromboembolismo venoso (TEV) 1,3-3 veces mayor, es decir, trombosis venosa profunda o embolismo pulmonar. La ocurrencia de un evento de este tipo es más probable durante el primer año de uso de TH. Se presentan los resultados del estudio WHI:

Estudio WHI - Riesgo adicional de TEV durante 5 años de uso

Rango de edad (años)	Incidencia por cada 1.000 mujeres en el brazo de placebo durante 5 años	Razón de riesgo y 95% IC	Casos adicionales por cada 1.000 usuarias de THS
Estrógeno oral solo³			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3-10)
Estrógeno-progestágeno oral combinado			
50-59	4	2,3 (1,2-4,3)	5 (1-13)

³ Estudio en mujeres sin útero

Riesgo de enfermedad de las arterias coronarias

- El riesgo de enfermedad de las arterias coronarias está ligeramente aumentado en usuarias mayores de 60 años de THS combinada con estrógenos-progestágenos.

Riesgo de accidente cerebrovascular isquémico

- El uso de terapia solamente estrógeno y de estrógeno-progestágeno combinado está asociado con un aumento de hasta 1,5 veces del riesgo relativo de accidente cerebrovascular isquémico.

No está aumentado el riesgo de accidente cerebrovascular hemorrágico durante el uso de THS.

- El riesgo relativo no es dependiente de la edad o la duración del uso, pero ya que el riesgo basal es fuertemente dependiente de la edad, el riesgo global de accidente cerebrovascular en mujeres que usan THS aumentará con la edad. Estudios combinados WHI- Riesgo adicional de accidente cerebrovascular isquémico⁴ durante 5 años de uso.

Rango de edad (años)	Incidencia por cada 1000 mujeres en el brazo de placebo durante 5 años	Razón de riesgo y 95% IC	Casos adicionales por cada 1000 usuarias de THS durante 5 años
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)

**No se hizo diferenciación entre accidente cerebrovascular isquémico y hemorrágico*

También se han notificado las siguientes reacciones adversas con la terapia de estrógeno y/o progestágeno: angioedema, reacciones anafilactoideas/anafilácticas, intolerancia a la glucosa, depresión mental, alteración del estado de ánimo, irritabilidad, exacerbación de la corea, exacerbación de la epilepsia, demencia, exacerbación del asma, ictericia colestática, aumento de la incidencia de enfermedad de la vesícula biliar, pancreatitis, aumento de tamaño de hemangiomas hepáticos, cloasma o melasma, que puede persistir cuando el tratamiento se suspende; eritema multiforme, erupción hemorrágica, alopecia, artralgias, galactorrea, cambio fibroquístico de mama, aumento del tamaño del leiomioma uterino, cambio en la cantidad de la secreción cervical, cambios en el ectropion cervical, candidiasis vaginal, hipocalcemia (condición preexistente).

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: El metabolismo de los estrógenos puede verse incrementado con el uso concomitante de sustancias conocidas que inducen enzimas metabolizantes de medicamentos, específicamente enzimas citocromo P450, tales como anticonvulsivantes (p.ej. fenobarbital, fenitoína, carbamazepina) y anti-infecciosos (p.ej. rimfampicina, nevirapina, efavirenz).

Ritonavir y nelfinavir, aunque son conocidos como inhibidores fuertes, en contraste muestran propiedades inductoras cuando se utilizan de manera concomitante con hormonas esteroideas. Los preparados herbales (tradicionales) que contienen Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) pueden inducir el metabolismo de estrógenos (y progestágenos).

En la administración transdérmica, se evita el efecto de primer paso del hígado, y por ello, la THS con estrógenos (y progestágenos) aplicada transdérmicamente puede verse menos afectada por inductores de enzimas que las hormonas orales.

Clínicamente, el aumento del metabolismo de estrógenos y progestágenos puede llevar a un efecto disminuido y cambios en el perfil de sangrado uterino.

No se han llevado a cabo estudios de interacción para Lenzetto.

Vía de administración: Vía Transdérmica

Forma de administración

Se debe mantener el envase en posición vertical para la pulverización. Antes de utilizar por primera vez un nuevo aplicador, se debe preparar la bomba pulverizando tres veces dentro de la tapa.

La dosis diaria es una pulverización aplicada a áreas de 20 cm² adyacentes que no se solapen (una al lado de la otra) de la cara interior del brazo entre el codo y la muñeca, que se ha de dejar secar durante aproximadamente 2 minutos. El lugar de aplicación no se debe lavar durante 60 minutos. No permita que otra persona toque el lugar de aplicación durante 60 minutos desde la aplicación. Las mujeres deben cubrirse la zona de aplicación con ropa si otra persona puede entrar en contacto con el área de la piel después de que la pulverización se seque.

No permita que los niños entren en contacto con la zona del brazo donde se ha pulverizado Lenzetto.

Si un niño entra en contacto con la parte del brazo donde se ha pulverizado Lenzetto, lave la piel del niño con jabón y agua lo antes posible.

No permita que las mascotas laman o toquen el brazo donde se ha pulverizado Lenzetto. Las mascotas pequeñas pueden ser especialmente sensibles al estrógeno de Lenzetto. Contacte con el veterinario si su mascota presenta un aumento mamario o del pezón y/o hinchazón vulvar, o cualquier otro signo de enfermedad.

Los estudios sugieren que la absorción de estradiol es comparable cuando se aplica Lenzetto a la piel del muslo pero menor tras la aplicación a la piel del abdomen. Para las pacientes que tienen dificultades para aplicar la dosis prescrita en áreas distintas que no se solapen del mismo antebrazo, Lenzetto también puede ser aplicado a lugares del brazo alternativo, o a lugares de la parte interna del muslo.

Temperatura elevada de la piel

Se han estudiados los efectos del aumento de la temperatura ambiente y Lenzetto y no se han observado diferencias clínicamente relevantes en el grado de absorción de Lenzetto. Sin embargo, Lenzetto debe utilizarse con precaución en condiciones de temperaturas extremas, tales como tomar el sol o sauna.

Aplicación de protector solar

Cuando se aplica protector solar alrededor de una hora después de Lenzetto, la absorción de estradiol puede disminuirse en un 10%. Si las mujeres usan protector solar 1 hora después del uso de Lenzetto, se puede reducir la cantidad de Lenzetto absorbida por su piel.

Mujeres con sobrepeso y obesas

Hay algunos datos limitados de que la velocidad y grado de absorción de Lenzetto pueden reducirse en mujeres con sobrepeso y obesas. Durante el tratamiento, puede requerirse un ajuste de la dosis de Lenzetto. La modificación de la dosis debe discutirse con el médico.

No hay indicación relevante para el uso de Lenzetto en niños.

Dosificación y Grupo Etario: Posología

Lenzetto se administra una vez al día como tratamiento secuencial continuado. Como dosis inicial se administra una pulverización una vez al día en la piel seca y sana del antebrazo. En base a la respuesta clínica la dosis puede aumentarse a dos pulverizaciones diarias en el antebrazo. El aumento de la dosis debe basarse en el grado de los síntomas de la menopausia de la mujer y debe hacerse sólo después de al menos 4 semanas de tratamiento continuado con Lenzetto. La dosis máxima diaria es de 3 pulverizaciones diarias (4,59 mg / día) en el antebrazo. El aumento de la dosis se debe discutir con el médico.

Para el inicio y continuación del tratamiento de los síntomas postmenopausia, se debe utilizar la menor dosis efectiva durante el menor tiempo posible.

Cuando el grado de los síntomas de la menopausia de la mujer no se reduce después de un aumento de la dosis, la paciente debe volver a la dosis anterior. Las pacientes deben ser revaluadas periódicamente según resulte apropiado clínicamente (p.ej. intervalos de 3 meses a 6 meses) para determinar si aún es necesario el tratamiento.

Cuando se prescriben estrógenos a una mujer postmenopáusica con útero, se debe iniciar también el tratamiento con un progestágeno aprobado para ser adicionado al tratamiento con estrógenos, para reducir el riesgo de cáncer endometrial. Solamente deben administrarse progestágenos autorizados para el uso adicional al tratamiento con estrógenos.

En mujeres con útero

En mujeres con el útero intacto, se debe combinar el producto con un progestágeno aprobado para su adición al tratamiento con estrógenos en un esquema de dosificación secuencial continuado: el estrógeno se dosifica de forma

continúa. El progestágeno se añade durante al menos de 12 a 14 días de cada ciclo de 28 días, de forma secuencial.

Se debe dar consejo sobre como iniciar el tratamiento a las pacientes que no han recibido tratamiento previamente.

En el periodo en el cual se combina el estrógeno con el progestágeno, puede tener lugar un sangrado por privación. Se debe comenzar un nuevo ciclo de tratamiento de 28 días sin descanso.

En mujeres sin útero

A menos que haya un diagnóstico previo de endometriosis, no se recomienda añadir progestágeno a mujeres sin útero.

Si se olvida una dosis, la paciente debe omitir la dosis olvidada y aplicar la siguiente dosis a la hora habitual. Olvidar una dosis puede aumentar la probabilidad de sangrado intermenstrual y manchado.

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

Norma Farmacologica: 9.1.7.0.N10

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

3.1.5.5. REVOLADE® POLVO PARA SUSPENSIÓN ORAL 25 mg

Expediente : 20109065
 Radicado : 2016060264 / 2016161884
 Fecha : 15/11/2016
 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 x 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 ≥ 3 x 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 $\geq 1,5$ x 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 $\geq 3 \times$ 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 $> 200.000/\mu\text{l}$.

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 (farmacológica)	
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
$< 50.000/\mu\text{L}$ 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 $\leq 400.000/\mu$ 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.

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. 2016013254 emitido mediante Acta No. 18 de 2016, numeral 3.1.5.1., con el fin de continuar con el proceso de 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 y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 18 de 2016, numeral 3.1.5.1., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, únicamente con la siguiente información:

Indicaciones:

Población pediátrica (1 año de edad o más) y adultos:

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 que han tenido una respuesta insuficiente a los concorticosteroides y las inmunoglobulinas.

Población adulta:

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.

Composición: 32 mg de eltrombopag olamina es equivalente a 25 mg de eltrombopag

Forma farmacéutica: Polvo para suspensión oral

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 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 $>5 \times \text{LSN}$, 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 ($< 3,5$ 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/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 el tromboag:

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 hepatobiliares		
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 farmacógena
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 $C_{\text{máx}}$ 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 $AUC_{(0-\text{inf})}$ 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	de	Ajuste de la dosis o respuesta
< 50.000/ μL después de al menos dos semanas de tratamiento	de	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/ 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 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	de	Ajuste de la dosis o respuesta
< 50.000/ μ l	después de al menos dos semanas de	Aumentar 25 mg la dosis diaria hasta un máximo de 100 mg/día.
$\geq$ 200.000/ μ 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/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 (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 $\geq$ 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

Norma Farmacologica: 17.9.0.0.N30

Adicionalmente, el interesado debe ajustar el prospecto internacional y la declaración sucinta a la indicación aprobada en el presente numeral para el producto de la referencia.

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

3.1.6 NUEVA CONCENTRACIÓN

A) PRODUCTOS BIOLÓGICOS

3.1.6.1 NEURONOX®

Expediente : 20117561
 Radicado : 2016148074
 Fecha : 20/10/2016
 Interesado : Humax Pharmaceutical S.A.

Composición: Cada vial contiene 200 U de Clostridium botulinum toxin type A complex

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Está indicado en el tratamiento de Blefarospasmo esencial benigno en pacientes con edad igual o superior a los 18 años. Está indicado para el tratamiento de deformidad de pie equino debido a la espasticidad en pacientes pediátricos con parálisis cerebral de 2 años ó más. Mejora temporal de las arrugas glabellares serias que van de moderadas a severas asociadas con la actividad del músculo corrugador y/o procerus en adultos con edad superior a 18 años y por debajo de 65 años.

Contraindicaciones: No debe ser administrado cuando: los pacientes tuvieran hipersensibilidad conocida a cualquier componente de la fórmula de neuronox®. Los pacientes tuvieran disturbios en la unión neuromuscular (ejemplo, miastenia grave, síndrome de lambert-eaton o esclerosis lateral amiotrófica). (Las enfermedades pueden agravarse debido a la actividad del medicamento como relajante muscular). El medicamento se utiliza en el tratamiento de distonía cervical en los pacientes con disturbio respiratorio grave. Los pacientes son gestantes, mujeres con potencial para tener hijos o madres lactantes.

Precauciones y advertencias: Neuronox® debe ser administrado con cuidado en: pacientes en tratamiento con otros relajantes musculares (ejemplo, cloruro de tubocurarina, dantroleno sódico, etc.) (El relajamiento muscular puede ser potenciado o los riesgos de disfagia pueden ser aumentados). Los pacientes en tratamientos con medicamentos de actividad relajante muscular, ejemplo, espectinomina HCl, antibióticos aminoglicósidos (sulfato de gentamicina, sulfato de neomicina, etc.), antibióticos polipeptídicos (sulfato de polimixina b, etc.), antibióticos a base de tetraciclina, antibióticos a base de lincomicina (lincosamidas), relajantes musculares (baclofen etc.), agentes anticolinérgicos (butilbromuro de escopolamina, trihexilfenidil HCl, etc.), benzodiazepina y drogas similares (diazepam, etizolam, etc.), medicamentos a base de benzamida (tiaprida hci , sulpirida, etc.). (El relajamiento muscular puede ser potenciado o los riesgos de disfagia pueden ser aumentados). Dado que el principio activo de este medicamento es la toxina botulínica del tipo a de clostridium botulinum, una neurotoxina derivada del clostridium botulinum, las dosis y las frecuencias de administración recomendadas deben ser observadas con una total comprensión de las precauciones en su utilización. Los médicos que administran el medicamento deben conocer la anatomía relevante neuromuscular y/u orbital del área involucrada y cualesquiera alteración en la anatomía debido a procedimientos quirúrgicos anteriores. También es necesaria una comprensión de las técnicas electromiográficas estándares para la administración del medicamento. La dosis y la frecuencia de la administración recomendadas para el neuronox® no deben ser excedidas.

Reacciones adversas: Frecuentes: general para todas las indicaciones: debilidad generalizada, fatiga, síndrome gripe-like, dolor y/o hematoma en el lugar de la inyección. Líneas glabellares: cefaleas, paresia facial; astenopía, ptosis, edema palpebral, lagrimeo, sequedad ocular, fasciculación; reacción lugar de inyección. (Eritema, edema, irritación, erupción, prurito, parestesia, dolor, molestias, escozor y hematoma). Blefarospasmo: ptosis del párpado, queratitis punctata, lagofthalmos, ojo seco, fotofobia y aumento del lagrimeo; irritación y edema facial. Distonía cervical: rinitis e infección de las vías respiratorias superiores; mareo, hipertonía, hipoestesia, somnolencia y dolor de cabeza; disfagia, sequedad de boca, náuseas; debilidad muscular, rigidez, dolor musculoesquelético; dolor, astenia, síndrome gripal y malestar. Parálisis cerebral infantil: infección vírica e infección de oído; somnolencia, parestesia; erupción cutánea; mialgia y debilidad muscular; incontinencia urinaria; alteración de la marcha y malestar. Espasticidad focal del miembro superior asociada a ictus: hipertonía; equimosis y púrpura; dolor en extremidades y debilidad muscular; hemorragia e irritación en el lugar de inyección Hiperhidrosis primaria de la axila: dolor de cabeza; sofocos; hiperhidrosis; reacciones y dolor en el punto de inyección. Vejiga hiperactiva: infección vías urinarias, bacteriuria, disuria, retención urinaria, polaquiuria, leucocituria. Incontinencia urinaria: infección de las vías urinarias; insomnio; estreñimiento; debilidad muscular, espasmo muscular; retención urinaria, hematuria, disuria, divertículo vesical; dificultad para andar; disreflexia autonómica, caída. Espasticidad de las piernas tras un ictus en el ads.: disfagia, boca seca; debilidad de los músculos de la pierna; marcha anormal; lesiones accidentales/caídas; ambliopía. Espasticidad de los brazos tras un ictus en el ads.: disfagia; debilidad de los músculos del brazo; lesiones accidentales/caídas. Tortícolis espasmódica: cefaleas, vértigo, paresia facial; visión borrosa, reducción de la agudeza visual; disfonía, disnea; disfagia, sequedad de boca; debilidad muscular, dolor en el cuello, dolor musculoesquelético, mialgia, dolor en las extremidades, rigidez musculoesquelética. Espasticidad por parálisis cerebral infantil: diarrea; debilidad de los músculos de la pierna; incontinencia urinaria; marcha anormal; lesiones accidentales por caídas. Migraña crónica: cefalea, migraña, paresia facial; ptosis palpebral; prurito, erupción cutánea; dolor del cuello, mialgia, dolor musculoesquelético, rigidez musculoesquelética, espasmos musculares, tirantez muscular y debilidad muscular.

Interacciones: Precaución uso concomitante con: aminoglucósidos y bloqueantes no despolarizantes de tipo curare.

Efecto reducido por: 4-aminoquinolinas

Vía de administración: Intramuscular

Dosificación y Grupo Etario: 1. Blefaroespasma

Para blefaroespasma, Neuronox® reconstituido se inyecta utilizando una aguja estéril calibre 27-30 sin guía electromiográfica. La dosis inicial recomendada es de 1.25-2.5U (0.05mL a 0.1mL de volumen en cada sitio) inyectada en el orbicularis oculi pretarsal

medio y lateral del párpado superior y en el orbicularis oculi pretarsal lateral del párpado inferior. En general el efecto inicial de las inyecciones se observa dentro de los tres días y alcanza un máximo en una o dos semanas después del tratamiento. Cada tratamiento dura aproximadamente tres meses, luego de dicho periodo se puede repetir el tratamiento. En las sesiones de repetición de tratamiento, la dosis se puede aumentar hasta el doble si la respuesta al tratamiento inicial se considera insuficiente – normalmente definida como un efecto que no dura más de dos meses. Sin embargo, parece existir poco beneficio de inyectar más de 5U por sitio. Se puede encontrar alguna tolerancia cuando se usa el medicamento en el tratamiento del blefaroespasma si los tratamientos se aplican con más frecuencia que cada tres meses y es raro conseguir que el efecto sea permanente. La dosis acumulada del tratamiento con Neuronox® en un periodo de 30 días no debe exceder 200U.

2. Parálisis cerebral infantil – Deformidad en pie equino

En parálisis cerebral infantil, Neuronox® reconstituido se inyecta utilizando una aguja estéril calibre 26-30. Se recomienda inyectar cada una de las cabezas (medial y lateral) del musculo gastrocnemio. Se recomienda una dosis total de 4U/Kg de peso corporal en el musculo gastrocnemio afectado, en pacientes con hemiplejía y, en pacientes con diplejía, la dosis recomendada es 6U/Kg de peso corporal dividida en ambas piernas. La dosis máxima administrada no debe exceder 200U/paciente a la vez. Después de la inyección, el paciente debe monitorearse durante al menos 30 minutos en cuanto a la presencia de algún evento adverso agudo. Se puede esperar mejoría clínica dentro de las 4 semanas después de la inyección. Las inyecciones se pueden repetir cuando el efecto de la inyección anterior haya disminuido pero generalmente no antes de 12 semanas.

3. Espasticidad muscular

La dosis exacta y el número de inyecciones de Neuronox® deben ser adaptadas al individuo, basado en el tamaño, número y ubicación de los músculos involucrados, la severidad de la espasticidad, presencia de debilidad muscular local y a la respuesta del paciente a tratamientos previos. El mejoramiento clínico en el tono del músculo se ve entre cuatro a seis semanas después del tratamiento.

En ensayos clínicos controlados, las siguientes dosis son administradas, sin sobrepasar 360U:

Dosis total:

Número de sitios

Bíceps braquial 100-200U: hasta 4 sitios

Flexor profundo 15-50U: 1-2 sitios

Flexor sublimis 15-50U: 1-2 sitios

Flexor radial del carpo 15-60U: 1-2 sitios

Flexor cubital del carpo 15-50U: 1-2 sitios

Neuronox® reconstituido es inyectado usando una aguja estéril de calibre 24-30 para músculo superficial y una aguja más larga puede ser usada para musculatura más profunda. Se recomienda la localización de los músculos involucrados con la orientación electromiográfica o técnicas de estimulación del nervio.

4. Espasmo hemifacial

La dosis de Neuronox® recomendada es de 12 a 15U inyectadas en dosis divididas de 2.5 a 5U en las áreas afectadas.

5. Cefalea tensional

La dosis de Neuronox® requerida es de 50-100U, distribuidas en varios puntos:

Área Dosis (U)

Músculo frontal 2 x 2*

Músculo temporal 4

Músculo esternocleidomastoideo 10

Músculo trapecio 12

Músculo esplenio de la cabeza 10

Músculo semiespinoso de la cabeza 10

*Dos sitios de inyección por cada lado

6. Hiperactividad del músculo detrusor de la vejiga

La dosis de Neuronox® recomendada es de 300U (100-400U) aplicadas en aproximadamente 30 sitios en el músculo detrusor, a través de un cistoscopio flexible o rígido.

7. Temblor palatal esencial:

Se recomienda administrar 10U de Neuronox® por vía intramuscular (5U en el músculo tensor del velo del paladar y 5U en el elevador del velo del paladar, de forma bilateral).

8. Disfonía espasmódica

En pacientes con disfonía espasmódica aductora, la dosis inicial de Neuronox® es habitualmente de 1.25U en cada músculo tiroaritenodeo. En pacientes con disfonía espasmódica abductora, la dosis es de 5U en el cricoaritenodeo posterior unilateral.

Puede aplicarse una segunda inyección en el músculo contralateral, si los síntomas no son suficientemente controlados con la dosis inicial. Antes de esta inyección, debe realizarse una laringoscopia flexible, para confirmar que la abducción de la cuerda vocal está debilitada pero es adecuada. Si la abducción es mínima, existe riesgo significativo de compromiso de la vía aérea debido a la inyección contralateral, por lo cual, la aplicación de Neuronox® debe posponerse. Alternativamente, 1.25U pueden administrarse en un lado, mientras 5-7U pueden administrarse en el otro, durante el mismo procedimiento. La aplicación de toxina botulínica para el tratamiento de la disfonía espasmódica abductora es más difícil que para la disfonía espasmódica aductora y se

asocia con mayor riesgo, incluyendo estridor leve a severo, causado por parálisis del cricoaritenoides posterior.

9. Hiperhidrosis refractaria

La dosis recomendada de Neuronox® en el tratamiento de la hiperhidrosis axilar es de 50U por cada axila, inyectando por vía intradérmica, 2.5-4U de Neuronox® cada 2 cm en el área afectada. Debe identificarse el área hiperhidrótica, utilizando una técnica de tinción estándar. Puede repetirse la aplicación, cuando el efecto clínico disminuya. En el caso de la hiperhidrosis palmar, se requieren 100-150U para tratar una sola palma, divididas en 50 a 60 inyecciones intradérmicas de 2-3U. Se debe realizar bloqueo anestésico regional de los nervios mediano, cubital y radial.

10. Bruxismo temporo-maxilar

Se requiere una dosis de toxina botulínica entre 25-60U por músculo. En un ensayo clínico que evaluó el efecto de Neuronox® en el tratamiento del bruxismo en pacientes que no respondieron al manejo con férula, se aplicaron 25U en cada músculo, usando una aguja calibre 29.

11. Fisura anal

Se recomiendan 5 a 15U de Neuronox® inyectadas en la cara interna y externa del esfínter anal.

12. Acalasia

La dosis recomendada de Neuronox® es de 80 a 100U inyectadas en el esfínter esofágico inferior.

13. Líneas faciales hiperfuncionales (arrugas glabellares, líneas del cantus lateral)

Para el tratamiento de las arrugas glabellares, se recomienda aplicar 5U por vía intramuscular para una dosis total de 25U. Normalmente la dosis inicial de Neuronox® reconstituido induce una denervación química de los músculos inyectados uno o dos días después de la inyección, incrementando la intensidad durante la primera semana. La duración del efecto de Neuronox® para las líneas glabellares es de aproximadamente 3-4 meses.

La seguridad y la efectividad de la dosis mayor a 3 meses no han sido evaluadas clínicamente. En el caso de las líneas del cantus lateral (patas de gallina), administrar 0.1mL (5U), por cada ojo (6 puntos de inyección en total) en el músculo orbicular lateral del ojo, para una dosis total de 30 U/0.6mL (15U por lado). La primera inyección debe ser aproximadamente 1.5 a 2 cm en las líneas temporales del cantus lateral y para el reborde orbitario.

14. Profilaxis de migraña

Las dosis recomendadas dependen del sitio de aplicación Neuronox®, así:

Área Cabeza/Cuello Dosis recomendada

Frontal** 20 U divididas en 4 sitios

Corrugador** 10 U divididas en 2 sitios

Procerus 5 U divididas en 1 sitio

Occipital** 30 U divididas en 6 sitios

Temporal** 40 U divididas en 8 sitios

Trapezio** 30 U divididas en 6 sitios

Cervical paraespinal** 20 U divididas en 4 sitios

Dosis total 155 U divididas en 31 sitios

*Cada sitio de inyección IM = 5 U/0.1 mL de Neuronox®

*Todas las dosis deben dividirse y administrarse bilateralmente

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe ajustar y armonizar las indicaciones y la posología de acuerdo al concepto emitido mediante Acta No. 05 de 2016, numeral 3.1.3.6., para el producto de la referencia.

B) PRODUCTOS DE SÍNTESIS QUÍMICA

3.1.6.2 FARMA D 5000

Expediente : 20118967
Radicado : 2016164194
Fecha : 18/11/2016
Interesado : Farma de Colombia S.A

Composición: Cada capsulas de gelatina blanda contiene 5000UI de Vitamina D3

Forma farmacéutica: Capsulas de Gelatina Blanda

Indicaciones: Tratamiento de las deficiencias orgánicas de Vitamina D, prevención de las fracturas osteoporóticas y reducción de la pérdida ósea pos-menopáusica.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto.
Hipercalcemia e hipercalciuria.

Precauciones y advertencias: En caso de pacientes que reciban dosis elevadas de vitamina D, es necesario la determinación regular del calcio y fosfato sérico. En caso de administración de dosis excesivas por períodos prolongados, aumenta el riesgo de hipercalcemia, calcificación ectópica, así como daño renal y cardiovascular. La vitamina D no debe ser administrada a pacientes con hipercalcemia, insuficiencia renal y miocardiopatías, ya que los órganos relacionados con estos sistemas fisiológicos están en mayor riesgo de daño.

Reacciones adversas: La hipervitaminosis D puede presentar efectos en diferentes órganos:

- Renal: poliuria, polidipsia, hipercalciuria, nefrocalcinosis.
- Tejidos blandos: calcificación diseminada.
- Gastro-intestinal: Náuseas, anorexia, constipación.
- Metabólico: Anemia, acidosis leve, pérdida de peso.

Interacciones: La administración de vitamina D puede disminuir la absorción de los siguientes fármacos: colestiramina y corticoesteroides. Puede haber riesgo de hipercalcemia con: preparados con calcio a dosis elevadas y diuréticos tiazídicos. Hasta el momento se ha demostrado una interacción importante entre la vitamina D y anticonvulsivantes como el fenobarbital y la difenilhidantoína sódica, en estos casos las concentraciones plasmáticas de 25(OH)D están reducidas en quienes reciben estos fármacos y se ha propuesto que estos anticonvulsivantes aceleran el metabolismo de la vitamina D a productos inactivos. Aparentemente los glucocorticoides aceleran también la depuración o eliminación de la vitamina D. Los aceites minerales interfieren con la absorción de las vitaminas liposolubles, incluyendo la vitamina D.

Vía de administración: Oral.

Dosificación y Grupo Etario: Farma D 5000: 1 capsula al día.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegado, 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 cápsulas de gelatina blanda contiene 5000 UI de Vitamina D3

Forma farmacéutica: Cápsulas de Gelatina Blanda

Indicaciones: Tratamiento de las deficiencias orgánicas de vitamina D.
No reemplaza la dieta, actividad física y exposición a la luz solar adecuadas

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto. Hipercalcemia e hipercalciuria.

Precauciones y advertencias: En caso de pacientes que reciban dosis elevadas de vitamina D, es necesario la determinación regular del calcio y fosfato sérico. En caso de administración de dosis excesivas por períodos prolongados, aumenta el riesgo de hipercalciuria, calcificación ectópica, así como daño renal y cardiovascular. La vitamina D no debe ser administrada a pacientes con hipercalcemia, insuficiencia renal y miocardiopatías, ya que los órganos relacionados con estos sistemas fisiológicos están en mayor riesgo de daño.

Reacciones adversas: La hipervitaminosis D puede presentar efectos en diferentes órganos:

- Renal: poliuria, polidipsia, hipercalciuria, nefrocalcinosis.
- Tejidos blandos: calcificación diseminada.
- Gastro-intestinal: Náuseas, anorexia, constipación.
- Metabólico: Anemia, acidosis leve, pérdida de peso.

Interacciones: La administración de vitamina D puede disminuir la absorción de los siguientes fármacos: colestiramina y corticoesteroides. Puede haber riesgo de hipercalcemia con: preparados con calcio a dosis elevadas y diuréticos tiazídicos. Hasta el momento se ha demostrado una interacción importante entre la vitamina D y anticonvulsivantes como el fenobarbital y la difenilhidantoína sódica, en estos casos las concentraciones plasmáticas de 25(OH)D están reducidas en quienes reciben estos fármacos y se ha propuesto que estos anticonvulsivantes aceleran el metabolismo de la vitamina D a productos inactivos. Aparentemente los glucocorticoides aceleran también la depuración o eliminación de la vitamina D. Los aceites minerales interfieren con la absorción de las vitaminas liposolubles, incluyendo la vitamina D.

Vía de administración: Oral.

Dosificación y Grupo Etario: Farma D 5000: 1 cápsula al día.

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.

3.1.6.3 NUMETA G 13% E

Expediente : 20118686
 Radicado : 2016160449
 Fecha : 11/11/2016
 Interesado : Laboratorios Baxter S.A.

Composición: Cada bolsa de 300 mL contiene 3 compartimientos: Compartimiento de aminoácidos (160 mL): Alanina 0,75 g; Arginina 0,78 g; Acido Aspártico 0,56 g; Cisteína 0,18 g; Acido glutámico 0,93 g; Glicina 0,37 g; Histidina 0,35 g; Isoleucina 0,62 g; Leucina 0,93 g; Monohidrato de lisina 1,15 g (equivalente a 1,03 g de Lisina); Metionina 0,22 g; Clorhidrato de ornitina 0,30 g (equivalente a 0,23 g de Ornitina); Fenilalanina 0,39 g; Prolina 0,28 g; Serina 0,37 g; Taurina 0,06 g; Treonina 0,35 g; Triptófano 0,19 g; Tirosina 0,07 g; Valina 0,71 g; Acetato de potasio 0,61 g; Cloruro de calcio dihidrato 0,55 g; Acetato de magnesio tetrahidrato 0,10 g; Glicerofosfato de sodio hidratado 0,98 g. Compartimiento de la solución de glucosa (80 mL): Monohidrato de glucosa 44,00 g; (equivalente a 40,00 g de glucosa anhidra). Compartimiento de la emulsión lipídica (60 mL): Aceite de oliva refinado (aproximadamente 80%) + Aceite de soya refinado (aproximadamente 20%) 7,5 g.

Forma farmacéutica: Emulsión para perfusión intravenosa

Indicaciones: Nutrición parenteral para bebés prematuros o recién nacidos, cuando es imposible, insuficiente o está contraindicada la nutrición oral o enteral.

Contraindicaciones: Para dos soluciones mezcladas en la bolsa (2 en 1): Alergia (hipersensibilidad) a las proteínas del huevo, de la soja o de los cacahuets, o a los componentes de los compartimientos de glucosa o de aminoácidos o a los componentes del envase.

Alteración congénita del metabolismo de los aminoácidos. Concentración elevada en plasma de alguno de los electrolitos incluidos en Numeta. Administración concomitante con ceftriaxona, aunque se utilicen distintas vías de perfusión. Hiperglucemia grave.

Para tres soluciones mezcladas en la bolsa (3 en 1):
 Concentración elevada de grasas en la sangre.

Precauciones y advertencias: Precauciones: Sólo debe utilizarse bajo supervisión médica. La perfusión debe detenerse inmediatamente si aparece cualquier signo o síntoma de reacción alérgica. El médico debe monitorear y controlar los niveles de líquidos en el organismo, los valores de la analítica del hígado y/o los niveles de sustancias químicas en la sangre y otros niveles en la sangre del paciente. Es recomendable iniciar la nutrición parenteral lentamente y bajo supervisión. El médico debe adaptar la dosis de Numeta para que se ajuste a las necesidades individuales del paciente si presenta uno de los siguientes estados: Estado postraumático grave, diabetes mellitus grave, shock, infarto, infección grave, ciertos tipos de coma. Numeta debe ser utilizado con precaución si el paciente tiene: Edema pulmonar o insuficiencia cardíaca, disfunción hepática grave, problemas para asimilar nutrientes, altos niveles de azúcar, problemas renales, alteraciones metabólicas graves, alteraciones de la coagulación de la sangre.

Advertencias: Los pacientes que requieren nutrición parenteral tienen más posibilidad de desarrollar una infección debido a su estado clínico. También se puede producir un exceso de fluido en los tejidos e hinchazón.

Existen datos limitados sobre la administración de Numeta en recién nacidos prematuros de menos de 28 semanas de edad gestacional.

El médico debe evaluar detenidamente los beneficios y los posibles riesgos en cada paciente específico antes de prescribir Numeta.

No debe realizarse ninguna adición a la bolsa sin realizar una comprobación previa de la compatibilidad, ya que la formación de precipitados o la desestabilización de la emulsión de lípidos podrían dar lugar a una oclusión vascular.

La adición excesiva de calcio y fosfato aumenta el riesgo de formación de precipitados de fosfato de calcio. También se han notificado sospechas de formación de precipitados en el torrente sanguíneo.

La realimentación de los pacientes con una desnutrición grave puede dar lugar al síndrome de realimentación, que se caracteriza por variaciones intracelulares en el potasio, el fósforo y el magnesio a medida que el paciente aumenta de peso. También se puede desarrollar una deficiencia de tiamina y retención de líquidos. Se recomienda la iniciación cuidadosa y lenta de la alimentación parenteral, con una supervisión rigurosa de los líquidos, los electrolitos, los oligoelementos y las vitaminas.

Numeta G13%E solo debe ser administrado a través de una vena central, excepto si se realiza una dilución adecuada. Si se realizan adiciones a la formulación, debe calcularse

la osmolaridad final de la mezcla antes de administrarla a través de una vena periférica con el fin de evitar la irritación venosa.

Reacciones adversas: Estos signos anormales podrían indicar una reacción alérgica.

- Sudoración
- Escalofríos
- Dolor de cabeza
- Erupciones cutáneas
- Dificultad para respirar

Si aparecen estos signos, deberá detenerse inmediatamente la perfusión.

Se han observado otros efectos adversos, que se producen con más o menos frecuencia:

Efectos adversos frecuentes (afectan de 1 a 10 por cada 100 usuarios):

- Alto nivel de fosfato en sangre (hiperfosfatemia)
- Alto nivel de azúcar en sangre (hiperglucemia)
- Alto nivel de calcio en sangre (hipercalcemia)
- Alto nivel de triglicéridos en sangre (hipertrigliceridemia)
- Alteraciones electrolíticas (hiponatremia)

Efectos adversos poco frecuentes (afectan de 1 a 10 por cada 1000 usuarios):

- Alto nivel de lípidos en sangre (hiperlipidemia).
- Un estado en que la bilis no puede fluir desde el hígado hasta el duodeno (colestasis).

Capacidad reducida para eliminar lípidos (síndrome de sobrecarga de grasa). Los siguientes síntomas del síndrome de sobrecarga de grasa suelen ser reversibles cuando se detiene la perfusión de la emulsión de lípidos:

- Empeoramiento repentino y brusco del estado médico de paciente
- Alto nivel de grasa en sangre (hiperlipidemia)
- Fiebre
- Filtración de grasas al hígado (hepatomegalia)
- Empeoramiento de la función hepática
- Disminución de los glóbulos rojos, lo que puede palidecer la piel y producir debilidad o dificultad para respirar (anemia)
- Disminución del recuento de glóbulos blancos, lo que puede incrementar el riesgo de infección (leucocitopenia)
- Disminución del recuento de plaquetas, lo que puede incrementar el riesgo de hematomas y/o hemorragias (trombocitopenia)
- Trastornos de la coagulación, lo que afecta a la capacidad de la sangre para coagularse
- Estado de coma que requiere hospitalización

Interacciones: Numeta no debe administrarse simultáneamente con:

- Sangre a través de la misma vía de perfusión. Debido al riesgo de pseudoaglutinación.
- Ceftriaxona, ya que existe el riesgo de formación de partículas.
- Cumarina y warfarina (anticoagulantes)

El médico debe observar atentamente si el paciente está tomando cumarina o warfarina. El aceite de oliva y de soja contiene vitamina K1. La vitamina K1 puede interferir en la acción de medicamentos como la cumarina y la warfarina.

Pruebas de laboratorio:

Los lípidos incluidos en esta emulsión pueden interferir con los resultados de ciertas pruebas de laboratorio. Las pruebas de laboratorio se pueden realizar tras un período de 5 a 6 horas si no se administran más lípidos.

Diuréticos e inhibidores de ECA:

Numeta contiene potasio. Los niveles altos de potasio en sangre pueden causar un ritmo cardíaco anormal. Se debe prestar especial atención a los pacientes que tomen diuréticos o inhibidores de la ECA. Este tipo de medicamentos puede aumentar los niveles de potasio.

Vía de administración: Perfusión intravenosa

Dosificación y Grupo Etario: El médico decidirá la dosis que necesitará el paciente y cuánto tiempo se le administrará. La dosis depende de las necesidades nutricionales del paciente y se basará en el peso, la edad, el estado médico y la capacidad del cuerpo del paciente para digerir y absorber los ingredientes de Numeta. También se tendrán en cuenta las proteínas o la nutrición adicional administradas de forma oral o intestinal.

Grupo etario: Bebés prematuros/neonatos.

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 allegado mediante radicado No. 2016160449

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

Composición: Cada bolsa de 300 mL contiene 3 compartimientos: Compartimiento de aminoácidos (160 mL): Alanina 0,75 g; Arginina 0,78 g; Acido Aspártico 0,56 g; Cisteína 0,18 g; Acido glutámico 0,93 g; Glicina 0,37 g; Histidina 0,35 g; Isoleucina 0,62 g; Leucina 0,93 g; Monohidrato de lisina 1,15 g (equivalente a 1,03 g de Lisina); Metionina 0,22 g; Clorhidrato de ornitina 0,30 g (equivalente a 0,23 g de Ornitina); Fenilalanina 0,39 g; Prolina 0,28 g; Serina 0,37 g; Taurina 0,06 g; Treonina 0,35 g; Triptófano 0,19 g; Tirosina 0,07 g; Valina 0,71 g; Acetato de potasio 0,61 g; Cloruro de calcio dihidrato 0,55 g; Acetato de magnesio tetrahidrato 0,10 g; Glicerofosfato de sodio hidratado 0,98 g. Compartimiento de la solución de glucosa (80 mL): Monohidrato de glucosa 44,00 g; (equivalente a 40,00 g de glucosa anhidra). Compartimiento de la emulsión lipídica (60 mL): Aceite de oliva refinado (aproximadamente 80%) + Aceite de soya refinado (aproximadamente 20%) 7,5 g.

Forma farmacéutica: Emulsión para perfusión intravenosa

Indicaciones: Nutrición parenteral para bebés prematuros o recién nacidos, cuando es imposible, insuficiente o está contraindicada la nutrición oral o enteral.

Contraindicaciones: Para dos soluciones mezcladas en la bolsa (2 en 1):
Alergia (hipersensibilidad) a las proteínas del huevo, de la soja o de los cacahuetes, o a los componentes de los compartimientos de glucosa o de aminoácidos o a los componentes del envase.

Alteración congénita del metabolismo de los aminoácidos. Concentración elevada en plasma de alguno de los electrolitos incluidos en Numeta. Administración concomitante con ceftriaxona, aunque se utilicen distintas vías de perfusión. Hiperglucemia grave.

Para tres soluciones mezcladas en la bolsa (3 en 1):
Concentración elevada de grasas en la sangre.

Precauciones y advertencias: Precauciones: Sólo debe utilizarse bajo supervisión médica. La perfusión debe detenerse inmediatamente si aparece cualquier signo o síntoma de reacción alérgica. El médico debe monitorear y controlar los niveles de líquidos en el organismo, los valores de la analítica del hígado y/o los niveles de sustancias químicas en la sangre y otros niveles en la sangre del paciente. Es recomendable iniciar la nutrición parenteral lentamente y bajo supervisión. El médico debe adaptar la dosis de Numeta para que se ajuste a las necesidades individuales del paciente si presenta uno de los siguientes estados: Estado postraumático grave, diabetes mellitus grave, shock, infarto, infección grave, ciertos tipos de coma. Numeta debe ser utilizado con precaución si el paciente tiene: Edema pulmonar o insuficiencia cardíaca, disfunción hepática grave,

problemas para asimilar nutrientes, altos niveles de azúcar, problemas renales, alteraciones metabólicas graves, alteraciones de la coagulación de la sangre.

Advertencias: Los pacientes que requieren nutrición parenteral tienen más posibilidad de desarrollar una infección debido a su estado clínico. También se puede producir un exceso de fluido en los tejidos e hinchazón.

Existen datos limitados sobre la administración de Numeta en recién nacidos prematuros de menos de 28 semanas de edad gestacional.

El médico debe evaluar detenidamente los beneficios y los posibles riesgos en cada paciente específico antes de prescribir Numeta.

No debe realizarse ninguna adición a la bolsa sin realizar una comprobación previa de la compatibilidad, ya que la formación de precipitados o la desestabilización de la emulsión de lípidos podrían dar lugar a una oclusión vascular

La adición excesiva de calcio y fosfato aumenta el riesgo de formación de precipitados de fosfato de calcio. También se han notificado sospechas de formación de precipitados en el torrente sanguíneo.

La realimentación de los pacientes con una desnutrición grave puede dar lugar al síndrome de realimentación, que se caracteriza por variaciones intracelulares en el potasio, el fósforo y el magnesio a medida que el paciente aumenta de peso. También se puede desarrollar una deficiencia de tiamina y retención de líquidos. Se recomienda la iniciación cuidadosa y lenta de la alimentación parenteral, con una supervisión rigurosa de los líquidos, los electrolitos, los oligoelementos y las vitaminas.

Numeta G13%E solo debe ser administrado a través de una vena central, excepto si se realiza una dilución adecuada. Si se realizan adiciones a la formulación, debe calcularse la osmolaridad final de la mezcla antes de administrarla a través de una vena periférica con el fin de evitar la irritación venosa.

Reacciones adversas: Estos signos anormales podrían indicar una reacción alérgica.

- Sudoración
- Escalofríos
- Dolor de cabeza
- Erupciones cutáneas
- Dificultad para respirar

Si aparecen estos signos, deberá detenerse inmediatamente la perfusión.

Se han observado otros efectos adversos, que se producen con más o menos frecuencia:

Efectos adversos frecuentes (afectan de 1 a 10 por cada 100 usuarios):

- Alto nivel de fósforo en sangre (hiperfosfatemia)
- Alto nivel de azúcar en sangre (hiperglucemia)
- Alto nivel de calcio en sangre (hipercalcemia)
- Alto nivel de triglicéridos en sangre (hipertrigliceridemia)
- Alteraciones electrolíticas (hiponatremia)

Efectos adversos poco frecuentes (afectan de 1 a 10 por cada 1000 usuarios):

- Alto nivel de lípidos en sangre (hiperlipidemia).
- Un estado en que la bilis no puede fluir desde el hígado hasta el duodeno (colestasis).

Capacidad reducida para eliminar lípidos (síndrome de sobrecarga de grasa). Los siguientes síntomas del síndrome de sobrecarga de grasa suelen ser reversibles cuando se detiene la perfusión de la emulsión de lípidos:

- Empeoramiento repentino y brusco del estado médico de paciente
- Alto nivel de grasa en sangre (hiperlipidemia)
- Fiebre
- Filtración de grasas al hígado (hepatomegalia)
- Empeoramiento de la función hepática
- Disminución de los glóbulos rojos, lo que puede palidecer la piel y producir debilidad o dificultad para respirar (anemia)
- Disminución del recuento de glóbulos blancos, lo que puede incrementar el riesgo de infección (leucocitopenia)
- Disminución del recuento de plaquetas, lo que puede incrementar el riesgo de hematomas y/o hemorragias (trombocitopenia)
- Trastornos de la coagulación, lo que afecta a la capacidad de la sangre para coagularse
- Estado de coma que requiere hospitalización

Interacciones: Numeta no debe administrarse simultáneamente con:

- Sangre a través de la misma vía de perfusión. Debido al riesgo de pseudoaglutinación.
- Ceftriaxona, ya que existe el riesgo de formación de partículas.
- Cumarina y warfarina (anticoagulantes)

El médico debe observar atentamente si el paciente está tomando cumarina o warfarina. El aceite de oliva y de soja contiene vitamina K1. La vitamina K1 puede interferir en la acción de medicamentos como la cumarina y la warfarina.

Pruebas de laboratorio:

Los lípidos incluidos en esta emulsión pueden interferir con los resultados de ciertas pruebas de laboratorio. Las pruebas de laboratorio se pueden realizar tras un período de 5 a 6 horas si no se administran más lípidos.

Diuréticos e inhibidores de ECA:

Numeta contiene potasio. Los niveles altos de potasio en sangre pueden causar un ritmo cardíaco anormal. Se debe prestar especial atención a los pacientes que tomen diuréticos o inhibidores de la ECA. Este tipo de medicamentos puede aumentar los niveles de potasio.

Vía de administración: Perfusión intravenosa

Dosificación y Grupo Etario: El médico decidirá la dosis que necesitará el paciente y cuánto tiempo se le administrará. La dosis depende de las necesidades nutricionales del paciente y se basará en el peso, la edad, el estado médico y la capacidad del cuerpo del paciente para digerir y absorber los ingredientes de Numeta. También se tendrán en cuenta las proteínas o la nutrición adicional administradas de forma oral o intestinal.

Grupo etario: Bebés prematuros/neonatos.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto allegado mediante radicado No. 2016160449 para el producto de la referencia.

Norma farmacológica: 21.4.2.3.N20

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

3.1.6.4 PAPAVERINA CLORHIDRATO 30,0 mg/mL AMPOLLA POR 2 mL

Expediente : 20118955
 Radicado : 2016164143
 Fecha : 18/11/2016
 Interesado : Altech Pharmaceuticals S. A. S.

Composición: Cada ampolla por 2mL contiene 30 mg de papaverina clorhidrato

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: La papaverina es recomendado en diversas condiciones acompañadas por espasmo del músculo liso, como el espasmo vascular asociado con infarto agudo de miocardio (oclusión coronaria), angina de pecho, periférica y embolia pulmonar, enfermedad vascular periférica en la que hay un elemento vasoespástico, o ciertos estados angiospásticos cerebrales; y espasmo visceral como en ureteral, biliar o cólico gastrointestinal.

Contraindicaciones: La inyección intravenosa de papaverina está contraindicada en presencia de bloqueo auriculoventricular completo. Cuando la conducción está deprimida, el fármaco puede producir ritmos ectópicos transitorios de origen ventricular, ya sea latidos prematuros o taquicardia paroxística.

La papaverina no está indicada para el tratamiento de la impotencia por inyección intracorpórea. La inyección intracorpórea de clorhidrato de papaverina se ha informado que han dado lugar a priapismo persistente que requiere intervención médica y quirúrgica

Precauciones y advertencias: General: La inyección de papaverina clorhidrato USP, no debe ser añadida con lactato de Ringer, porque resultaría en precipitación. Se debe utilizar con precaución en pacientes con glaucoma. El medicamento debe suspenderse si la hipersensibilidad hepática con síntomas gastrointestinales, ictericia, o eosinofilia se hace evidente o si los valores de la función hepática se encuentran alterados.

Uso En Embarazo

- Embarazo Categoría C: No se observaron efectos teratogénicos en ratas cuando la papaverina clorhidrato se administra por vía subcutánea como agente único. No se sabe si la papaverina puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada o si puede afectar la capacidad reproductiva. La papaverina clorhidrato debe ser dado a mujeres embarazadas sólo si es claramente necesario.
- Madres lactantes: No se sabe si este medicamento se excreta en la leche humana. Dado que muchos fármacos se excretan por esta vía, se debe tener precaución cuando se administra papaverina clorhidrato a una mujer lactante.
- Uso en niños: La seguridad y eficacia en niños no han sido establecidas.

Reacciones adversas: Se han notificado los siguientes efectos secundarios: malestar general, náuseas, malestar abdominal, anorexia, estreñimiento o diarrea, erupciones en la piel, malestar, vértigo, dolor de cabeza, enrojecimiento intensivo de la cara, sudoración,

aumento en la profundidad de la respiración, aumento de la frecuencia cardíaca, un ligero aumento de la presión arterial y sedación excesiva.

La hepatitis, probablemente relacionado con un mecanismo inmunológico, se ha reportado con poca frecuencia.

En raras ocasiones, esto ha progresado hasta cirrosis.

Interacciones: Se desconoce si la papaverina interacciona con otros fármacos.

Vía de administración: Intravenosa/Intramuscular

Dosificación y Grupo Etario: La papaverina clorhidrato puede ser administrado por vía intravenosa o intramuscular. Se recomienda la vía intravenosa cuando se desea un efecto inmediato, pero la droga debe ser inyectada lentamente en el transcurso de 1 o 2 minutos para evitar efectos secundarios incómodos o alarmantes.

La administración parenteral de papaverina clorhidrato en dosis de 1-4 mL se repite cada 3 horas.

En el tratamiento de extrasístoles cardíacos, 2 dosis se pueden administrar con 10 minutos de diferencia.

Grupo etario: adultos

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe justificar con información clínica actualizada las indicaciones solicitadas para el producto de la referencia.

3.1.6.5 REVOLADE® TABLETAS 12,5 mg

Expediente : 20109060
Radicado : 2016060227 / 2016148573
Fecha : 20/10/2016
Interesado : Novartis de Colombia S.A

Fabricante : Glaxo Operations UK Limited

Composición: Cada tableta recubierta contiene 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 ($3 \times$ 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 $\geq 3 \times$ 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 $\geq 1,5 \times$ 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 $\geq 3 \times$ 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 el trombopag:

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, urinaria	infección
Trastornos gastrointestinales		
Muy frecuentes	Náuseas, diarrea	
Frecuentes	Sequedad de boca, vómitos	
Trastornos hepáticos		
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 farmacógena
------------	--------------------------------

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 insuficiencia aguda.	con renal

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 $\geq 50.000/\mu l$. 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. [#]
$\geq 200.000/\mu\text{l}$ $\leq 400.000/\mu\text{l}$ 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/ 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 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.
$\geq 200.000/\mu$ 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 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 presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016009968 emitido mediante Acta No. 18 de 2016 numeral 3.1.6.1., con el fin de continuar con el proceso de 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 y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 18 de 2016, numeral 3.1.6.1., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, únicamente con la siguiente información:

Indicaciones:

Población pediátrica (1 año de edad o más) y adultos:

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 que han tenido una respuesta insuficiente a los concorticosteroides y las inmunoglobulinas.

Población adulta:

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.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 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 x 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 $\geq 3 \times$ 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 $\geq 1,5 \times$ 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 $\geq 3 \times$ 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 $> 200.000/\mu\text{L}$.

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 el trombolítico.

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 hepatobiliares	
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	de	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 75 mg/día.#
$\geq$ 200.000/ μ 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.*
$\leq$ 400.000/ μ l		
> 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 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 plaquetas	de	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 $\leq$ 400.000/ μ 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/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 ≥ 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

Norma Farmacologica: 17.9.0.0.N30

Adicionalmente, el interesado debe ajustar el prospecto internacional y la declaración sucinta a la indicación aprobada en el presente numeral para el producto de la referencia.

Los reportes e informes de Farmacovigilancia deben presentarse a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos – Grupo Programas Especiales -

Farmacovigilancia, con la periodicidad establecida en la Resolución N° 2004009455 del 28 de mayo de 2004.

3.1.6.6 FLUIDAR

Expediente : 20108606
Radicado : 2016054840 / 2016163057
Fecha : 17/11/2016
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, dimetorfano 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 interactúan 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 presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora repuesta al Auto No. 2016012483 emitido mediante Acta No. 20 de 2016, numeral 3.1.6.5, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración
- Inserto allegado mediante radicado 2016163057 revisión diciembre de 2012

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 20 de 2016, numeral 3.1.6.5., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de

la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición: Cada 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, dimetorfano 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 interactúan 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

Norma Farmacológica: 16.5.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto allegado mediante radicado 2016163057 revisión diciembre de 2012 para el producto de la referencia.

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

3.1.6.7. LAFAXIN®

Expediente : 20112109
Radicado : 2016095801 / 2016169260
Fecha : 15/07/2016
Interesado : Laboratorios Legrand S.A.
Fabricante : Laboratorios Liconsa S.A.

Composición: Tabletas de liberación prolongada

Tabletas de liberación prolongada que contienen Venlafaxina clorhidrato equivalente a venlafaxina 225 mg.

Tabletas de liberación prolongada que contienen Venlafaxina clorhidrato equivalente a venlafaxina 150 mg.

Tabletas de liberación prolongada que contienen Venlafaxina clorhidrato equivalente a venlafaxina 75 mg.

Tabletas de liberación prolongada que contienen Venlafaxina clorhidrato equivalente a venlafaxina 37.5 mg.

Forma farmacéutica: Tabletas de liberación prolongada

Indicaciones:

Lafaxin® está indicado para el tratamiento de la depresión asociada con ansiedad. Para la prevención y recaída y para la recurrencia de la depresión. Tratamiento de la ansiedad generalizada, incluyendo el tratamiento a largo plazo. Tratamiento del trastorno de pánico, incluyendo el tratamiento a largo plazo.

Contraindicaciones:

Lafaxin® está contraindicado en:

Hipersensibilidad al medicamento, embarazo, lactancia y menores de 18 años. Tratamiento concomitante con inhibidores de la MAO. Hipertensión persistente o no controlada. Debe administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal y/o hepática, los cuales requieren ajustes en la dosificación. Después de administrar el medicamento durante varios días, su supresión requiere un descenso gradual de la medicación. No administrar antes de 14 días después de haber suspendido los inhibidores de la MAO, ni administrar inhibidores MAO antes de 7 días de haber suspendido la venlafaxina. Debe establecerse un monitoreo periódico de la presión arterial.

Precauciones y Advertencias:

Suicidio / pensamientos suicidas o empeoramiento clínico:

La depresión se asocia con un mayor riesgo de pensamientos suicidas, autolesiones y suicidio (acontecimientos relacionados con el suicidio). Este riesgo persiste hasta que se produzca una remisión significativa. Dado que la mejoría puede no producirse durante las primeras semanas o más de tratamiento, los pacientes deben ser estrechamente monitorizados hasta que se produzca dicha mejoría. La experiencia clínica indica que el riesgo de suicidio puede aumentar en las primeras etapas de la recuperación.

Otras enfermedades psiquiátricas para las que se prescribe venlafaxina también pueden estar asociados con un mayor riesgo de acontecimientos relacionados con el suicidio. Además, estas condiciones pueden ser comórbidas con un trastorno depresivo mayor. Las mismas precauciones observadas en el tratamiento de pacientes con trastorno depresivo mayor debe ser observado, por tanto, al tratar a pacientes con otros trastornos psiquiátricos.

Los pacientes con antecedentes de acontecimientos relacionados con el suicidio, o aquellos que presentan un grado significativo de ideación suicida antes de comenzar el tratamiento, son conocidos por tener un mayor riesgo de pensamientos suicidas o intentos de suicidio, y deben recibir una monitorización cuidadosa durante el tratamiento. Un meta-análisis de ensayos clínicos controlados con placebo de fármacos antidepresivos en pacientes adultos con trastornos psiquiátricos mostró un aumento del riesgo de comportamiento suicida con antidepresivos en comparación con placebo en pacientes menores de 25 años de edad.

Seguimiento a los pacientes y, en particular aquellos con alto riesgo, debe acompañar a la terapia con medicamentos, especialmente al inicio del tratamiento y tras cambio de dosis. Los pacientes (y cuidadores de los pacientes) deben ser alertados sobre la necesidad de vigilar cualquier empeoramiento, comportamiento o pensamientos suicidas clínica y cambios inusuales en el comportamiento y buscar consejo médico inmediatamente si se presentan estos síntomas.

Población pediátrica: La venlafaxina no debe utilizarse en el tratamiento de niños y adolescentes menores de 18 años. Los comportamientos suicidas (intentos de suicidio y pensamientos suicidas) y hostilidad (predominantemente agresión, comportamiento de confrontación e irritación) se observaron con mayor frecuencia en ensayos clínicos con niños y adolescentes tratados con antidepresivos en comparación con los tratados con placebo. Si, sobre la base de la necesidad clínica, una decisión de tratar se adoptase no obstante, el paciente debe ser monitoreado cuidadosamente la aparición de síntomas de suicidio. Además, los datos de seguridad a largo plazo en niños y adolescentes en relación con el crecimiento, la maduración y el desarrollo cognitivo y conductual.

Síndrome de serotonina:

Al igual que con otros agentes serotoninérgicos, el síndrome de la serotonina, una condición potencialmente peligrosa para vida, puede ocurrir con el tratamiento con venlafaxina, particularmente con el uso concomitante de otros agentes que pueden afectar el sistema de neurotransmisión serotoninérgica (incluyendo triptanos, ISRS, IRSN, litio, sibutramina, St. hierba de San Juan [*Hypericum perforatum*], fentanil y sus análogos, tramadol, dextrometorfano, tapentadol, petidina, metadona y pentazocina), con agentes medicinales que afectan al metabolismo de la serotonina (tales como inhibidores

de la MAO por ejemplo, azul de metileno), con precursores de serotonina (tales como suplementos de triptófano) o con antipsicóticos u otros antagonistas de la dopamina.

Síntomas del síndrome de la serotonina pueden incluir cambios en el estado mental (por ejemplo, agitación , alucinaciones, coma), inestabilidad autónoma (por ejemplo , taquicardia , presión arterial lábil , hipertermia) , aberraciones neuromusculares (por ejemplo , hiperreflexia , falta de coordinación) y / o síntomas gastrointestinales (por ejemplo , náuseas , vómitos , diarrea) .

El síndrome de serotonina en su forma más severa, puede parecerse a NMS , que incluye hipertermia, rigidez muscular , inestabilidad autonómica con posibles fluctuaciones rápida de los signos vitales y cambios del estado mental .

Si el tratamiento concomitante con venlafaxina y otros agentes que pueden afectar a los sistemas de neurotransmisores serotoninérgicos y / o dopaminérgicos se justifica clínicamente, se recomienda la observación cuidadosa del paciente, especialmente al inicio del tratamiento y aumenta la dosis.

No se recomienda el uso concomitante de venlafaxina con precursores de serotonina (como los suplementos de triptófano).

Glaucoma de ángulo estrecho:

Midriasis puede ocurrir en asociación con venlafaxina. Se recomienda que los pacientes con presión intraocular elevada o pacientes con riesgo de glaucoma agudo de ángulo estrecho (glaucoma de ángulo cerrado) ser estrechamente monitorizados.

Presión sanguínea:

Incrementos relacionados con la dosis en la presión arterial se han notificado con frecuencia con venlafaxina. En algunos casos, gravemente presión arterial elevada que requiere tratamiento inmediato ha sido reportado en la experiencia post-comercialización. Todos los pacientes deben ser examinados cuidadosamente para la hipertensión arterial y la hipertensión preexistente deben ser controlados antes de iniciación del tratamiento. La presión arterial debe ser revisado periódicamente, tras el inicio del tratamiento y después de aumentar la dosis. Se debe tener precaución en pacientes cuyas condiciones subyacentes puedan verse comprometidas por aumentos en la presión arterial, por ejemplo, aquellos con deterioro de la función cardíaca.

Ritmo cardíaco:

El aumento de la frecuencia cardíaca puede ocurrir, en particular con dosis más altas. Se debe tener precaución en pacientes cuyas condiciones subyacentes puedan verse comprometidas por aumentos en la frecuencia cardíaca.

Enfermedad cardíaca y el riesgo de arritmia:

La venlafaxina no ha sido evaluada en pacientes con antecedentes recientes de infarto de miocardio o cardiopatía inestable. Por lo tanto, debe utilizarse con precaución en estos pacientes.

En la experiencia post-comercialización, se han notificado casos de prolongación del intervalo QTc, torsade de pointes (TdP), taquicardia ventricular y arritmias cardíacas fatales con el uso de venlafaxina, especialmente en caso de sobredosis o en pacientes con otros factores de riesgo de prolongación del intervalo QTc / TdP. El balance de riesgos y beneficios debe ser considerado antes de prescribir venlafaxina a pacientes con alto riesgo de arritmia cardíaca grave o prolongación de convulsiones QTc.

Las convulsiones pueden ocurrir con el tratamiento con venlafaxina. Al igual que con todos los antidepresivos, venlafaxina debe introducirse con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones, y los pacientes afectados debe vigilarse estrechamente. El tratamiento se debe interrumpir en cualquier paciente que desarrolle convulsiones.

Hiponatremia:

Los casos de hiponatremia y / o síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH) pueden ocurrir con venlafaxina. Esta mayor frecuencia se ha reportado en pacientes con depleción de volumen o deshidratados. Los pacientes ancianos, pacientes que toman diuréticos, y los pacientes que de otro modo son agotados-volumen pueden estar en mayor riesgo para este evento.

Sangrado anormal:

Los medicamentos que inhiben la recaptación de serotonina pueden conducir a la reducción de la función plaquetaria. Eventos relacionados con ISRS y IRSN uso sangrado ha situado entre los equimosis, hematomas, epistaxis, petequias y hemorragias gastrointestinales y hasta mortales. El riesgo de hemorragia puede aumentar en los pacientes que toman venlafaxina. Al igual que con otros inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, venlafaxina debe utilizarse con precaución en pacientes con predisposición a la hemorragia, incluidos los pacientes tratados con anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios.

Colesterol sérico:

Los aumentos clínicamente relevantes en el colesterol sérico se registraron en el 5,3% de los pacientes tratados con venlafaxina y el 0,0% de los pacientes tratados con placebo tratados durante al menos 3 meses en los ensayos clínicos controlados con placebo. La medición de los niveles de colesterol en suero se debe considerar durante el tratamiento a largo plazo.

Administración conjunta con agentes para la pérdida de peso

La seguridad y la eficacia de la terapia con venlafaxina en combinación con agentes de pérdida de peso, incluyendo fentermina, no se han establecido. No se recomienda la co-

administración de venlafaxina y agentes de pérdida de peso. La venlafaxina no está indicado para la pérdida de peso solo o en combinación con otros productos.

Manía / hipomanía:

Manía / hipomanía se puede producir en una pequeña proporción de pacientes con trastornos del estado de ánimo que han recibido antidepresivos, incluyendo venlafaxina. Al igual que con otros antidepresivos, venlafaxina debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes personales o familiares de trastorno bipolar.

Agresión:

La agresión puede ocurrir en un pequeño número de pacientes que han recibido antidepresivos, incluyendo venlafaxina. Esto ha sido reportado en virtud de iniciación, los cambios de dosis y la interrupción del tratamiento.

Al igual que con otros antidepresivos, venlafaxina debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de agresión.

Interrupción del tratamiento:

Los síntomas de abstinencia cuando se interrumpe el tratamiento, son frecuentes, especialmente cuando se interrumpe de forma brusca. En los ensayos clínicos, los eventos adversos observados al interrumpir el tratamiento (se estrecha y post-Reducción) ocurrieron en aproximadamente el 31% de los pacientes tratados con venlafaxina y el 17% de los pacientes que tomaron placebo.

El riesgo de síntomas de retirada puede depender de varios factores, incluyendo la duración y la dosis del tratamiento y la tasa de reducción de la dosis. Mareos, alteraciones sensoriales (incluyendo parestesia), alteraciones del sueño (incluyendo insomnio y sueños intensos), agitación o ansiedad, náuseas y / o vómitos, temblores y dolor de cabeza son las reacciones notificadas con más frecuencia. Generalmente, estos síntomas son leves a moderados; sin embargo, en algunos pacientes pueden ser graves en intensidad. Por lo general ocurren dentro de los primeros días de interrupción del tratamiento, pero ha habido informes muy raros de estos síntomas en pacientes que han perdido inadvertidamente una dosis. Generalmente, estos síntomas son autolimitados y normalmente se resuelven en 2 semanas, aunque en algunos individuos pueden prolongarse (2-3 meses o más). Por lo tanto, se aconseja que la venlafaxina se disminuya gradualmente cuando se interrumpe el tratamiento durante un período de varias semanas o meses, de acuerdo con las necesidades del paciente.

Acatisia / inquietud psicomotora:

El uso de venlafaxina se ha asociado con el desarrollo de acatisia, caracterizada por una inquietud subjetivamente desagradable o preocupante, y la necesidad de movimiento, a menudo acompañada por la incapacidad para sentarse o permanecer de pie. Esto es más probable que ocurra dentro de las primeras semanas de tratamiento. En los pacientes que desarrollan estos síntomas, el aumento de la dosis puede ser perjudicial.

Boca seca:

La boca seca se informó en el 10% de los pacientes tratados con venlafaxina. Esto puede aumentar el riesgo de caries, y los pacientes deben ser advertidos sobre la importancia de la higiene dental.

Diabetes:

En los pacientes con diabetes, el tratamiento con un ISRS o venlafaxina puede alterar el control glucémico. Pueden necesitar ser ajustada de insulina y / o la dosis antidiabética oral.

Interacciones de prueba de laboratorio-drogas:

Pruebas de detección de inmunoensayo orina positivos falsos de la fenciclidina (PCP) y las anfetaminas han sido reportados en pacientes que toman venlafaxina. Esto es debido a la falta de especificidad de las pruebas de detección. Pueden esperarse resultados falsos positivos durante varios días después de la discontinuación de la terapia con venlafaxina. Pruebas de confirmación, como la cromatografía de gases / espectrometría de masas, distinguirán venlafaxina de PCP y las anfetaminas.

Potencial de obstrucción gastrointestinal

Debido a que el comprimido de liberación prolongada Venlafaxina AGP es indeformable y no cambia de forma perceptiblemente en el tracto gastrointestinal (GI), no debería normalmente ser administrado a pacientes con GI severa pre-existentes estrechamiento pacientes (patológicas o iatrogénicas) o en con disfagia o dificultad significativa para tragar los comprimidos. Se han notificado casos raros de síntomas obstructivos en pacientes con estenosis conocida, asociados con la ingestión de fármacos en formulaciones de liberación prolongada no deformables.

Debido al diseño de liberación prolongada del comprimido, Venlafaxina AGP comprimidos de liberación prolongada sólo deben usarse en pacientes que puedan tragar el comprimido entero

Venlafaxina AGP comprimidos de liberación prolongada contienen lactosa.

Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa o malabsorción de glucosa o galactosa LAPP no deben tomar este medicamento.

Reacciones Adversas:

Lafaxin® Las reacciones adversas que más comúnmente ($> 1/10$) se reportaron en los ensayos clínicos fueron: náuseas, sequedad de boca, dolor de cabeza y sudoración (incluyendo sudores nocturnos).

Las reacciones adversas se enumeran a continuación según la clasificación de órganos y frecuencia.

Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1 / 10$), frecuentes ($\geq 1 / 100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1 / 1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1 / 10.000$ a $< 1 / 1.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

	Muy frecuente	Frecuente	Poco Frecuente	Raro	Frecuencia no conocida
Sistema corporal					
sangre y sistema linfático					Trombocitopenia , enfermedad de la sangre , incluyendo agranulocitosis , anemia aplásica, neutropenia, pancitopenia
Trastornos del sistema inmunológico					Reacción anafiláctica
Desórdenes endocrinos					Síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH)
Trastornos metabólicos y nutricionales		Disminución del apetito			Hiponatremia

Desórdenes siquiátricos		estado de confusión, despersonalización , anorgasmia , disminución de la libido , nerviosismo, insomnio, sueños anormales	Alucinación, desrealización, agitación , orgasmo anormal (hembra) , apatía , hipomanía , bruxismo		idea suicida y comportamiento suicida * , delirio , Agresión**
Desórdenes del sistema nervioso	Mareos , dolor de cabeza ***	Somnolencia, temblores, parestesia , hipertonía	Acatisia / Inquietud psicomotora , Síncope , mioclonos , Coordinación, trastorno anormal Equilibrio, disgeusia	Convulsión	Síndrome neuroléptico maligno (SNM) , síndrome serotoninérgico , trastornos extrapiramidales , incluyendo disonía y discinesia , discinesia tardía
Enfermedad visual		Deficiencia visual , incluyendo visión borrosa , midriasis , trastornos de la acomodación			glaucoma de ángulo cerrado
Trastornos del oído y del laberinto		Tinnitus			Vértigo
Enfermedad cardíaca		Palpitaciones	Taquicardia		Fibrilación ventricular , taquicardia ventricular (incluyendo torsade de pointes)
Enfermedad vascular		Hipertensión, vasodilatación (en su mayoría de color)	Hipotensión ortostática		Hipotensión , sangrado (sangrado de las mucosas)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Bostezo	Disnea		eosinofilia pulmonar

Trastornos gastrointestinales	Nausea, boca seca	Vómito, Diarrea, costipación	Hemorragia gastrointestinal		Pancreatitis
Trastornos hepatobiliares					Hepatitis, función anormal en test de hígado
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Hiperhidrosis incluyendo sudor nocturno		Angioedema, reacción de fotosensibilización, equimosis, erupción cutánea, alopecia		Síndrome de Stevens - Johnson, eritema multiforme, necrólisis epidérmica tóxica, prurito, urticaria
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Disuria (principalmente dificultad para orinar), Polaquiuria	Retención urinaria	Incontinencia urinaria	
Aparato reproductor y trastornos mamarios		Trastornos menstruales asociados con el aumento de la hemorragia o sangrado irregular (por ejemplo, la menorragia, metrorragia), trastornos de la eyaculación, disfunción eréctil			
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Astenia, fatiga, escalofríos			
En investigación		Incremento de Colesterol en sangre	Aumento o disminución de peso		Electrocardiograma QT prolongado, Tiempo de sangrado prolongado, prolactina en sangre aumentó

Interacciones:

Inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO)

- Irreversible IMAO no selectivo

La venlafaxina no debe ser utilizado en combinación con inhibidores de la MAO irreversible no selectivo. Venlafaxina no debe iniciarse durante al menos 14 días tras la interrupción del tratamiento con un IMAO irreversible no selectivo. Venlafaxina debe interrumpirse durante al menos 7 días antes de iniciar el tratamiento con un IMAO irreversible no selectivo.

- Reversible, selectivo inhibidor de la MAO-A (moclobemida)

Debido al riesgo de síndrome serotoninérgico, la combinación de venlafaxina con un IMAO reversible y selectiva, como la moclobemida, no se recomienda. Después del tratamiento con un inhibidor de la MAO reversibles, un tiempo de espera inferior a 14 días se puede utilizar antes de iniciar el tratamiento con venlafaxina. Se recomienda que la venlafaxina debe interrumpirse durante al menos 7 días antes de iniciar el tratamiento con un IMAO reversible.

- Reversible, no selectivo IMAO (linezolid)

El antibiótico linezolid es un IMAO reversible y no selectiva débil y no se debe administrar a los pacientes tratados con venlafaxina.

Reacciones adversas graves se han reportado en pacientes que habían interrumpido recientemente el tratamiento con un IMAO y empezó con venlafaxina, o han tenido recientemente el tratamiento con venlafaxina suspenderse antes de iniciar el tratamiento con un IMAO. Estas reacciones incluyeron temblor, mioclonía, sudoración, náuseas, vómitos, rubor, mareos, e hipertermia con cuadros semejantes al síndrome neuroléptico maligno, convulsiones y muerte.

El síndrome de serotonina

Al igual que con otros agentes serotoninérgicos, el síndrome de la serotonina, una condición potencialmente peligrosa para la vida, puede ocurrir con el tratamiento con venlafaxina, particularmente con el uso concomitante de otros agentes que pueden afectar el sistema de neurotransmisión serotoninérgica (incluyendo triptanos, ISRS, IRSN, litio, sibutramina, St. hierba de San Juan [*Hypericum perforatum*]), fentanil y sus análogos, tramadol, dextrometorfano, tapentadol, petidina, metadona y pentazocina), con agentes medicinales que afectan al metabolismo de la serotonina (tales como inhibidores de la MAO por ejemplo, azul de metileno), con precursores de serotonina (tales como triptófano suplementos) o con antipsicóticos u otros antagonistas de la dopamina.

Si el tratamiento concomitante con venlafaxina y un ISRS, un SNRI o un agonista del receptor de la serotonina (triptanos) se justifica clínicamente, se recomienda la observación cuidadosa del paciente, especialmente al inicio del tratamiento y aumenta la



CO-SC-7341-1

El síndrome serotoninérgico puede ocurrir con el uso concomitante de venlafaxina y litio.

Diazepam

La venlafaxina no tiene efectos sobre la farmacocinética y farmacodinamia de diazepam y su metabolito activo, desmetildiazepam. El diazepam no parece afectar a la farmacocinética de venlafaxina u O-desmetilvenlafaxina. No se sabe si existe una farmacocinética y / o interacción farmacodinámica con otras benzodiazepinas.

Imipramina

La venlafaxina no afectó a la farmacocinética de la imipramina y 2-OH-imipramina. Hubo un aumento dependiente de la dosis del AUC 2-OH-desipramina proporción de 2,5 a 4,5 veces cuando se administró venlafaxina 75 mg a 150 mg al día. La imipramina no afectó a la farmacocinética de venlafaxina y O-desmetilvenlafaxina. La importancia clínica de esta interacción es desconocida. Se debe tener precaución con la coadministración de venlafaxina y la imipramina.

Haloperidol

Un estudio farmacocinético realizado con haloperidol mostró una reducción del 42% en el aclaramiento total oral, un aumento del 70% en el AUC, un incremento del 88% en la C_{máx}, pero no hubo cambios en la vida media para el haloperidol. Esto debe tenerse en cuenta en los pacientes tratados con haloperidol y venlafaxina de forma concomitante. La importancia clínica de esta interacción es desconocida.

Risperidona

La venlafaxina aumentó el AUC de risperidona en un 50%, pero no alteró significativamente el perfil farmacocinético de la fracción total activa (risperidona más 9-hidroxi-risperidona). La importancia clínica de esta interacción es desconocida.

Metoprolol

La administración concomitante de venlafaxina y metoprolol a voluntarios sanos en un estudio de interacción farmacocinética tanto para los productos medicinales resultó en un aumento de las concentraciones plasmáticas de metoprolol en aproximadamente 30 a 40% sin alterar las concentraciones plasmáticas de su metabolito activo, α -hydroxymetoprolol. La relevancia clínica de este hallazgo en pacientes hipertensos es desconocida. Metoprolol no alteró el perfil farmacocinético de venlafaxina o de su metabolito activo, O-desmetilvenlafaxina. Se debe tener precaución con la coadministración de venlafaxina y metoprolol.

Indinavir:

Un estudio farmacocinético con indinavir ha mostrado una disminución del 28 % en el AUC y una disminución del 36% en la C_{max} de indinavir . Indinavir no afectó a la

farmacocinética de venlafaxina y O - desmetilvenlafaxina . La importancia clínica de esta interacción es desconocida.

Dosificación y Grupo Etario:

La dosis recomendada de Lafaxin® de acuerdo con la indicación a tratar es:

Posología:

Episodios depresivos mayores:

La dosis inicial recomendada de venlafaxina de liberación prolongada es de 75 mg administrados una vez al día. Los pacientes que no responden a la dosis inicial de 75 mg / día pueden beneficiarse de aumentos de dosis hasta una dosis máxima de 375 mg / día. Aumenta la dosificación pueden realizarse a intervalos de 2 semanas o más. Si está justificado clínicamente debido a la gravedad de los síntomas, aumenta la dosis pueden realizarse a intervalos más frecuentes, pero no menos de 4 días.

Debido al riesgo de efectos adversos relacionados con la dosis, aumentos de la dosis deben hacerse sólo después de una evaluación clínica. La dosis efectiva más baja se debe mantener.

Los pacientes deben ser tratados durante un periodo suficiente de tiempo, generalmente de varios meses o más. El tratamiento debe ser reevaluado periódicamente sobre una base de caso por caso. El tratamiento a largo plazo también puede ser apropiado para la prevención de la recurrencia de episodios depresivos mayores (MDE). En la mayoría de los casos, la dosis recomendada en la prevención de la recurrencia de MDE es el mismo que el utilizado durante el episodio actual.

Medicamentos antidepresivos deben continuar durante al menos seis meses tras la remisión.

Trastorno de ansiedad generalizada:

La dosis inicial recomendada de venlafaxina de liberación prolongada es de 75 mg administrados una vez al día. Los pacientes que no responden a la dosis inicial de 75 mg / día pueden beneficiarse de aumentos de dosis hasta una dosis máxima de 225 mg / día. aumenta la dosificación pueden realizarse a intervalos de 2 semanas o más.

Debido al riesgo de efectos adversos relacionados con la dosis, aumentos de la dosis deben hacerse sólo después de una evaluación clínica. La dosis efectiva más baja se debe mantener.

Los pacientes deben ser tratados durante un periodo suficiente de tiempo, generalmente de varios meses o más. El tratamiento debe ser reevaluado regularmente, sobre una base de caso por caso.

Desorden de ansiedad social:

La dosis recomendada para la venlafaxina de liberación prolongada es de 75 mg administrados una vez al día. No hay evidencia de que las dosis mayores confieren ningún beneficio adicional.

Sin embargo, en pacientes individuales que no responden a la inicial 75 mg / día, aumenta hasta una dosis máxima de 225 mg / día puede ser considerado. Aumento de la dosificación pueden realizarse a intervalos de 2 semanas o más.

Debido al riesgo de efectos adversos relacionados con la dosis, aumentos de la dosis deben hacerse sólo después de una evaluación clínica. La dosis efectiva más baja se debe mantener.

Los pacientes deben ser tratados durante un periodo suficiente de tiempo, generalmente de varios meses o más. El tratamiento debe ser reevaluado regularmente, sobre una base de caso por caso.

Trastorno de pánico:

Se recomienda que una dosis de 37,5 mg / día de venlafaxina de liberación prolongada puede utilizar durante 7 días. La dosificación debe ser aumentada a 75 mg / día. Los pacientes que no responden a la dosis / día 75 mg puedan beneficiarse de aumentos de dosis hasta una dosis máxima de 225 mg / día. El aumento de la dosificación puede realizarse a intervalos de 2 semanas o más.

Debido al riesgo de efectos adversos relacionados con la dosis, aumentos de la dosis deben hacerse sólo después de una evaluación clínica. La dosis efectiva más baja se debe mantener.

Los pacientes deben ser tratados durante un periodo suficiente de tiempo, generalmente de varios meses o más. El tratamiento debe ser reevaluado regularmente, sobre una base de caso por caso.

Personas de edad avanzada:

Se considera necesario ningún ajuste específico de la dosis de venlafaxina en base a la edad del paciente. Sin embargo, se debe tener precaución en el tratamiento de las personas de edad (por ejemplo, debido a la posibilidad de insuficiencia renal, la posibilidad de cambios en la sensibilidad de neurotransmisores y la afinidad que ocurre con el envejecimiento). La dosis efectiva más baja se debe utilizar siempre, y los

pacientes deben ser monitorizados cuidadosamente cuando se requiere un aumento de la dosis.

Población pediátrica:

La venlafaxina no está recomendada para uso en niños y adolescentes.

Los estudios clínicos controlados en niños y adolescentes con trastorno depresivo mayor no demostraron la eficacia y no apoyan el uso de venlafaxina en estos pacientes.

No se ha establecido la eficacia y seguridad de la venlafaxina para otras indicaciones en niños y adolescentes menores de 18 años.

Uso en pacientes con insuficiencia hepática:

En pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada , en general, se debe considerar una reducción de la dosis del 50 % . Sin embargo, debido a la variabilidad interindividual en el aclaramiento, individualización de la dosificación puede ser deseable.

Existen datos limitados en pacientes con insuficiencia hepática grave. Se recomienda precaución, y una reducción de la dosis en más del 50 % debe ser considerado. El beneficio potencial debe sopesarse frente a los riesgos en el tratamiento de pacientes con insuficiencia hepática grave.

Uso en pacientes con insuficiencia renal:

Aunque es necesario que los pacientes con la tasa de filtración glomerular (TFG) entre 30-70 ml / minuto sin cambio en la dosis, se recomienda precaución . Para los pacientes que requieren hemodiálisis y en pacientes con insuficiencia renal grave (TFG < 30 ml / min), la dosis debe reducirse en un 50 % . Debido a la variabilidad interindividual en el aclaramiento en estos pacientes, individualización de la dosificación puede ser deseable.

Síntomas de abstinencia al interrumpir el tratamiento con venlafaxina:

La interrupción brusca debe ser evitada. Cuando se interrumpe el tratamiento con venlafaxina, la dosis debe ser reducida gradualmente durante un período de por lo menos una o dos semanas con el fin de reducir el riesgo de reacciones de retirada. Si los síntomas intolerables tras una disminución de la dosis o la interrupción del tratamiento, restablecer la dosis prescrita previamente puede ser considerado. Posteriormente, el médico puede continuar disminuyendo la dosis, pero a un ritmo más gradual.

Forma de administración:

Para uso oral.

Se recomienda que los comprimidos de venlafaxina de liberación prolongada tomarse con comida, aproximadamente a la misma hora cada día. Los comprimidos deben tragarse enteros con líquido y no se dividen, aplastados, se mastican o se disuelven.

Los pacientes tratados con comprimidos de venlafaxina de liberación inmediata pueden cambiar a venlafaxina comprimidos de liberación prolongada en una dosis diaria equivalente más cercano. Por ejemplo, comprimidos de venlafaxina de liberación inmediata de 37,5 mg dos veces al día pueden cambiar a venlafaxina comprimidos de liberación prolongada de 75 mg una vez al día. los ajustes de dosis individuales pueden ser necesarios.

El comprimido de liberación prolongada no se deformará durante toda la digestión liberando el ingrediente activo y se elimina intacto en las heces.

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 tabletas de liberación prolongada que contienen Venlafaxina 225 mg
- Estudios farmacocinéticos y los perfiles comparativos que soportan la validez de las formulaciones de las cuatro concentraciones del producto.
- Inserto 02.07.2015
- Información para prescribir 2.7.2015

Adicionalmente, el interesado presenta Alcance mediante Radicado No. 2016169260 con el fin de allegar resumen de la evaluación farmacológica, de acuerdo a la guía para la presentación de evaluaciones farmacológicas para medicamento nuevo y producto nuevo.

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

3.1.6.7. VITAROS 3 mg/g CREMA

Expediente : 20113619
 Radicado : 2016113896
 Fecha : 19/08/2016
 Interesado : Laboratorios Biopas S.A
 Fabricante : Groupe Parima INC

Composición:

Cada dispensador de dosis única contiene: 300 microgramos de alprostadil en 100 mg de crema (3 mg/g)

Forma farmacéutica: Crema

Indicaciones: Tratamiento de hombres de 18 o más años de edad con disfunción eréctil, que es la incapacidad de alcanzar o mantener una erección penénea suficiente para un desempeño sexual satisfactorio.

Contraindicaciones:

Vitaros no debe usarse en pacientes con algunas de las siguientes condiciones:

- Desórdenes subyacentes como hipotensión ortostática, infarto de miocardio y síncope.
- Hipersensibilidad conocida al Alprostadil o alguno de los excipientes de Vitaros.
- Condiciones que pueden predisponer a priapismo, como ser anemia de células falciformes (o drepanocítica) o heterocigosis para ésta, trombocitopenia, policitemia o mieloma múltiple o leucemia.
- Anatomía anormal del pene como hipospadias severas, en pacientes con deformación anatómica del pene, como curvatura y en pacientes con uretritis y balanitis (inflamación / infección del glande del pene).
- Predisposición a trombosis venosa o quienes presenten síndrome de hiperviscosidad y que, por lo tanto, tengan un riesgo aumentado de priapismo (erección rígida de 4 o más horas de duración).
- Vitaros no debe usarse en pacientes a quienes se les recomienda no realizar actividad sexual, como ser en hombres con condiciones cardiovasculares o cerebrovasculares inestables.
- Vitaros no se debe utilizar para mantener relaciones sexuales con una mujer con capacidad de embarazarse a menos que la pareja utilice un método de barrera o condón

Precauciones y Advertencias:

Efectos Locales

Priapismo:

Se han observado, aunque raramente, erecciones prolongadas de más de 4 horas de duración (priapismo) con el uso de Vitaros. El priapismo fue observado en dos estudios de 3 meses, en 1 paciente (0.06 %) y en el estudio de más de 6 meses, en 5 pacientes (0.4 %). Si presentara priapismo, el paciente debe buscar asistencia médica inmediata. Si el priapismo no se trata inmediatamente, se puede dañar el tejido del pene y puede resultar en la pérdida permanente de la potencia.

Hipotensión/Síncope:

La hipotensión sintomática (mareos) y el síncope se presentaron en un pequeño porcentaje de pacientes 6/1280 (0.5%), durante la dosis en los estudios clínicos de fase 3.

Los pacientes deben estar prevenidos de evitar actividades, como conducir o tareas riesgosas, que pudieran llevar a una lesión si se presentara una hipotensión o síncope después de la administración de Vitaros.

Insuficiencia Hepática:

La farmacocinética de Vitaros no ha sido estudiada formalmente en pacientes con insuficiencia hepática. En estas poblaciones, debido al deficiente metabolismo, puede que la dosis que requiera sea menor.

Insuficiencia Renal:

La farmacocinética de Vitaros no ha sido estudiada formalmente en pacientes con insuficiencia renal. En estas poblaciones, debido al deficiente metabolismo, puede que la dosis que requiera sea menor.

Pacientes con Enfermedad Neurológica:

No se han realizados estudios clínicos en pacientes con un antecedentes de enfermedad neurológica o lesión espinal.

Precauciones Generales:

Precauciones sobre la Administración:

Vitaros debe ser aplicado de acuerdo con las instrucciones antes mencionadas. La exposición intrauretral inadvertida puede resultar en ardor del pene o sensación de hormigueo y dolor.

Se carece de información sobre la exposición intrauretral repetida a largo plazo de Vitaros.

Enfermedad de Transmisión Sexual:

Debe informarse a los pacientes que Vitaros no otorga protección contra el contagio de enfermedades de transmisión sexual. Debe aconsejarse a los pacientes y parejas que usen Vitaros que usen medidas de protección necesarias para prevenir el contagio de enfermedades de transmisión sexual, incluyendo al virus de inmunodeficiencia humana (VIH).

Efectos Adversos de la Pareja Sexual:

Los profesionales de la salud deben aconsejar a sus pacientes que informen a sus parejas sexuales que están usando Vitaros. Las parejas de los usuarios de Vitaros pueden experimentar eventos adversos, más comúnmente irritación vaginal. Por ello es preferible el uso de método de barrera (condón, profiláctico).

No han sido estudiados los efectos de Vitaros sobre la mucosa oral ni anal. Se debe usar método de barrera (condón, profiláctico) para practicar sexo oral (felación) o sexo anal.

Uso con Parejas: Mujeres en Edad Reproductiva, Mujeres Embarazadas y en Periodo de Lactancia:

Vitaros no tiene propiedades anticonceptivas. Se recomienda que las parejas que usan Vitaros utilicen un método de anticoncepción adecuado si la pareja femenina tiene el potencial de quedar embarazada.

No existe información sobre los efectos del alprostadil sobre el embarazo temprano, en los niveles que llegan a la pareja mujeres. Se debe usar condón para el coito con mujeres en edad reproductiva, embarazo o lactancia.

Uso con Condones (profilácticos) de Látex:

Para el uso solo se investigaron condones de materiales a base de látex; en caso de empleo de otros materiales no se puede excluir el riesgo de daño del condón.

Reacciones Adversas:

Datos de los Estudios Clínicos:

Los eventos adversos relacionados con el fármaco más comúnmente reportados por los pacientes durante los estudios clínicos fueron reacciones locales urogenitales, transitorias, en el sitio de la aplicación o alrededor del mismo, incluyendo ardor, dolor, comezón (prurito, picazón), hormigueo y eritema del pene después de la aplicación, las cuales fueron de intensidad leves a moderadas y transitorias, con una duración de 1 a 2 horas.

Estos eventos adversos locales fueron bien tolerados por la mayoría de los pacientes y fueron comparables entre las dosis de alprostadil.

Lista Tabulada de Reacciones Adversas:

Los eventos adversos más comúnmente reportados en el tratamiento con Vitaros se presentan en la siguiente tabla. (Muy común $\geq 1/10$; Común $\geq 1/100$, $<1/10$; No común $\geq 1/1000$, $<1/100$; Raros $\geq 1/10000$, $<1/1000$; Muy raros $<1/10000$).

Tabla 1 Reacciones Adversas

Clasificación de Sistema de Órgano (MedDRA)	Frecuencia	Reacción Adversa
Desórdenes del sistema nervioso	No común	Hiperestesia
Desórdenes del sistema vascular*	No común	Mareos Síncope Hipotensión
Desórdenes de la piel y el tejido subcutáneo	Frecuente	Rash (erupción)
Desórdenes del tejido musculoesquelético y conectivo	Poco frecuente	Dolor en las extremidades
Desórdenes renales y urinarios	Frecuente	Dolor uretral

	Poco frecuente	Estenosis uretral Inflamación del tracto urinario
Desórdenes del sistema reproductivo y de las mamas	Frecuente	Ardor peneano Dolor peneano Eritema peneano Dolor genital Malestar genital Eritema genital Aumento en la erección Prurito genital Edema peneano Balanitis Hormigueo peneano Pulsaciones en el pene Entumecimiento del pene En las parejas femeninas: Sensación de ardor vulvovaginal Vaginitis
	Poco frecuente	Prurito peneano Erupciones (rash) genital Dolor escrotal Plenitud genital Rigidez excesiva Falta de sensación peneana Erección prolongada / priapismo† En las parejas femeninas: Prurito vulvovaginal
Desórdenes generales y condiciones en el sitio de administración	Poco frecuente	Dolor en el sitio de aplicación

† El priapismo (Erección de más de 4 horas de duración) es una condición seria que requiere de un rápido tratamiento de un médico.

Poblaciones Especiales:

No existe una clara indicación de que alprostadil aumente el riesgo de eventos cardiovasculares, más allá de su efecto vasodilatador; no obstante, no puede excluirse que pacientes con enfermedades / factores de riesgo subyacentes presenten un riesgo mayor frente a la combinación de un aumento de la actividad sexual / física que está asociada con el uso de alprostadil

Interacciones:

No se realizaron estudios de interacción farmacocinética y farmacodinámica con Vitaros. Basándose en la naturaleza de su metabolismo se considera que las interacciones medicamentosas son improbables.

Inhibidores de la 5-Fosfodiesterasa (PDE-5):

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de Vitaros en combinación con otros tratamientos para la disfunción eréctil, especialmente el tratamiento combinado con inhibidores de la 5-Fosfodiesterasa (PDE-5) o sildenafil, tadalafil y vardenafil. Por lo tanto, Vitaros no debe ser usada en combinación con inhibidores de la PDE-5. Puesto que tanto Vitaros como los inhibidores de PDE-5 tienen efectos cardiovasculares, no se puede excluir un riesgo cardiovascular incrementado y aditivo.

Implantes de Pene, Fármacos Alfa Bloqueantes, Relajantes del Músculo Liso:

No se han llevado a cabo estudios de interacción de Vitaros en combinación con implantes de pene o relajantes del músculo liso como la papaverina ni fármacos usados para inducir erecciones como los alfa bloqueantes (p. ej. fentolamina intracavernosa, timoxamina). Cuando se utilizan en combinación existe riesgo de priapismo (erección anormalmente prolongada y dolorosa).

Simpaticomiméticos, Descongestivos, Supresores del Apetito:

No se han llevado a cabo estudios de Vitaros en combinación con simpaticomiméticos, descongestivos y supresores del apetito (agentes anorexígenos). Cuando se usan en combinación puede existir una reducción en el efecto de alprostadil (inhibición por interacción farmacológica).

Anticoagulantes, Inhibidores de la Agregación Plaquetaria:

No se han llevado a cabo estudios de interacción de Vitaros en combinación con anticoagulantes ni inhibidores de la agregación plaquetaria.

Cuando se usan en combinación puede existir un riesgo aumentado de sangrado uretral, hematuria.

Fármacos antihipertensivos y medicamentos vasoactivos:

Los pacientes tratados concomitantemente con fármacos antihipertensivos y medicamentos vasoactivos pueden mostrar un riesgo aumentado de hipotensión, especialmente en pacientes ancianos.

Dosificación y Grupo Etario:

Dosis recomendadas:

Vitaros se aplica de manera tópica en la punta del pene (meato u orificio por donde sale la orina). Vitaros está disponible en la concentración de dosificación de 300 mcg de alprostadil, cada 100 mg de crema.

Vitaros debe ser usado a demanda para lograr una erección. Antes de la auto-administración cada paciente debe ser instruido por un profesional médico sobre la técnica correcta para la administración de Vitaros.

La frecuencia máxima de uso será de no más de 2 a 3 veces por semana y de sólo una vez en un periodo de 24 horas. Cada dispensador de dosis única de Vitaros es para un único uso y debe desecharse apropiadamente después de emplearlo.

El inicio del efecto es de 5 a 30 minutos después de la administración. La duración del efecto es aproximadamente 1 a 2 horas. Sin embargo, la duración real variará de paciente a paciente.

La dosis inicial debe ser recomendada por un médico. Puede considerarse una dosis inicial de 300 mcg, especialmente en pacientes con DE (disfunción eréctil) severa, que presenten comorbilidades o no hayan respondido a los inhibidores de la PDE-5.

Los pacientes deben ser instruidos sobre la técnica apropiada de administración, se les debe proporcionar información sobre posibles efectos colaterales (como mareos, desmayos) y la necesidad de evitar operar maquinaria / conducir vehículos hasta que esté consciente de su tolerancia al fármaco.

Dosis Recomendadas – Poblaciones especiales:

* Insuficiencia Hepática:

La farmacocinética de Vitaros no ha sido estudiada formalmente en pacientes con insuficiencia hepática. En estas poblaciones, debido al deficiente metabolismo, puede que la dosis que requiera sea menor.

* Insuficiencia Renal:

La farmacocinética de Vitaros no ha sido estudiada formalmente en pacientes con insuficiencia renal. En estas poblaciones, debido al deficiente metabolismo, puede que la dosis que requiera sea menor.

* Pediátricos:

No han sido estudiados los efectos de la edad en la farmacocinética del Alprostadil tópico. Vitaros no está indicado para uso en niños ni en individuos menores de 18 años.

Método de Administración:

Aplicar Vitaros en la punta del pene (meato u orificio por donde sale la orina) dentro de los 5 a 30 minutos antes del momento esperado del coito, siguiendo las instrucciones que a continuación se mencionan:

1. Lavar sus manos antes de aplicar Vitaros. Retirar el dispensador del sobre protector rasgando completamente a lo largo del borde punteado. Retirar el dispensador del sobre. Guardar el sobre para después desechar el dispensador usado. Retirar la tapa de la punta del dispensador

2. Sujetar la punta del pene con una mano y manipular cuidadosamente para ampliar la apertura del orificio de la punta del pene (meato u orificio por donde sale la orina). Ver la Fig. 2 (Nota, si usted no está circuncidado, primero retraer y sujetar la piel del prepucio antes de ampliar la apertura del pene).

3. Sujetar el barril del dispensador entre sus dedos y colocar la punta del mismo sobre el orificio de la punta del pene (meato u orificio por donde sale la orina) y, cuidadosamente, presionar el émbolo con su pulgar hasta que toda la crema haya salido del barril del dispensador. Nota: No inserte la punta del dispensador en el orificio de la punta del pene (meato u orificio por donde sale la orina).

4. Sujetar el pene en posición vertical durante aproximadamente 30 segundos para permitir que la crema penetre. Probablemente exista cierta cantidad de crema que no entre en el orificio de la punta del pene (meato u orificio por donde sale la orina). El exceso de crema variará de acuerdo con el paciente y no es inusual que hasta la mitad de la dosis permanezca en el borde de la apertura. No use una segunda dosis para compensar la crema que no ingresó en el orificio de la punta del pene (meato u orificio por donde sale la orina). Cualquier exceso de crema en el orificio de la punta del pene (meato u orificio por donde sale la orina) puede ser frotada suavemente con la punta del dedo en el orificio y la piel circundante al sitio de aplicación.

5. Recuerde, cada dispensador de Vitaros está diseñado para una sola administración.

Volver a poner la tapa en el dispensador colocarlo en el sobre abierto, doblarlo y desecharlo de acuerdo a los requisitos locales.

6. Vitaros puede irritar los ojos. Lave sus manos después de aplicar Vitaros.

Las ilustraciones proporcionadas pueden ser sustituidas por ilustraciones regionales apropiadas para la técnica de administración:

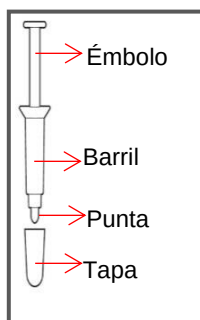


Fig. 1

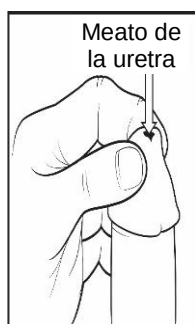


Fig. 2

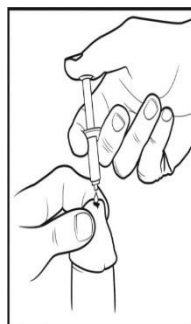


Fig. 3

Vía de Administración: Tópica en la punta del pene

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación Farmacológica de la Nueva Concentración
- Inclusión en las Normas Farmacológicas
- Inserto Versión Julio 2016
- Resumen de las Características del Producto Versión Julio 2016

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

3.1.7. INCLUSIÓN EN NORMAS FARMACOLOGICAS

3.1.7.1. DESONISAL 0.10%.

Expediente : 19953180
 Radicado : 2016019356
 Fecha : 17/02/2016
 Fecha CR : 21/09/2016
 Interesado : El Grupo Técnico de Medicamentos de la Dirección de Medicamentos

Composición: Desonida 0,10000 g 100 mL. de loción, Ácido Salicílico 3,00000 g 100 mL. de loción.

Forma Farmacéutica: Solución Tópica

Indicaciones: Infecciones inflamatorias cutáneas. Coadyuvante en el tratamiento del acné.

Contraindicaciones y Advertencias: Hipersensibilidad a los componentes, lesiones tuberculosas, fungosas o virales de la piel. Evítese el contacto con los ojos.

El grupo de registros de la dirección de medicamentos y productos biológicos solicita a la sala especializada de comisión revisora de medicamentos comedidamente, asignar norma farmacológica para la asociación desonida 0,10 g + ácido salicílico 3,00 g en 100 ml. de loción (solución tópica), conceptuar sobre las posibles indicaciones, contraindicaciones, precauciones y advertencias, dosificación, condición de venta.

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

3.1.9.1 SYNFLORIX VACUNA

Expediente : 20004822
 Radicado : 2016159772
 Fecha : 10/11/2016
 Interesado : Glaxosmithkline Colombia S.A.

Composición: Una dosis (0.5 ml) contiene 1 microgramo de polisacárido de los serotipos 1^{1,2}, 5^{1,2}, 6B^{1,2}, 7F^{1,2}, 9V^{1,2}, 14^{1,2} y 23F^{1,2}, y 3 microgramos de los serotipos 4^{1,2}, 18C^{1,3} y 19F^{1,4}

Forma farmacéutica: Suspensión Inyectable

Indicaciones: Inmunización activa de lactantes y niños a partir de 6 semanas hasta 5 años de edad contra la enfermedad causada por los serotipos 1, 4, 5, 6b, 7f, 9v, 14, 18c, 19f, 23f y el serotipo con reacción cruzada 19a de la vacuna contra el streptococcus pneumoniae (incluyendo sepsis, meningitis, neumonía, bacteremia y otitis media aguda)

Contraindicaciones: Synflorix® no deberá administrarse a sujetos con hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes de la vacuna.

Precauciones y advertencias: es una buena práctica clínica que la vacunación sea precedida por una revisión del historial médico (especialmente en lo que se refiere a vacunaciones previas y la posible ocurrencia de eventos indeseables) y un examen médico.

Al igual que con todas las vacunas inyectables, siempre se debe tener prontamente disponible tratamiento médico apropiado y supervisión para el caso poco común de presentarse un episodio anafiláctico después de la administración de la vacuna.

Al igual que con otras vacunas, la administración de synflorix® deberá posponerse en sujetos que padezcan de una enfermedad febril severa aguda. Sin embargo, la presencia de una infección menor, como un resfriado, no deberá ser causa del aplazamiento de la vacunación.

Synflorix® no deberá administrarse por vía intravascular o intradérmica bajo ninguna circunstancia. No se dispone de datos sobre la administración subcutánea de synflorix®.

Puede presentarse síncope (desmayos) después, o incluso antes, de cualquier vacunación como una respuesta psicogénica a la inyección con aguja. Es importante que se tengan implementados los debidos procedimientos para evitar las lesiones por desmayos.

Como para otras vacunas de administración intramuscular, deberá tenerse precaución al administrarse synflorix® a individuos con trombocitopenia o cualquier trastorno de la coagulación, ya que podría ocurrir sangrado tras una administración intramuscular a estos sujetos. Synflorix® no protege contra otros serogrupos neumocócicos que no sean los incluidos en la vacuna. Aunque se produce una respuesta inmune frente al toxoide diftérico, al toxoide tetánico y a la proteína d (la proteína d está altamente conservada en todas las cepas de haemophilus influenzae, incluido el nthi), la inmunización con synflorix® no sustituye a la inmunización de rutina con las vacunas antidiftérica, antitetánica o contra haemophilus influenzae tipo b. Asimismo, deberán seguirse las recomendaciones oficiales para las inmunizaciones contra la difteria, tétanos y haemophilus influenzae tipo b.

Al igual que con cualquier vacuna, es posible que no se obtenga una respuesta inmune protectora en todos los vacunados.

No se dispone de los datos de seguridad e inmunogenicidad en niños con un mayor riesgo de infecciones neumocócicas (anemia drepanocítica, disfunción esplénica congénita y adquirida, infectados por vih, malignidad, síndrome nefrótico).

Los niños con una respuesta inmune deficiente, ya sea debido al uso de terapia inmunosupresora, un defecto genético, infección por vih, u otras causas, podrían tener una respuesta reducida de anticuerpos frente a la inmunización activa.

Para niños en alto riesgo de enfermedad neumocócica (como niños con anemia drepanocítica, asplenia, infección por VIH, enfermedad crónica o que estén inmunocomprometidos):

Para menores de 2 años de edad, deberá administrarse la serie de vacunación de synflorix® apropiada para la edad.

Para ≥ 2 años de edad, deberá administrarse una vacuna de polisacárido neumocócico 23 valente.

La administración profiláctica de antipiréticos antes o inmediatamente después de la administración de la vacuna puede reducir la incidencia e intensidad de las reacciones febriles post-vacunación. Sin embargo, los datos sugieren que el uso de paracetamol profiláctico podría reducir la respuesta inmune a las vacunas antineumocócicas. La relevancia clínica de esta observación todavía se desconoce.

Deberá considerarse el riesgo potencial de apnea y la necesidad de que se efectúe una monitorización respiratoria durante 48-72 h cuando se administre la serie de inmunización primaria a lactantes muy prematuros (nacidos ≤ 28 semanas de gestación) y especialmente para los que tengan una historia previa de inmadurez respiratoria. Como el beneficio de la vacunación es alto en este grupo de lactantes, la vacunación no debe ser omitida o retrasada.

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.
- Inserto versión GDS 015/IPI 015 del 31 de mayo de 2016
- Información para prescribir versión GDS 015/IPI 015 del 31 de mayo de 2016

Nueva dosificación:

Posología y administración

Lactantes a partir de 6 semanas hasta 6 meses de edad:

Serie primaria de 3 dosis

Se recomienda una serie de inmunización de 4 dosis, cada una de 0,5 ml para garantizar una protección óptima: 3 dosis primarias con un intervalo de al menos 1 mes entre las dosis y una dosis de refuerzo al menos 6 meses después de la última dosis primaria. La

primera dosis podrá administrarse desde las 6 semanas de edad y la dosis de refuerzo desde los 9 meses de edad en adelante

Serie primaria de 2 dosis

De manera alternativa, cuando Synflorix™ se administre como parte de un programa de inmunización infantil de rutina, podrá administrarse una serie de 3 dosis, cada una de 0,5 ml: 2 dosis primarias administradas con diferencia de 2 meses y una dosis de refuerzo al menos 6 meses después de la última dosis primaria. La primera dosis podrá administrarse desde las 6 semanas de edad y la dosis de refuerzo desde los 9 meses de edad en adelante

Lactantes prematuros nacidos después de al menos 27 semanas de gestación

Se recomienda una serie de inmunización de 4 dosis de 0,5 ml cada una: 3 dosis primarias; la primera de las dosis se administra generalmente a los 2 meses de edad, y las dosis sucesivas se administran a intervalos de al menos 1 mes con una dosis de refuerzo al menos 6 meses después de la última dosis primaria.

Lactantes y niños mayores no vacunados previamente:

- Edad entre 7 y 11 meses: 2 dosis de 0,5 ml con un intervalo de al menos 1 mes entre las dosis. Se recomienda una tercera dosis en el segundo año de vida con un intervalo de al menos 2 meses después de la última dosis del esquema primario.
- Edad entre 12 meses y 5 años: 2 dosis de 0,5 ml con un intervalo de al menos 2 meses entre las dosis.

Poblaciones especiales:

En individuos con condiciones subyacentes que los predisponen a padecer una enfermedad neumocócica invasiva (como anemia drepanocítica (sickle cell disease, SCD) o infección por VIH) se puede administrar Synflorix™:

- En lactantes como se describe anteriormente en “Serie primaria de 3 dosis”.
- En niños no vacunados entre los 7 meses y 2 años de edad como se describe anteriormente en “Lactantes y niños mayores no vacunados previamente”.

Deberán observarse las recomendaciones oficiales al inmunizar con Synflorix™.

Se recomienda que los sujetos que reciban una primera dosis de Synflorix™ terminen el esquema de vacunación completo con Synflorix™.

La vacuna deberá administrarse por inyección intramuscular. Los sitios de administración preferidos son la cara anterolateral del muslo en los lactantes o el músculo deltoides de la parte superior del brazo en los niños.

Nuevas precauciones y advertencias:

Es una buena práctica clínica que la vacunación sea precedida por una revisión del historial médico (especialmente en lo que se refiere a vacunaciones previas y la posible ocurrencia de eventos indeseables) y un examen médico.

Al igual que con todas las vacunas inyectables, siempre se debe tener prontamente disponible tratamiento médico apropiado y supervisión para el caso poco común de presentarse un episodio anafiláctico después de la administración de la vacuna.

Al igual que con otras vacunas, la administración de Synflorix™ deberá posponerse en sujetos que padezcan de una enfermedad febril severa aguda. Sin embargo, la presencia de una infección menor, como un resfriado, no deberá ser causa del aplazamiento de la vacunación.

Synflorix™ no deberá administrarse por vía intravascular o intradérmica bajo ninguna circunstancia. No se dispone de datos sobre la administración subcutánea de Synflorix™.

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 las lesiones por desmayos.

Como para otras vacunas de administración intramuscular, deberá tenerse precaución al administrarse Synflorix™ a individuos con trombocitopenia o cualquier trastorno de la coagulación, ya que podría ocurrir sangrado tras una administración intramuscular a estos sujetos.

Synflorix™ no protege contra otros serogrupos neumocócicos que no sean los incluidos en la vacuna. Aunque se produce una respuesta inmune frente al toxoide diftérico, al toxoide tetánico y a la Proteína D (la proteína D está altamente conservada en todas las cepas de *Haemophilus influenzae*, incluido el NTHi), la inmunización con Synflorix™ no sustituye a la inmunización de rutina con las vacunas antidiftérica, antitetánica o contra *Haemophilus influenzae* tipo B (Hib). Asimismo, deberán seguirse las recomendaciones oficiales para las inmunizaciones contra la difteria, tétanos e Hib.

Al igual que con cualquier vacuna, es posible que no se obtenga una respuesta inmune protectora en todos los vacunados.

Se dispone de los datos de seguridad e inmunogenicidad para lactantes y niños infectados por VIH con SCD. No se dispone de datos de seguridad e inmunogenicidad de Synflorix™ para individuos con otros grupos inmunocomprometidos específicos y se debe considerar la vacunación caso por caso.

Los niños con una respuesta inmune deficiente, ya sea debido al uso de terapia inmunosupresora, un defecto genético, infección por VIH, u otras causas, podrían tener una respuesta reducida de anticuerpos frente a la inmunización activa.

Para niños en alto riesgo de enfermedad neumocócica (como niños con SCD, asplenia, infección por VIH, enfermedad crónica o aquellos que estén bajo otras condiciones de inmunocompromiso):

- Para menores de 2 años de edad, deberá administrarse la serie de vacunación de Synflorix™ apropiada para la edad.
- Para ≥ 2 años de edad, deberá administrarse una vacuna de polisacárido neumocócico 23-valente, según las recomendaciones locales.

La administración profiláctica de antipiréticos antes o inmediatamente después de la administración de la vacuna puede reducir la incidencia e intensidad de las reacciones febriles post-vacunación. Sin embargo, los datos sugieren que el uso de paracetamol profiláctico podría reducir la respuesta inmune a las vacunas antineumocócicas. La relevancia clínica de esta observación todavía se desconoce.

Deberá considerarse el riesgo potencial de apnea y la necesidad de que se efectúe una monitorización respiratoria durante 48-72 h cuando se administre la serie de inmunización primaria a lactantes muy prematuros (nacidos ≤ 28 semanas de gestación) y especialmente para los que tengan una historia previa de inmadurez respiratoria. Como el beneficio de la vacunación es alto en este grupo de lactantes, la vacunación no debe ser omitida o retrasada.

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.

B) PRODUCTOS DE SÍNTESIS QUÍMICA

3.1.9.2 JADENU®90 mg TABLETAS RECUBIERTAS JADENU®180 mg TABLETAS RECUBIERTAS JADENU®360 mg TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 2016151300 / 2016151303 / 2016151305
Radicado : 20084962 / 20096376 / 20096377
Fecha : 25/10/2016
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 90 mg de Deferasirox
Cada tableta recubierta contiene 180 mg de Deferasirox
Cada tableta recubierta contiene 360 mg de Deferasirox

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

- Tratamiento de la sobrecarga crónica de hierro debida a transfusiones sanguíneas (hemosiderosis transfusional) en pacientes adultos y pediátricos (a partir de los dos años de edad).
- Tratamiento de la sobrecarga crónica de hierro en pacientes de por lo menos 10 años de edad que padecen síndromes talasémicos no dependientes de transfusiones.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al deferasirox o a cualquiera de los excipientes. Depuración de creatinina <40 ml/min o creatinina sérica más del doble (>2) del límite superior del intervalo normal de valores apropiados para la edad. Pacientes con riesgo elevado de síndrome mielodisplásico y pacientes con otras neoplasias malignas hemáticas y no hemáticas que no se beneficiarán de un tratamiento quelante debido al rápido avance de su enfermedad.

Precauciones y advertencias:

- Cautela en los pacientes ancianos debido a la mayor frecuencia de reacciones adversas.
- Precaución en los pacientes con depuración de creatinina entre 40 y menos de 60 ml/min, especialmente si existen factores de riesgo adicionales que puedan menoscabar la función renal. Supervisión mensual de la depuración de creatinina, la creatinina sérica y la proteinuria: puede ser necesario reducir la dosis en algunos casos de aumento no progresivo de la creatinina sérica. Se interrumpirá la administración de jadenu® si la creatinina sérica muestra un aumento progresivo por encima del límite superior de los valores normales correspondientes a la edad. Se recomienda la vigilancia más asidua de la creatinina en los pacientes con mayor riesgo de complicaciones renales. Notificaciones esporádicas de insuficiencia renal aguda, que en ocasiones requirió diálisis. Notificaciones de tubulopatía renal, principalmente en niños con betatalasemia y cifras de ferritina sérica <1500 $\mu\text{G/L}$.
- No se recomienda en los pacientes con disfunción hepática grave (clase c de child-pugh). Se recomienda supervisar las transaminasas séricas, la bilirrubina y la fosfatasa alcalina antes de iniciar el tratamiento, cada dos semanas durante el primer mes y posteriormente una vez por mes. Se interrumpirá la administración de jadenu® si se produce un aumento persistente y progresivo de las concentraciones de transaminasas séricas no atribuible a otras causas. Se han descrito casos de insuficiencia hepática durante el uso comercial del producto.
- Puede haber irritación gastrointestinal. Se han registrado casos de úlceras y hemorragias gastrointestinales en los pacientes, entre ellos, niños y adolescentes.

Se han observado úlceras múltiples en algunos pacientes. Ha habido notificaciones de úlceras complicadas con perforación gastrointestinal (algunas con desenlace mortal). Ha habido informes esporádicos de hemorragias gastrointestinales mortales, especialmente en pacientes ancianos que padecían neoplasias hemáticas avanzadas de carácter maligno o tenían cifras reducidas de plaquetas. Precaución en los pacientes con cifras de plaquetas $<50 \times 10^9/l$.

- Durante la comercialización del producto se han registrado casos de síndrome de stevens-johnson. Ante un presunto caso de dicho síndrome, se debe suspender de forma inmediata y definitiva el tratamiento con jadenu®.
- Erupciones cutáneas: se debe interrumpir la administración de jadenu® en caso de que ocurran erupciones cutáneas graves.
- Se debe suspender definitivamente la administración en caso de que ocurran reacciones de hipersensibilidad.
- Pruebas oftalmológicas y audiológicas anuales.
- No debe usarse durante el embarazo, a menos que sea absolutamente necesario.
- No se recomienda durante la lactancia.
- No debe administrarse junto con otros tratamientos quelantes de hierro.
- El producto contiene lactosa.

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

- Modificación de dosificación.
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Modificación de reacciones adversas.
- Inserto No. Ref.: 2015-PSB/GLC-0763-s de fecha de Distribución 25 de Noviembre de 2015.
- Declaración sucinta (BSS) No. Ref: 2015-PSB/GLC-0763-s de fecha de Distribución 25 de Noviembre de 2015.

Nueva dosificación:

Sobrecarga transfusional de hierro

Posología

Se recomienda iniciar el tratamiento con Jadenu después de la transfusión de unas 20 unidades de concentrado de eritrocitos (unos 100 ml/kg) o cuando la monitorización clínica indique la presencia de una sobrecarga crónica de hierro (p. ej., ferritina sérica >1000 µg/l). Las dosis (en miligramos por kilogramo) deben calcularse y redondearse al tamaño más próximo de comprimido entero.

Los objetivos de la terapia quelante de hierro son la eliminación de la cantidad de hierro administrado en las transfusiones y, si procede, la reducción de la carga de hierro existente. La decisión de eliminar el hierro acumulado se tomará caso por caso, en función de los beneficios y los riesgos clínicos previsibles del tratamiento quelante.

Los comprimidos recubiertos de Jadenu constituyen una formulación que contiene una dosis adaptada de deferasirox y ofrece una mayor biodisponibilidad que la de los comprimidos dispersables de Exjade. Si el paciente viene recibiendo tratamiento quelante con los comprimidos dispersables de Exjade y pasa a tomar Jadenu, la dosis de Jadenu debe ser un 30% inferior a la de Exjade, redondeada al tamaño más próximo de comprimido entero.

En la Tabla 1 se muestran las dosis correspondientes a ambas formulaciones.

Tabla 1 Comparación posológica entre los comprimidos recubiertos y los comprimidos dispersables (sobrecarga transfusional de hierro)

	Jadenu Comprimidos recubiertos	Exjade Comprimidos dispersables
Dosis inicial	14 mg/kg al día	20 mg/kg al día
Dosis iniciales	7 mg/kg al día	10 mg/kg al día
alternativas	21 mg/kg al día	30 mg/kg al día
Escalones de ajuste	3,5-7 mg/kg	5-10 mg/kg
Dosis máxima	28 mg/kg al día	40 mg/kg al día

Dosis inicial

La dosis diaria inicial recomendada de Jadenu es de 14 mg/kg de peso corporal.

Si el paciente recibe más de 14 ml/kg de concentrado de eritrocitos al mes (>4 unidades al mes en el caso de un adulto, aproximadamente) y si el objetivo es reducir la sobrecarga de hierro, considérese la posibilidad de administrar una dosis inicial diaria de 21 mg/kg.

Si el paciente recibe menos de 7 ml/kg de concentrado de eritrocitos al mes (<2 unidades al mes en el caso de un adulto, aproximadamente) y si el objetivo es mantener la cantidad de hierro del cuerpo, considérese la posibilidad de administrar una dosis diaria inicial de 7 mg/kg. Si el paciente ya está tratado adecuadamente con deferoxamina, se puede administrar una dosis inicial de Jadenu igual a un tercio de la dosis de deferoxamina (p. ej.: un paciente que recibe 40 mg/kg al día de deferoxamina durante 5 días a la

semana, o una dosis equivalente, podría pasar a recibir una dosis diaria inicial de 14 mg/kg al día de Jadenu).

Ajuste de la dosis

Se recomienda controlar a intervalos mensuales la ferritina sérica y, si es necesario, ajustar cada 3 o 6 meses la dosis de Jadenu, según la tendencia de las cifras de ferritina sérica. Los reajustes de la dosis se pueden realizar gradualmente a razón de 3,5 mg/kg a 7 mg/kg por vez y deberán adaptarse a los objetivos terapéuticos y la respuesta de cada paciente (mantenimiento o reducción de la carga de hierro). Si no se logra un control suficiente con dosis de 21 mg/kg (p. ej., si las concentraciones séricas de ferritina siguen por encima de los 2500 µg/l y no dan muestras de disminuir con el tiempo), puede plantearse la administración de hasta 28 mg/kg. Se desaconsejan las dosis mayores que 28 mg/kg, pues apenas se tiene experiencia con dosis superiores a ese valor.

Si las concentraciones séricas de ferritina han alcanzado el valor deseado (que habitualmente oscila entre los 500 µg/l y los 1000 µg/l), se planteará la reducción gradual de la dosis a razón de 3,5 mg/kg o 7 mg/kg por vez a fin de mantener las concentraciones séricas de ferritina dentro del intervalo de valores deseados. Si la concentración de ferritina sérica se mantiene por debajo de los 500 µg/l, se planteará la posibilidad de interrumpir el tratamiento. Como sucede con otros tratamientos quelantes de hierro, es posible que aumente el riesgo de toxicidad de Jadenu si se administran dosis demasiado altas a pacientes que tienen una carga de hierro baja o concentraciones séricas de ferritina levemente altas.

Síndromes talasémicos no dependientes de transfusiones

Posología

Solamente debe instituirse el tratamiento quelante cuando existan indicios de sobrecarga de hierro (concentración hepática de hierro [CHH] ≥ 5 mg de hierro por gramo [Fe/g] de peso seco [p.s.] o ferritina sérica que no baja de >800 µg/l). Si no se determina la CHH, se recomienda precaución durante el tratamiento quelante a fin de reducir al mínimo el riesgo de quelación excesiva.

Los comprimidos recubiertos de Jadenu constituyen una formulación que contiene una dosis adaptada de deferasirox y ofrece una mayor biodisponibilidad que la de los comprimidos dispersables de Exjade. Si el paciente viene recibiendo tratamiento quelante con los comprimidos dispersables de Exjade y pasa a tomar Jadenu, la dosis de Jadenu debe ser un 30% inferior a la de Exjade, redondeada al tamaño más próximo de comprimido entero.

En la Tabla 2 se muestran las dosis correspondientes a ambas formulaciones.

Tabla 2 Comparación posológica entre los comprimidos recubiertos y los comprimidos dispersables (talasemia no dependiente de transfusiones)

	Jadenu Comprimidos recubiertos	Exjade Comprimidos dispersables
Dosis inicial	7 mg/kg al día	10 mg/kg al día
Escalones de ajuste	3,5-7 mg/kg	5-10 mg/kg
Dosis máxima	14 mg/kg al día	20 mg/kg al día

Dosis inicial

La dosis diaria inicial recomendada de Jadenu es de 7 mg/kg de peso corporal.

Ajuste de la dosis

Se recomienda vigilar la ferritina sérica una vez por mes. Cada 3 o 6 meses durante el tratamiento hay que considerar la posibilidad de aumentar la dosis a razón de 3,5 mg/kg a 7 mg/kg cada vez si la CHH es ≥ 7 mg Fe/g p.s., o la ferritina sérica no baja de >2000 $\mu\text{g/l}$ y no tiende a disminuir, siempre que el paciente tolere bien el medicamento. Se desaconsejan las dosis mayores que 14 mg/kg, pues no se tiene experiencia con dichas dosis en los pacientes con síndromes talasémicos no dependientes de transfusiones.

Si no se ha determinado la CHH del paciente y la ferritina sérica es ≤ 2000 $\mu\text{g/l}$, la dosis no debe sobrepasar los 7 mg/kg.

Si se ha aumentado la dosis a >7 mg/kg, se recomienda reducirla a 7 mg/kg o menos cuando la CHH se reduzca a <7 mg Fe/g p.s. o la ferritina sérica baje a ≤ 2000 $\mu\text{g/l}$.

El tratamiento debe interrumpirse una vez que se haya logrado una concentración corporal de hierro satisfactoria (CHH <3 mg Fe/g p.s. o ferritina sérica <300 $\mu\text{g/l}$), y reanudarse cuando la vigilancia clínica indique la presencia de una sobrecarga crónica de hierro.

Sobrecarga transfusional de hierro y síndromes talasémicos no dependientes de transfusiones

Poblaciones especiales

Pacientes con disfunción renal

El tratamiento con Jadenu se administrará con cautela a los pacientes cuyas concentraciones séricas de creatinina sobrepasen el límite superior del intervalo normal

de valores para su edad. Deben extremarse las precauciones en caso de depuración de creatinina entre 40 ml/min y <60 ml/min, sobre todo ante la presencia de otros factores de riesgo que puedan afectar a la función renal, como la polimedicación, la deshidratación o las infecciones agudas. Las recomendaciones posológicas iniciales para los pacientes con disfunción renal son las mismas que las descritas anteriormente. Se controlará todos los meses la concentración de creatinina sérica de todos los pacientes y, en caso necesario, se puede reducir la dosis diaria en 7 mg/kg.

Pacientes con disfunción hepática

Se ha estudiado el deferasirox en un ensayo clínico con pacientes con disfunción hepática. En los pacientes con disfunción hepática moderada (clase B de Child-Pugh), la dosis inicial debe reducirse en un 50%. Jadenu no debe administrarse a pacientes con disfunción hepática grave (clase C de Child-Pugh) (véanse los apartados Advertencias y precauciones y Farmacología clínica). Se debe vigilar la función hepática de todos los pacientes antes de instaurar el tratamiento, cada dos semanas durante el primer mes y posteriormente con periodicidad mensual.

Pacientes pediátricos

Las recomendaciones posológicas para los adultos son asimismo válidas para los pacientes pediátricos. A la hora de calcular la dosis es necesario tener en cuenta la evolución del peso de los pacientes pediátricos.

Pacientes geriátricos

Las recomendaciones posológicas para los pacientes geriátricos son idénticas a las descritas anteriormente. En los ensayos clínicos, los ancianos presentaron una mayor frecuencia de reacciones adversas que los pacientes más jóvenes, por lo que es necesaria la observación atenta en caso de que se produzcan reacciones adversas que requieran un ajuste de la dosis.

Modo de administración

Los comprimidos recubiertos deben ingerirse enteros con un poco de agua. También se pueden triturar y administrar espolvoreando la dosis completa sobre un alimento blando, por ejemplo un yogur o compota de manzana (puré de manzana) si el paciente no es capaz de ingerirlos enteros. La dosis debe ingerirse de inmediato y por completo; no debe conservarse para tomarla más tarde.

Jadenu debe tomarse una vez al día, de preferencia a la misma hora todos los días, y puede tomarse con el estómago vacío o con una comida ligera.

Para pacientes con problemas para ingerir los comprimidos enteros, Jadenu puede ser triturado y administrado esparciendo la dosis entera en comida suave (por ejemplo, yogurt

o compota de manzana). La dosis debe ser inmediatamente y completamente consumida, y no almacenada para su uso futuro

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones

Depuración de creatinina <40 ml/min o creatinina sérica más del doble (>2) del límite superior del intervalo normal de valores apropiados para la edad.

Síndromes mielodisplásicos de riesgo elevado y otras neoplasias malignas hemáticas y no hemáticas cuyo rápido avance limite el beneficio del tratamiento quelante.
Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

Advertencias y precauciones

La decisión de eliminar el hierro acumulado se tomará caso por caso, en función de los beneficios y riesgos clínicos previstos del tratamiento quelante.

Se ha de tener cautela en el tratamiento de los pacientes ancianos debido a la mayor frecuencia de reacciones adversas.

Disfunción renal

En los pacientes tratados con deferasirox se han observado elevaciones no progresivas de la creatinina sérica, en general dentro del intervalo normal de valores. Se han descrito casos de insuficiencia renal aguda durante el uso comercial de deferasirox. Aunque no se ha podido establecer una relación causal con Jadenu, ha habido casos inusuales de insuficiencia renal aguda que requirió diálisis o con desenlace mortal.

Se recomienda la determinación por duplicado de la creatinina sérica o la depuración de creatinina antes de iniciar el tratamiento, así como su vigilancia mensual durante el mismo.

Los pacientes con nefropatías preexistentes o los que reciben medicamentos potencialmente depresores de la función renal pueden ser más propensos a padecer complicaciones, por lo que se recomienda la determinación semanal de la creatinina sérica o la depuración de creatinina durante el primer mes después del inicio o de la modificación de la terapia y luego una vez por mes. Se aconseja especial precaución ante una depuración de creatinina entre 40 ml/min y <60 ml/min, sobre todo si hay otros factores de riesgo que puedan afectar a la función renal, como la polimedicación, la deshidratación o las infecciones agudas.

Se han comunicado tubulopatías renales en pacientes tratados con deferasirox. La mayoría de dichos pacientes eran niños o adolescentes con betatalasemia y concentraciones séricas de ferritina $<1500 \mu\text{g/l}$.

Se deben hacer análisis mensuales de proteinuria.

Se ha de procurar que los pacientes que sufren diarrea o vómitos estén bien hidratados. En el caso de los pacientes adultos, la dosis diaria de Jadenu se puede reducir en 7 mg/kg si en dos controles sucesivos se observa un incremento no progresivo de la creatinina sérica un 33% superior al promedio de los valores previos al tratamiento, que no pueda atribuirse a otras causas. En el caso de los pacientes pediátricos, se puede reducir la dosis en 7 mg/kg si las concentraciones de creatinina sérica sobrepasan el límite superior normal para la edad en dos controles sucesivos.

Si se observa un incremento progresivo de la creatinina sérica mayor que el límite superior de lo normal, se interrumpirá el tratamiento con Jadenu. El tratamiento con Jadenu puede reanudarse según las circunstancias clínicas de cada paciente.

Disfunción hepática

No se recomienda el tratamiento con Jadenu de los pacientes con disfunción hepática grave (clase C de Child-Pugh). Solamente se ha instaurado el tratamiento con deferasirox en pacientes cuyas concentraciones iniciales de transaminasas hepáticas eran hasta 5 veces mayores que el límite superior del intervalo normal de valores. Tales concentraciones de transaminasas no modifican la farmacocinética del deferasirox. El deferasirox se elimina principalmente por glucuronidación y se metaboliza en grado mínimo (en torno al 8%) a través del sistema oxidativo del citocromo P450.

En los ensayos clínicos se han observado casos infrecuentes (0,3%) de elevaciones de las transaminasas más de 10 veces por encima del límite superior del intervalo normal de valores, indicativas de hepatitis. Ha habido comunicaciones de insuficiencia hepática en pacientes tratados con deferasirox desde la comercialización de este medicamento. La mayoría de las notificaciones de insuficiencia hepática corresponden a pacientes con enfermedades concomitantes graves, como cirrosis hepática o insuficiencia multiorgánica; algunos de esos casos tuvieron un desenlace mortal. Se recomienda supervisar las transaminasas séricas, la bilirrubina y la fosfatasa alcalina antes de iniciar el tratamiento, cada dos semanas durante el primer mes y posteriormente con periodicidad mensual. Si se observa un incremento persistente y progresivo de las transaminasas séricas no atribuible a otras causas, se debe interrumpir el tratamiento con Jadenu. Una vez que se haya esclarecido la causa de las anomalías en las pruebas de la función hepática o que se hayan normalizado las cifras, puede plantearse reanudar con cautela el tratamiento con Jadenu a una dosis inferior, seguido por un aumento gradual de la dosis.

Trastornos sanguíneos

Desde la comercialización del medicamento se han recibido comunicaciones (tanto espontáneas como procedentes de ensayos clínicos) de citopenias en pacientes tratados con deferasirox. La mayoría de los pacientes padecían trastornos hemáticos preexistentes que a menudo se asocian a una insuficiencia medular. Se desconoce la relación entre estos episodios y el tratamiento con deferasirox. De conformidad con el tratamiento clínico habitual de tales trastornos hemáticos, deben realizarse hemogramas periódicos. Se planteará la suspensión del tratamiento con Jadenu si el paciente presenta citopenias de filiación incierta; en cuanto se determine la causa de la citopenia, se puede considerar la posibilidad de reanudarlo.

Trastornos digestivos

Puede producirse irritación gastrointestinal durante el tratamiento con Jadenu. Se han descrito casos de úlceras y hemorragias gastroduodenales en pacientes que recibían deferasirox, entre ellos niños y adolescentes. Ha habido informes esporádicos de hemorragias digestivas mortales, especialmente en ancianos con neoplasias hemáticas avanzadas o trombocitopenia. Se han observado úlceras múltiples en algunos pacientes. Los médicos y los pacientes deben permanecer atentos a los signos y síntomas de ulceración y de hemorragia digestiva durante el tratamiento con Jadenu, ya que debe emprenderse rápidamente un estudio y un tratamiento específico cuando se sospeche de un efecto adverso digestivo de carácter grave. Se han descrito úlceras complicadas con perforación del tubo digestivo (algunas con desenlace mortal).

Se recomienda precaución si además de Jadenu el paciente toma medicamentos ulcerógenos —como los AINE, los corticoesteroides o los bisfosfonatos orales— o anticoagulantes y si tiene cifras de plaquetas $<50 \times 10^9/L$.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han dado casos esporádicos de reacciones graves de hipersensibilidad (como anafilaxia y angioedema) en pacientes tratados con deferasirox, casi siempre durante el primer mes de tratamiento. Ante una reacción de carácter severo, se interrumpirá la administración de Jadenu y se acometerán las intervenciones médicas apropiadas. Debido al riesgo de choque anafiláctico, no se debe reinstaurar el tratamiento con Jadenu en pacientes que hayan presentado anteriormente reacciones de hipersensibilidad al deferasirox.

Trastornos cutáneos

Durante la comercialización del deferasirox se han descrito casos de síndrome de Stevens-Johnson y de necrólisis epidérmica tóxica. No se puede descartar el riesgo de que ocurran otras reacciones cutáneas, como, por ejemplo, una reacción al fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS). Si se sospecha la presencia de reacciones cutáneas severas, se debe suspender de forma inmediata y definitiva el tratamiento con Jadenu.

Durante el tratamiento con Jadenu se han descrito casos inusuales de eritema multiforme. También es posible que aparezcan exantemas. Si los exantemas son de intensidad leve o moderada, se podrá continuar con el tratamiento sin ajustar la dosis de Jadenu, ya que suelen desaparecer de forma espontánea. Si los exantemas son más graves y obligan a interrumpir el tratamiento, se puede reanudar la administración de Jadenu después de que haya remitido, pero a una dosis inferior, para luego aumentarla de forma gradual.

Visión y audición

Se han comunicado trastornos auditivos (hipoacusia) y oculares (opacidad del cristalino) en los tratamientos con deferasirox. Se recomienda realizar pruebas auditivas y oftalmológicas (incluida la oftalmoscopia) antes del inicio del tratamiento con Jadenu y, luego, a intervalos periódicos (cada 12 meses). Si se observan anomalías, puede ser necesario reducir la dosis o suspender la administración.

Otras consideraciones

Como sucede con otros tratamientos quelantes de hierro, es posible que aumente el riesgo de toxicidad de Jadenu si se administran dosis desmesuradamente altas a pacientes que tienen una carga de hierro baja o concentraciones séricas de ferritina ligeramente altas.

El deferasirox no se ha asociado a un retraso del crecimiento de los niños que fueron objeto de un seguimiento de hasta 5 años de duración en los ensayos clínicos realizados con la formulación de comprimidos dispersables. De todos modos, como medida de precaución general, se puede vigilar a intervalos periódicos (cada 12 meses) el peso corporal y el aumento de estatura de los pacientes pediátricos.

Conducción y uso de máquinas

No se han estudiado los efectos de Jadenu sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Los pacientes que sufran mareos (efecto adverso infrecuente) deben tener prudencia cuando conduzcan o manejen máquinas.

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil toxicológico

En los ensayos clínicos realizados con adultos y pacientes pediátricos con sobrecarga transfusional de hierro, las reacciones más frecuentes durante el tratamiento crónico con la formulación en comprimidos dispersables de deferasirox fueron los trastornos digestivos, descritos en alrededor del 26% de los pacientes (principalmente náuseas, vómitos, diarrea o dolor abdominal), y el exantema cutáneo, descrito en cerca del 7% de los pacientes. Estas reacciones dependen de la dosis, en su mayoría tienen carácter leve o moderado, suelen ser pasajeras y casi todas desaparecen, incluso si prosigue el tratamiento. Alrededor del 36% de los pacientes presentan incrementos leves y no progresivos de la creatinina sérica, la mayoría de las veces dentro del intervalo normal

de valores. Dichos incrementos dependen de la dosis, suelen resolverse espontáneamente y en ocasiones se corrigen reduciendo la dosis.

En los ensayos clínicos de la formulación en comprimidos dispersables de deferasirox realizados en pacientes con sobrecarga transfusional de hierro, cerca del 2% de los pacientes presentaron elevaciones de las transaminasas hepáticas. Dichas elevaciones no dependían de la dosis, y la mayoría de los pacientes ya presentaba elevaciones de estas cifras antes de recibir deferasirox. No fueron frecuentes (0,3%) los casos de elevación de las transaminasas más de 10 veces por encima del límite superior de la normalidad, indicativa de hepatitis. Ha habido comunicaciones de insuficiencia hepática de pacientes tratados con deferasirox desde la comercialización de este medicamento; la mayoría correspondían a pacientes que padecían enfermedades concomitantes graves, como cirrosis hepática o insuficiencia multiorgánica; algunos de esos casos tuvieron un desenlace mortal.

En un estudio aleatorizado, con doble enmascaramiento y comparativo con placebo, de un año de duración, de la formulación en comprimidos dispersables de deferasirox, efectuado en pacientes aquejados de síndromes talasémicos no dependientes de transfusiones y sobrecarga de hierro, los acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento que resultaron más frecuentes en el grupo de tratamiento con 10 mg/kg de deferasirox al día (formulación en comprimidos dispersables) fueron la diarrea (9,1%), el exantema (9,1%) y las náuseas (7,3%). Se registraron anomalías en las cifras de creatinina sérica y de depuración de creatinina en el 5,5% y el 1,8% de los pacientes que recibieron 10 mg/kg al día de deferasirox, respectivamente. Se comunicaron elevaciones de las transaminasas hepáticas de más del doble del valor inicial y de un quintuplo del límite superior de normalidad en el 1,8% de los pacientes tratados con 10 mg/kg al día (formulación en comprimidos dispersables).

Al igual que sucede con otros quelantes de hierro, con el deferasirox ocasionalmente se ha observado opacidad del cristalino (principio de cataratas) y una menor audición de las frecuencias altas.

En la Figura 3 se enumeran las reacciones adversas notificadas después del tratamiento con los comprimidos dispersables de deferasirox en los estudios clínicos. Se han ordenado aplicando la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); infrecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10\,000$). En cada grupo de frecuencia las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Resumen tabulado de las reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos

Tabla 3 Reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos

Trastornos psiquiátricos

Infrecuentes: Ansiedad, trastornos del sueño

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: Cefalea

Infrecuentes: Mareos

Trastornos oculares

Infrecuentes: Cataratas, maculopatía

Raros: Neuritis óptica

Trastornos del oído y del laberinto

Infrecuentes: Sordera

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino

Infrecuentes: Dolor laríngeo

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Diarrea, estreñimiento, vómitos, náuseas, dolor abdominal, distensión abdominal, dispepsia

Infrecuentes: Hemorragia gastrointestinal, úlcera gástrica (incluidas las úlceras múltiples), úlcera duodenal, gastritis, pancreatitis aguda

Raros: Esofagitis

Trastornos hepatobiliares

Frecuentes: Elevación de transaminasas

Infrecuentes: Hepatitis, colelitiasis

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: Exantema, prurito

Infrecuentes: Trastorno de la pigmentación

Raros: Eritema multiforme

Trastornos renales y urinarios

Muy frecuentes: Aumento de creatinina en sangre

Frecuentes: Proteinuria

Infrecuentes:	Tubulopatía renal (síndrome de Fanconi)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	
Infrecuentes:	Pirexia, edema, fatiga

Lista de las reacciones adversas comunicadas espontáneamente desde la comercialización.

Las reacciones adversas enumeradas en la Tabla 4 han sido comunicadas de forma voluntaria y no siempre es posible establecer de forma fehaciente su frecuencia o su relación causal con la exposición al fármaco.

Tabla 4 Reacciones adversas (de frecuencia desconocida) procedentes de comunicaciones espontáneas.

Trastornos del sistema inmunitario
Reacción de hipersensibilidad (como anafilaxia y angioedema)
Trastornos gastrointestinales
Perforación gastrointestinal
Trastornos hepatobiliares
Insuficiencia hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Síndrome de Stevens-Johnson, vasculitis por hipersensibilidad, urticaria, alopecia, necrólisis epidérmica tóxica
Trastornos renales y urinarios
Necrosis tubular renal, insuficiencia renal aguda (principalmente aumentos de creatinina sérica $\geq 2 \times$ límite superior del intervalo normal de valores que, por lo general, remitieron tras la interrupción del tratamiento), nefritis tubulointerstial

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Citopenias

Se han recibido comunicaciones (tanto espontáneas como procedentes de ensayos clínicos) de citopenias, como neutropenia, trombocitopenia y anemia agravada, en pacientes tratados con deferasirox desde la comercialización del medicamento. La mayoría de esos pacientes padecían trastornos hemáticos preexistentes que suelen asociarse a insuficiencia medular. Se desconoce la relación entre estos episodios y el tratamiento con deferasirox.

Pancreatitis

Se observaron casos de pancreatitis aguda grave tanto con trastornos biliares subyacentes documentados como sin ellos.

Población pediátrica

Se han comunicado tubulopatías renales en pacientes tratados con deferasirox. La mayoría de dichos pacientes eran niños o adolescentes con betatalasemia y concentraciones séricas de ferritina $<1500 \mu\text{g/l}$.

En un estudio observacional de 5 años en el que 267 niños de entre 2 y 6 años (en el momento de la inclusión) con hemosiderosis transfusional recibieron deferasirox, no hubo hallazgos toxicológicos imprevistos relativos a eventos adversos (EA) ni anomalías de laboratorio. Se observaron aumentos de la creatinina sérica superiores ($>$) al 33% y por arriba del límite superior de la normalidad (LSN) en al menos ($\geq$) 2 ocasiones consecutivas en el 3,1% de los niños. Asimismo, se notificaron elevaciones de alanina-aminotransferasa (ALT) más de 5 veces mayores que el LSN en el 4,3% de los niños. Los EA observados con mayor frecuencia con sospecha de relación con el fármaco del estudio fueron aumentos de la ALT (21,1%), aumentos de la aspartato-aminotransferasa (AST, 11,9%), vómitos (5,4%), exantema (5,0%), aumentos en la creatinina en sangre (3,8%), dolor abdominal (3,1%) y diarrea (1,9%). El desarrollo y el crecimiento generales no se vieron afectados en esta población pediátrica.

Interacciones

Sustancias que pueden disminuir la exposición general a Jadenu

En un estudio con voluntarios sanos, la coadministración de deferasirox (dosis únicas de 30 mg/kg, formulación en comprimidos dispersables) y de rifampicina, inductor potente de la UDP-glucuronosiltransferasa o UGT (dosis repetidas de 600 mg al día), redujo la exposición al deferasirox en un 44% (IC del 90%: 37% a 51%). Por consiguiente, la coadministración de Jadenu con inductores potentes de la UGT (p. ej.: rifampicina, fenitoína, fenobarbital, ritonavir) puede menoscabar la eficacia de Jadenu. Cuando se coadministre Jadenu con un inductor potente de la UGT, se debe pensar en aumentar la dosis de Jadenu según la respuesta clínica a la terapia.

Interacción con los alimentos

La $C_{m\acute{a}x}$ de deferasirox en comprimidos recubiertos aumentó moderadamente (en un 29%) cuando el medicamento se tomó con una comida hiperlipídica. Jadenu se puede tomar en ayunas o con una comida ligera.

Interacción con el midazolam y otras sustancias metabolizadas por el CYP3A4

En un estudio con voluntarios sanos, la coadministración de deferasirox (en comprimidos dispersables) y midazolam (sustrato del CYP3A4) redujo la exposición al midazolam en un 17% (IC del 90%: 8% a 26%), efecto que puede ser más pronunciado en la práctica clínica. En consecuencia, dada la posible disminución de la eficacia, debe tenerse precaución cuando el deferasirox se administre con sustancias metabolizadas por el CYP3A4 (p. ej., la ciclosporina, la simvastatina y los anticonceptivos hormonales).

Interacción con la repaglinida y otras sustancias metabolizadas por el CYP2C8

En un estudio con voluntarios sanos, la coadministración de deferasirox (dosis repetidas de 30 mg/kg al día, formulación en comprimidos dispersables) y repaglinida (sustrato del CYP2C8, en dosis únicas de 0,5 mg), aumentó el AUC de la repaglinida en un 131% (IC del 90%: 103% al 164%) y la $C_{m\acute{a}x}$, en un 62% (IC del 90%: 42% al 84%). Cuando se coadministre deferasirox y repaglinida, se debe vigilar cuidadosamente la glucemia. No se descarta que puedan producirse interacciones entre el deferasirox y otros sustratos del CYP2C8, como el paclitaxel.

Interacción con la teofilina y otras sustancias metabolizadas por el CYP1A2

En un estudio con voluntarios sanos, la coadministración de deferasirox (dosis repetidas de 30 mg/kg al día, formulación en comprimidos dispersables) y teofilina (sustrato del CYP1A2, en dosis únicas de 120 mg), aumentó el AUC de la teofilina en un 84% (IC del 90%: 73% a 95%). La $C_{m\acute{a}x}$ tras dosis únicas no varió, pero cabe esperar que aumente la $C_{m\acute{a}x}$ de la teofilina con la administración crónica. Cuando se coadministre deferasirox y teofilina, se debe considerar la posibilidad de supervisar la concentración y quizás de reducir la dosis de teofilina. Pueden producirse interacciones entre el deferasirox y otros sustratos del CYP1A2.

Información adicional

No se han observado interacciones entre el deferasirox y la digoxina en los voluntarios sanos.

No se ha estudiado formalmente la coadministración de deferasirox con vitamina C. La vitamina C, en dosis de hasta 200 mg diarios, no se ha asociado a efectos adversos.

El perfil toxicológico del deferasirox en combinación con otros quelantes de hierro (deferoxamina, deferiprona), observado en los ensayos clínicos, en la fase de

farmacovigilancia o en trabajos publicados (según corresponda), fue consistente con el que se caracterizó para la monoterapia.

No se ha estudiado formalmente la coadministración de deferasirox con antiácidos que contienen aluminio. Aunque el deferasirox tenga una menor afinidad por el aluminio que por el hierro, los comprimidos de deferasirox no deben tomarse con preparados antiácidos que contengan aluminio.

La coadministración de deferasirox con fármacos de conocido potencial ulcerógeno — como los AINE, los corticoesteroides y los bisfosfonatos orales— y con anticoagulantes puede aumentar el riesgo de irritación gastrointestinal.

Mujeres con posibilidad de quedar embarazadas, embarazo, lactancia y fecundidad

Mujeres con posibilidad de quedar embarazadas

Los estudios con animales revelan que el deferasirox no es teratígeno para las ratas ni los conejos, pero causó una mayor frecuencia de anomalías óseas y de crías mortinatas en las ratas que recibieron dosis elevadas, que resultaron ser extremadamente tóxicas para la progenitora sin sobrecarga de hierro. El deferasirox no produjo otros efectos sobre la fecundidad ni la reproducción. Se desconoce el riesgo para el ser humano.

Se debe tener cautela a la hora de administrar deferasirox asociado con anticonceptivos hormonales que se metabolizan a través del CYP3A4, ya que puede verse reducida la eficacia de los anticonceptivos.

Fecundidad

El deferasirox no afectó a la fecundidad ni a la reproducción en los estudios con ratas, ni siquiera cuando se administraron dosis tóxicas.

Embarazo

No se dispone de datos clínicos sobre embarazos expuestos al deferasirox. Los estudios en animales han revelado cierta toxicidad para la función reproductora cuando se administraron dosis tóxicas para la progenitora. Se desconoce el riesgo para el ser humano.

Como medida de precaución, se recomienda no administrar Jadenu durante el embarazo, salvo en caso estrictamente necesario.

Lactancia

Los estudios con animales revelan que el deferasirox pasa rápidamente y en gran cantidad a la leche materna. No se han apreciado efectos en las crías cuando se administraron dosis que no fueron tóxicas para las progenitoras. Se ignora si el

deferasirox pasa a la leche humana, pero en todo caso se desaconseja la lactancia durante la administración de Jadenu.

Sobredosis

Se han descrito casos de sobredosis (consumo de dosis 2 a 3 veces mayores que la recetada durante varias semanas). Uno de ellos tuvo por desenlace una hepatitis subclínica que se resolvió sin secuelas duraderas tras suspenderse la administración. Los pacientes talasémicos con sobrecarga de hierro han tolerado bien las dosis únicas de 80 mg/kg en comprimidos dispersables (que equivalen a una dosis de 56 mg/kg de la formulación de Jadenu), con apenas náuseas y diarreas leves. Los voluntarios sanos también han tolerado bien las dosis únicas de hasta 40 mg/kg de la formulación en comprimidos dispersables de deferasirox (que equivalen a una dosis de 28 mg/kg de la formulación de Jadenu).

Las náuseas, los vómitos, las cefaleas y las diarreas pueden ser signos de intoxicación aguda. La sobredosis puede neutralizarse mediante la inducción del vómito, el lavado gástrico o el tratamiento 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, así:

- **Modificación de dosificación.**
- **Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.**
- **Modificación de reacciones adversas.**
- **Inserto No. Ref.: 2015-PSB/GLC-0763-s de fecha de Distribución 25 de Noviembre de 2015.**
- **Declaración sucinta (BSS) No. Ref: 2015-PSB/GLC-0763-s de fecha de Distribución 25 de Noviembre de 2015.**

Nueva dosificación:

Sobrecarga transfusional de hierro

Posología

Se recomienda iniciar el tratamiento con Jadenu después de la transfusión de unas 20 unidades de concentrado de eritrocitos (unos 100 ml/kg) o cuando la monitorización clínica indique la presencia de una sobrecarga crónica de hierro (p. ej., ferritina sérica >1000 µg/l). Las dosis (en miligramos por kilogramo) deben calcularse y redondearse al tamaño más próximo de comprimido entero.

40 mg/kg al día de deferoxamina durante 5 días a la semana, o una dosis equivalente, podría pasar a recibir una dosis diaria inicial de 14 mg/kg al día de Jadenu).

Ajuste de la dosis

Se recomienda controlar a intervalos mensuales la ferritina sérica y, si es necesario, ajustar cada 3 o 6 meses la dosis de Jadenu, según la tendencia de las cifras de ferritina sérica. Los reajustes de la dosis se pueden realizar gradualmente a razón de 3,5 mg/kg a 7 mg/kg por vez y deberán adaptarse a los objetivos terapéuticos y la respuesta de cada paciente (mantenimiento o reducción de la carga de hierro). Si no se logra un control suficiente con dosis de 21 mg/kg (p. ej., si las concentraciones séricas de ferritina siguen por encima de los 2500 µg/l y no dan muestras de disminuir con el tiempo), puede plantearse la administración de hasta 28 mg/kg. Se desaconsejan las dosis mayores que 28 mg/kg, pues apenas se tiene experiencia con dosis superiores a ese valor.

Si las concentraciones séricas de ferritina han alcanzado el valor deseado (que habitualmente oscila entre los 500 µg/l y los 1000 µg/l), se planteará la reducción gradual de la dosis a razón de 3,5 mg/kg o 7 mg/kg por vez a fin de mantener las concentraciones séricas de ferritina dentro del intervalo de valores deseados. Si la concentración de ferritina sérica se mantiene por debajo de los 500 µg/l, se planteará la posibilidad de interrumpir el tratamiento. Como sucede con otros tratamientos quelantes de hierro, es posible que aumente el riesgo de toxicidad de Jadenu si se administran dosis demasiado altas a pacientes que tienen una carga de hierro baja o concentraciones séricas de ferritina levemente altas.

Síndromes talasémicos no dependientes de transfusiones

Posología

Solamente debe instituirse el tratamiento quelante cuando existan indicios de sobrecarga de hierro (concentración hepática de hierro [CHH] ≥ 5 mg de hierro por gramo [Fe/g] de peso seco [p.s.] o ferritina sérica que no baja de >800 µg/l). Si no se determina la CHH, se recomienda precaución durante el tratamiento quelante a fin de reducir al mínimo el riesgo de quelación excesiva.

Los comprimidos recubiertos de Jadenu constituyen una formulación que contiene una dosis adaptada de deferasirox y ofrece una mayor biodisponibilidad que la de los comprimidos dispersables de Exjade. Si el paciente viene recibiendo tratamiento quelante con los comprimidos dispersables de Exjade y pasa a tomar Jadenu, la dosis de Jadenu debe ser un 30% inferior a la de Exjade, redondeada al tamaño más próximo de comprimido entero.

En la Tabla 2 se muestran las dosis correspondientes a ambas formulaciones.

Tabla 2 Comparación posológica entre los comprimidos recubiertos y los comprimidos dispersables (talasemia no dependiente de transfusiones)

	Jadenu Comprimidos recubiertos	Exjade Comprimidos dispersables
Dosis inicial	7 mg/kg al día	10 mg/kg al día
Escalones de ajuste	3,5-7 mg/kg	5-10 mg/kg
Dosis máxima	14 mg/kg al día	20 mg/kg al día

Dosis inicial

La dosis diaria inicial recomendada de Jadenu es de 7 mg/kg de peso corporal.

Ajuste de la dosis

Se recomienda vigilar la ferritina sérica una vez por mes. Cada 3 o 6 meses durante el tratamiento hay que considerar la posibilidad de aumentar la dosis a razón de 3,5 mg/kg a 7 mg/kg cada vez si la CHH es ≥ 7 mg Fe/g p.s., o la ferritina sérica no baja de >2000 $\mu\text{g/l}$ y no tiende a disminuir, siempre que el paciente tolere bien el medicamento. Se desaconsejan las dosis mayores que 14 mg/kg, pues no se tiene experiencia con dichas dosis en los pacientes con síndromes talasémicos no dependientes de transfusiones.

Si no se ha determinado la CHH del paciente y la ferritina sérica es ≤ 2000 $\mu\text{g/l}$, la dosis no debe sobrepasar los 7 mg/kg.

Si se ha aumentado la dosis a >7 mg/kg, se recomienda reducirla a 7 mg/kg o menos cuando la CHH se reduzca a <7 mg Fe/g p.s. o la ferritina sérica baje a ≤ 2000 $\mu\text{g/l}$.

El tratamiento debe interrumpirse una vez que se haya logrado una concentración corporal de hierro satisfactoria (CHH <3 mg Fe/g p.s. o ferritina sérica <300 $\mu\text{g/l}$), y reanudarse cuando la vigilancia clínica indique la presencia de una sobrecarga crónica de hierro.

Sobrecarga transfusional de hierro y síndromes talasémicos no dependientes de transfusiones

Poblaciones especiales

Pacientes con disfunción renal

El tratamiento con Jadenu se administrará con cautela a los pacientes cuyas concentraciones séricas de creatinina sobrepasen el límite superior del intervalo normal de valores para su edad. Deben extremarse las precauciones en caso de depuración de creatinina entre 40 ml/min y <60 ml/min, sobre todo ante la presencia de otros factores de riesgo que puedan afectar a la función renal, como la polimedicación, la deshidratación o las infecciones agudas. Las recomendaciones posológicas iniciales para los pacientes con disfunción renal son las mismas que las descritas anteriormente. Se controlará todos los meses la concentración de creatinina sérica de todos los pacientes y, en caso necesario, se puede reducir la dosis diaria en 7 mg/kg.

Pacientes con disfunción hepática

Se ha estudiado el deferasirox en un ensayo clínico con pacientes con disfunción hepática. En los pacientes con disfunción hepática moderada (clase B de Child-Pugh), la dosis inicial debe reducirse en un 50%. Jadenu no debe administrarse a pacientes con disfunción hepática grave (clase C de Child-Pugh) (véanse los apartados Advertencias y precauciones y Farmacología clínica). Se debe vigilar la función hepática de todos los pacientes antes de instaurar el tratamiento, cada dos semanas durante el primer mes y posteriormente con periodicidad mensual.

Pacientes pediátricos

Las recomendaciones posológicas para los adultos son asimismo válidas para los pacientes pediátricos. A la hora de calcular la dosis es necesario tener en cuenta la evolución del peso de los pacientes pediátricos.

Pacientes geriátricos

Las recomendaciones posológicas para los pacientes geriátricos son idénticas a las descritas anteriormente. En los ensayos clínicos, los ancianos presentaron una mayor frecuencia de reacciones adversas que los pacientes más jóvenes, por lo que es necesaria la observación atenta en caso de que se produzcan reacciones adversas que requieran un ajuste de la dosis.

Modo de administración

Los comprimidos recubiertos deben ingerirse enteros con un poco de agua. También se pueden triturar y administrar espolvoreando la dosis completa sobre

un alimento blando, por ejemplo un yogur o compota de manzana (puré de manzana) si el paciente no es capaz de ingerirlos enteros. La dosis debe ingerirse de inmediato y por completo; no debe conservarse para tomarla más tarde.

Jadenu debe tomarse una vez al día, de preferencia a la misma hora todos los días, y puede tomarse con el estómago vacío o con una comida ligera.

Para pacientes con problemas para ingerir los comprimidos enteros, Jadenu puede ser triturado y administrado esparciendo la dosis entera en comida suave (por ejemplo, yogurt o compota de manzana). La dosis debe ser inmediatamente y completamente consumida, y no almacenada para su uso futuro

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones

Depuración de creatinina <40 ml/min o creatinina sérica más del doble (>2) del límite superior del intervalo normal de valores apropiados para la edad.

Síndromes mielodisplásicos de riesgo elevado y otras neoplasias malignas hemáticas y no hemáticas cuyo rápido avance limite el beneficio del tratamiento quelante.

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

Advertencias y precauciones

La decisión de eliminar el hierro acumulado se tomará caso por caso, en función de los beneficios y riesgos clínicos previstos del tratamiento quelante.

Se ha de tener cautela en el tratamiento de los pacientes ancianos debido a la mayor frecuencia de reacciones adversas.

Disfunción renal

En los pacientes tratados con deferasirox se han observado elevaciones no progresivas de la creatinina sérica, en general dentro del intervalo normal de valores. Se han descrito casos de insuficiencia renal aguda durante el uso comercial de deferasirox. Aunque no se ha podido establecer una relación causal con Jadenu, ha habido casos inusuales de insuficiencia renal aguda que requirió diálisis o con desenlace mortal.

Se recomienda la determinación por duplicado de la creatinina sérica o la depuración de creatinina antes de iniciar el tratamiento, así como su vigilancia mensual durante el mismo.

insuficiencia hepática corresponden a pacientes con enfermedades concomitantes graves, como cirrosis hepática o insuficiencia multiorgánica; algunos de esos casos tuvieron un desenlace mortal. Se recomienda supervisar las transaminasas séricas, la bilirrubina y la fosfatasa alcalina antes de iniciar el tratamiento, cada dos semanas durante el primer mes y posteriormente con periodicidad mensual. Si se observa un incremento persistente y progresivo de las transaminasas séricas no atribuible a otras causas, se debe interrumpir el tratamiento con Jadenu. Una vez que se haya esclarecido la causa de las anomalías en las pruebas de la función hepática o que se hayan normalizado las cifras, puede plantearse reanudar con cautela el tratamiento con Jadenu a una dosis inferior, seguido por un aumento gradual de la dosis.

Trastornos sanguíneos

Desde la comercialización del medicamento se han recibido comunicaciones (tanto espontáneas como procedentes de ensayos clínicos) de citopenias en pacientes tratados con deferasirox. La mayoría de los pacientes padecían trastornos hemáticos preexistentes que a menudo se asocian a una insuficiencia medular. Se desconoce la relación entre estos episodios y el tratamiento con deferasirox. De conformidad con el tratamiento clínico habitual de tales trastornos hemáticos, deben realizarse hemogramas periódicos. Se planteará la suspensión del tratamiento con Jadenu si el paciente presenta citopenias de filiación incierta; en cuanto se determine la causa de la citopenia, se puede considerar la posibilidad de reanudarlo.

Trastornos digestivos

Puede producirse irritación gastrointestinal durante el tratamiento con Jadenu. Se han descrito casos de úlceras y hemorragias gastroduodenales en pacientes que recibían deferasirox, entre ellos niños y adolescentes. Ha habido informes esporádicos de hemorragias digestivas mortales, especialmente en ancianos con neoplasias hemáticas avanzadas o trombocitopenia. Se han observado úlceras múltiples en algunos pacientes. Los médicos y los pacientes deben permanecer atentos a los signos y síntomas de ulceración y de hemorragia digestiva durante el tratamiento con Jadenu, ya que debe emprenderse rápidamente un estudio y un tratamiento específico cuando se sospeche de un efecto adverso digestivo de carácter grave. Se han descrito úlceras complicadas con perforación del tubo digestivo (algunas con desenlace mortal).

Se recomienda precaución si además de Jadenu el paciente toma medicamentos ulcerógenos —como los AINE, los corticoesteroides o los bisfosfonatos orales— o anticoagulantes y si tiene cifras de plaquetas $<50 \times 10^9/l$.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han dado casos esporádicos de reacciones graves de hipersensibilidad (como anafilaxia y angioedema) en pacientes tratados con deferasirox, casi siempre durante el primer mes de tratamiento. Ante una reacción de carácter severo, se interrumpirá la administración de Jadenu y se acometerán las intervenciones médicas apropiadas. Debido al riesgo de choque anafiláctico, no se debe reinstaurar el tratamiento con Jadenu en pacientes que hayan presentado anteriormente reacciones de hipersensibilidad al deferasirox.

Trastornos cutáneos

Durante la comercialización del deferasirox se han descrito casos de síndrome de Stevens-Johnson y de necrólisis epidérmica tóxica. No se puede descartar el riesgo de que ocurran otras reacciones cutáneas, como, por ejemplo, una reacción al fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS). Si se sospecha la presencia de reacciones cutáneas severas, se debe suspender de forma inmediata y definitiva el tratamiento con Jadenu.

Durante el tratamiento con Jadenu se han descrito casos inusuales de eritema multiforme.

También es posible que aparezcan exantemas. Si los exantemas son de intensidad leve o moderada, se podrá continuar con el tratamiento sin ajustar la dosis de Jadenu, ya que suelen desaparecer de forma espontánea. Si los exantemas son más graves y obligan a interrumpir el tratamiento, se puede reanudar la administración de Jadenu después de que haya remitido, pero a una dosis inferior, para luego aumentarla de forma gradual.

Visión y audición

Se han comunicado trastornos auditivos (hipoacusia) y oculares (opacidad del cristalino) en los tratamientos con deferasirox. Se recomienda realizar pruebas auditivas y oftalmológicas (incluida la oftalmoscopia) antes del inicio del tratamiento con Jadenu y, luego, a intervalos periódicos (cada 12 meses). Si se observan anomalías, puede ser necesario reducir la dosis o suspender la administración.

Otras consideraciones

Como sucede con otros tratamientos quelantes de hierro, es posible que aumente el riesgo de toxicidad de Jadenu si se administran dosis desmesuradamente altas a pacientes que tienen una carga de hierro baja o concentraciones séricas de ferritina ligeramente altas.

El deferasirox no se ha asociado a un retraso del crecimiento de los niños que fueron objeto de un seguimiento de hasta 5 años de duración en los ensayos clínicos realizados con la formulación de comprimidos dispersables. De todos modos, como medida de precaución general, se puede vigilar a intervalos

periódicos (cada 12 meses) el peso corporal y el aumento de estatura de los pacientes pediátricos.

Conducción y uso de máquinas

No se han estudiado los efectos de Jadenu sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Los pacientes que sufran mareos (efecto adverso infrecuente) deben tener prudencia cuando conduzcan o manejen máquinas.

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil toxicológico

En los ensayos clínicos realizados con adultos y pacientes pediátricos con sobrecarga transfusional de hierro, las reacciones más frecuentes durante el tratamiento crónico con la formulación en comprimidos dispersables de deferasirox fueron los trastornos digestivos, descritos en alrededor del 26% de los pacientes (principalmente náuseas, vómitos, diarrea o dolor abdominal), y el exantema cutáneo, descrito en cerca del 7% de los pacientes. Estas reacciones dependen de la dosis, en su mayoría tienen carácter leve o moderado, suelen ser pasajeras y casi todas desaparecen, incluso si prosigue el tratamiento. Alrededor del 36% de los pacientes presentan incrementos leves y no progresivos de la creatinina sérica, la mayoría de las veces dentro del intervalo normal de valores. Dichos incrementos dependen de la dosis, suelen resolverse espontáneamente y en ocasiones se corrigen reduciendo la dosis.

En los ensayos clínicos de la formulación en comprimidos dispersables de deferasirox realizados en pacientes con sobrecarga transfusional de hierro, cerca del 2% de los pacientes presentaron elevaciones de las transaminasas hepáticas. Dichas elevaciones no dependían de la dosis, y la mayoría de los pacientes ya presentaba elevaciones de estas cifras antes de recibir deferasirox. No fueron frecuentes (0,3%) los casos de elevación de las transaminasas más de 10 veces por encima del límite superior de la normalidad, indicativa de hepatitis. Ha habido comunicaciones de insuficiencia hepática de pacientes tratados con deferasirox desde la comercialización de este medicamento; la mayoría correspondían a pacientes que padecían enfermedades concomitantes graves, como cirrosis hepática o insuficiencia multiorgánica; algunos de esos casos tuvieron un desenlace mortal.

En un estudio aleatorizado, con doble enmascaramiento y comparativo con placebo, de un año de duración, de la formulación en comprimidos dispersables de deferasirox, efectuado en pacientes aquejados de síndromes talasémicos no dependientes de transfusiones y sobrecarga de hierro, los acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento que resultaron más frecuentes en el grupo de tratamiento con 10 mg/kg de deferasirox al día (formulación en comprimidos dispersables) fueron la diarrea (9,1%), el exantema (9,1%) y las

náuseas (7,3%). Se registraron anomalías en las cifras de creatinina sérica y de depuración de creatinina en el 5,5% y el 1,8% de los pacientes que recibieron 10 mg/kg al día de deferasirox, respectivamente. Se comunicaron elevaciones de las transaminasas hepáticas de más del doble del valor inicial y de un quintuplo del límite superior de normalidad en el 1,8% de los pacientes tratados con 10 mg/kg al día (formulación en comprimidos dispersables).

Al igual que sucede con otros quelantes de hierro, con el deferasirox ocasionalmente se ha observado opacidad del cristalino (principio de cataratas) y una menor audición de las frecuencias altas.

En la Figura 3 se enumeran las reacciones adversas notificadas después del tratamiento con los comprimidos dispersables de deferasirox en los estudios clínicos. Se han ordenado aplicando la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); infrecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10\ 000$). En cada grupo de frecuencia las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Resumen tabulado de las reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos

Tabla 3 Reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos

Trastornos psiquiátricos		
Infrecuentes:	Ansiedad,	trastornos del sueño
Trastornos del sistema nervioso		
Frecuentes:	Cefalea	
Infrecuentes:	Mareos	
Trastornos oculares		
Infrecuentes:	Cataratas, maculopatía	
Raros:	Neuritis óptica	
Trastornos del oído y del laberinto		
Infrecuentes:	Sordera	
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino		
Infrecuentes:	Dolor laríngeo	
Trastornos gastrointestinales		
Frecuentes:	Diarrea, estreñimiento, vómitos, náuseas, dolor abdominal, distensión abdominal, dispepsia	

CO-SC-7341-1

Trastornos del sistema inmunitario
Reacción de hipersensibilidad (como anafilaxia y angioedema)
Trastornos gastrointestinales
Perforación gastrointestinal
Trastornos hepatobiliares
Insuficiencia hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Síndrome de Stevens-Johnson, vasculitis por hipersensibilidad, urticaria, alopecia, necrólisis epidérmica tóxica
Trastornos renales y urinarios
Necrosis tubular renal, insuficiencia renal aguda (principalmente aumentos de creatinina sérica $\geq 2 \times$ límite superior del intervalo normal de valores que, por lo general, remitieron tras la interrupción del tratamiento), nefritis tubulointersticial

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Citopenias

Se han recibido comunicaciones (tanto espontáneas como procedentes de ensayos clínicos) de citopenias, como neutropenia, trombocitopenia y anemia agravada, en pacientes tratados con deferasirox desde la comercialización del medicamento. La mayoría de esos pacientes padecían trastornos hemáticos preexistentes que suelen asociarse a insuficiencia medular. Se desconoce la relación entre estos episodios y el tratamiento con deferasirox.

Pancreatitis

Se observaron casos de pancreatitis aguda grave tanto con trastornos biliares subyacentes documentados como sin ellos.

Población pediátrica

Se han comunicado tubulopatías renales en pacientes tratados con deferasirox. La mayoría de dichos pacientes eran niños o adolescentes con betatalasemia y concentraciones séricas de ferritina $<1500 \mu\text{g/L}$.

En un estudio observacional de 5 años en el que 267 niños de entre 2 y 6 años (en el momento de la inclusión) con hemosiderosis transfusional recibieron deferasirox, no hubo hallazgos toxicológicos imprevistos relativos a eventos adversos (EA) ni anomalías de laboratorio. Se observaron aumentos de la creatinina sérica superiores ($>$) al 33% y por arriba del límite superior de la normalidad (LSN) en al menos ($\geq$) 2 ocasiones consecutivas en el 3,1% de los niños. Asimismo, se notificaron elevaciones de alanina-aminotransferasa (ALT) más de 5 veces mayores que el LSN en el 4,3% de los niños. Los EA observados con mayor frecuencia con sospecha de relación con el fármaco del estudio fueron aumentos de la ALT (21,1%), aumentos de la aspartato-aminotransferasa (AST, 11,9%), vómitos (5,4%), exantema (5,0%), aumentos en la creatinina en sangre (3,8%), dolor abdominal (3,1%) y diarrea (1,9%). El desarrollo y el crecimiento generales no se vieron afectados en esta población pediátrica.

Interacciones

Sustancias que pueden disminuir la exposición general a Jadenu

En un estudio con voluntarios sanos, la coadministración de deferasirox (dosis únicas de 30 mg/kg, formulación en comprimidos dispersables) y de rifampicina, inductor potente de la UDP-glucuronosiltransferasa o UGT (dosis repetidas de 600 mg al día), redujo la exposición al deferasirox en un 44% (IC del 90%: 37% a 51%). Por consiguiente, la coadministración de Jadenu con inductores potentes de la UGT (p. ej.: rifampicina, fenitoína, fenobarbital, ritonavir) puede menoscabar la eficacia de Jadenu. Cuando se coadministre Jadenu con un inductor potente de la UGT, se debe pensar en aumentar la dosis de Jadenu según la respuesta clínica a la terapia.

Interacción con los alimentos

La $C_{\text{máx}}$ de deferasirox en comprimidos recubiertos aumentó moderadamente (en un 29%) cuando el medicamento se tomó con una comida hiperlipídica. Jadenu se puede tomar en ayunas o con una comida ligera.

Interacción con el midazolam y otras sustancias metabolizadas por el CYP3A4

En un estudio con voluntarios sanos, la coadministración de deferasirox (en comprimidos dispersables) y midazolam (sustrato del CYP3A4) redujo la exposición al midazolam en un 17% (IC del 90%: 8% a 26%), efecto que puede ser más pronunciado en la práctica clínica. En consecuencia, dada la posible disminución de la eficacia, debe tenerse precaución cuando el deferasirox se administre con sustancias metabolizadas por el CYP3A4 (p. ej., la ciclosporina, la simvastatina y los anticonceptivos hormonales).

Interacción con la repaglinida y otras sustancias metabolizadas por el CYP2C8

En un estudio con voluntarios sanos, la coadministración de deferasirox (dosis repetidas de 30 mg/kg al día, formulación en comprimidos dispersables) y repaglinida (sustrato del CYP2C8, en dosis únicas de 0,5 mg), aumentó el AUC de la repaglinida en un 131% (IC del 90%: 103% al 164%) y la $C_{máx}$, en un 62% (IC del 90%: 42% al 84%). Cuando se coadministre deferasirox y repaglinida, se debe vigilar cuidadosamente la glucemia. No se descarta que puedan producirse interacciones entre el deferasirox y otros sustratos del CYP2C8, como el paclitaxel.

Interacción con la teofilina y otras sustancias metabolizadas por el CYP1A2

En un estudio con voluntarios sanos, la coadministración de deferasirox (dosis repetidas de 30 mg/kg al día, formulación en comprimidos dispersables) y teofilina (sustrato del CYP1A2, en dosis únicas de 120 mg), aumentó el AUC de la teofilina en un 84% (IC del 90%: 73% a 95%). La $C_{máx}$ tras dosis únicas no varió, pero cabe esperar que aumente la $C_{máx}$ de la teofilina con la administración crónica. Cuando se coadministre deferasirox y teofilina, se debe considerar la posibilidad de supervisar la concentración y quizás de reducir la dosis de teofilina. Pueden producirse interacciones entre el deferasirox y otros sustratos del CYP1A2.

Información adicional

No se han observado interacciones entre el deferasirox y la digoxina en los voluntarios sanos.

No se ha estudiado formalmente la coadministración de deferasirox con vitamina C. La vitamina C, en dosis de hasta 200 mg diarios, no se ha asociado a efectos adversos.

El perfil toxicológico del deferasirox en combinación con otros quelantes de hierro (deferroxamina, deferiprona), observado en los ensayos clínicos, en la fase de farmacovigilancia o en trabajos publicados (según corresponda), fue consistente con el que se caracterizó para la monoterapia.

No se ha estudiado formalmente la coadministración de deferasirox con antiácidos que contienen aluminio. Aunque el deferasirox tenga una menor afinidad por el aluminio que por el hierro, los comprimidos de deferasirox no deben tomarse con preparados antiácidos que contengan aluminio.

La coadministración de deferasirox con fármacos de conocido potencial ulcerógeno —como los AINE, los corticoesteroides y los bisfosfonatos orales— y con anticoagulantes puede aumentar el riesgo de irritación gastrointestinal.

Mujeres con posibilidad de quedar embarazadas, embarazo, lactancia y fecundidad

Mujeres con posibilidad de quedar embarazadas

Los estudios con animales revelan que el deferasirox no es teratógeno para las ratas ni los conejos, pero causó una mayor frecuencia de anomalías óseas y de crías mortinatas en las ratas que recibieron dosis elevadas, que resultaron ser extremadamente tóxicas para la progenitora sin sobrecarga de hierro. El deferasirox no produjo otros efectos sobre la fecundidad ni la reproducción. Se desconoce el riesgo para el ser humano.

Se debe tener cautela a la hora de administrar deferasirox asociado con anticonceptivos hormonales que se metabolizan a través del CYP3A4, ya que puede verse reducida la eficacia de los anticonceptivos.

Fecundidad

El deferasirox no afectó a la fecundidad ni a la reproducción en los estudios con ratas, ni siquiera cuando se administraron dosis tóxicas.

Embarazo

No se dispone de datos clínicos sobre embarazos expuestos al deferasirox. Los estudios en animales han revelado cierta toxicidad para la función reproductora cuando se administraron dosis tóxicas para la progenitora. Se desconoce el riesgo para el ser humano.

Como medida de precaución, se recomienda no administrar Jadenu durante el embarazo, salvo en caso estrictamente necesario.

Lactancia

Los estudios con animales revelan que el deferasirox pasa rápidamente y en gran cantidad a la leche materna. No se han apreciado efectos en las crías cuando se administraron dosis que no fueron tóxicas para las progenitoras. Se ignora si el deferasirox pasa a la leche humana, pero en todo caso se desaconseja la lactancia durante la administración de Jadenu.

Sobredosis

Se han descrito casos de sobredosis (consumo de dosis 2 a 3 veces mayores que la recetada durante varias semanas). Uno de ellos tuvo por desenlace una hepatitis subclínica que se resolvió sin secuelas duraderas tras suspenderse la administración. Los pacientes talasémicos con sobrecarga de hierro han tolerado bien las dosis únicas de 80 mg/kg en comprimidos dispersables (que equivalen a una dosis de 56 mg/kg de la formulación de Jadenu), con apenas náuseas y diarreas leves. Los voluntarios sanos también han tolerado bien las dosis únicas

de hasta 40 mg/kg de la formulación en comprimidos dispersables de deferasirox (que equivalen a una dosis de 28 mg/kg de la formulación de Jadenu).

Las náuseas, los vómitos, las cefaleas y las diarreas pueden ser signos de intoxicación aguda. La sobredosis puede neutralizarse mediante la inducción del vómito, el lavado gástrico o el tratamiento sintomático.

3.1.9.3 TEMODAL® CAPSULAS 20 mg
TEMODAL® CAPSULAS 100 mg
TEMODAL® CAPSULAS 140 mg
TEMODAL® CAPSULAS 250 mg
TEMODAL® IV

Expediente : 19907390 / 19907388 / 20001038 / 19907389 / 20007277
Radicado : 2016152758 / 2016152761 / 2016152764 / 2016152765 / 2016152771
Fecha : 27/10/2016
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S.

Composición:

Cada capsula contiene 20mg de Temozolomida
Cada capsula contiene 100mg de Temozolomida
Cada capsula contiene 140mg de Temozolomida
Cada capsula contiene 250mg de Temozolomida
Cada vial contiene 100mg de Temozolomida

Forma farmacéutica: Capsula, Polvo para reconstitución a solución inyectable.

Indicaciones:

Tabletas:

Tratamiento de pacientes con glioma maligno recurrente, tales como glioblastoma multiforme o astrocitoma anaplastico.

Tratamiento de primera línea en pacientes con melanoma maligno metastasico avanzado. Tratamiento de pacientes con glioblastoma multiforme recién diagnosticado

Polvo para reconstitución a solución inyectable:

Está indicado para el tratamiento de pacientes con:

Glioblastoma multiforme recién diagnosticado concomitante con radioterapia, y luego con tratamiento coadyuvante.

Gliomas malignos, tales como glioblastoma multiforme o astrositoma anaplásico, que presentan recurrencia o progresión después de la terapia estándar.
Melanoma maligno metastásico avanzado, como primera línea de tratamiento.

Contraindicaciones:

Tabletas: Hipersensibilidad a los componentes o a la dacarbazina. Embarazo y lactancia. Pacientes con mielosupresión severa.

Advertencia: manejo por especialista. Chequeo hematológico periódico.

Polvo para reconstitución a solución inyectable: Temodal® está contraindicado en pacientes con historia de hipersensibilidad a sus componentes o a la dacarbazina. Temodal® está contraindicado en el embarazo y la lactancia. El uso de Temodal® está contraindicado en pacientes con mielosupresión severa.

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de precauciones y advertencias.
- Inserto versión 03 2015
- Información para prescribir versión 03 2015

Nueva dosificación:

Dosis y administración:

La dosificación de adultos y pediátricos se basa en los resultados de los Estudios Fase I C93-169, I93-114, C94-022 y I93-125,31-34,43 y el estudio fase III P00458.

Nuevas precauciones y advertencias:

Neumonía por *Pneumocystis carinii*:

Se observó que los pacientes que recibieron Temodal® concomitantemente con radioterapia en un ensayo piloto en el esquema prolongado de 42 días, mostraron estar en un riesgo particular para desarrollar neumonía por *Pneumocystis carinii* (PCP, por sus siglas en inglés). Por ende, profilaxis contra neumonía por *Pneumocystis carinii* es requerida para todos los pacientes que reciban Temodal® concomitantemente con radioterapia durante el régimen de 42 días (con un máximo de 49 días) con independencia del recuento de linfocitos. Si se produce linfopenia, deben continuar con

la profilaxis hasta que la recuperación de la linfopenia sea de un grado ≤ 1 . Puede haber una mayor ocurrencia de PCP cuando se administra Temozolomida durante un régimen de dosificación más largo. Sin embargo, todos los pacientes que estén recibiendo Temozolomida particularmente los pacientes que reciben esteroides deberían ser monitoreados de cerca para el desarrollo de PCP relacionada con el régimen.

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de precauciones y advertencias.
- Inserto versión 03 2015
- Información para prescribir versión 03 2015

Nueva dosificación:

Dosis y administración:

La dosificación de adultos y pediátricos se basa en los resultados de los Estudios Fase I C93-169, I93-114, C94-022 y I93-125,31-34,43 y el estudio fase III P00458.

Nuevas precauciones y advertencias:

Neumonía por *Pneumocystis carinii*:

Se observó que los pacientes que recibieron Temodal® concomitantemente con radioterapia en un ensayo piloto en el esquema prolongado de 42 días, mostraron estar en un riesgo particular para desarrollar neumonía por *Pneumocystis carinii* (PCP, por sus siglas en inglés). Por ende, profilaxis contra neumonía por *Pneumocystis carinii* es requerida para todos los pacientes que reciban Temodal® concomitantemente con radioterapia durante el régimen de 42 días (con un máximo de 49 días) con independencia del recuento de linfocitos. Si se produce linfopenia, deben continuar con la profilaxis hasta que la recuperación de la linfopenia sea de un grado ≤ 1 . Puede haber una mayor ocurrencia de PCP cuando se administra Temozolomida durante un régimen de dosificación más largo. Sin embargo, todos los pacientes que estén recibiendo Temozolomida particularmente los pacientes que reciben esteroides deberían ser monitoreados de cerca para el desarrollo de PCP relacionada con el régimen.

3.1.9.4 TETRALYSAL 150 mg CAPSULAS

Expediente : 201754
Radicado : 2016031846 / 2016157029
Fecha : 04/11/2016
Interesado : Galderma de Colombia S.A.

Composición: Cada capsula contiene 150mg de Limeciclina equivalente a Tetraciclina base

Forma farmacéutica: Cápsula

Indicaciones: Coadyuvante en el tratamiento del acné.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a las tetraciclinas, trastornos hepáticos o renales graves. Durante el periodo de formación del tejido dentario (último trimestre del embarazo), periodo neonatal, primera infancia. Niños menores de 8 años, embarazo y lactancia.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016008568 emitido mediante Acta No. 12, 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:

- Dosificación
- Información para prescribir versión Tetralysal 150-v01

Nueva dosificación:

Adultos:

La dosis habitual para el tratamiento crónico del acné es 1 cápsula al día: el tratamiento debe continuarse durante al menos 8 semanas.

Para otras infecciones, la dosis habitual es de 1 cápsula dos veces al día. Si se requieren dosis más elevadas, pueden administrarse 3-4 cápsulas a lo largo de 24 horas. Pueden administrarse dosis más bajas a modo de profilaxis.

En el tratamiento de enfermedades de transmisión sexual deben ser tratados ambos miembros de la pareja.

Ancianos:

Al igual que con otras tetraciclinas, no se requiere un ajuste de dosis específico.

Población pediátrica:

No se recomienda en niños menores de 8 años. En niños mayores de 12 años se puede administrar la dosis para adultos.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 12 de 2016, numeral 3.1.9.2., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Dosificación
- Información para prescribir versión Tetralysal 150-v01

Nueva dosificación:

Adultos:

La dosis habitual para el tratamiento crónico del acné es 1 cápsula al día: el tratamiento debe continuarse durante al menos 8 semanas.

Para otras infecciones, la dosis habitual es de 1 cápsula dos veces al día. Si se requieren dosis más elevadas, pueden administrarse 3-4 cápsulas a lo largo de 24 horas. Pueden administrarse dosis más bajas a modo de profilaxis.

En el tratamiento de enfermedades de transmisión sexual deben ser tratados ambos miembros de la pareja.

Ancianos:

Al igual que con otras tetraciclinas, no se requiere un ajuste de dosis específico.

Población pediátrica:

No se recomienda en niños menores de 8 años. En niños mayores de 12 años se puede administrar la dosis para adultos.

3.1.9.5 TETRALYSAL 300 mg CAPSULAS

Expediente : 19924729
Radicado : 2016031843
Fecha : 04/11/2016
Interesado : Galderma de Colombia S.A.

Composición: Cada capsula contiene 300 mg de Limeciclina equivalente a Tetraciclina base

Forma farmacéutica: Cápsula

Indicaciones: Coadyuvante en el tratamiento del acné

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a las tetraciclinas, trastornos hepáticos o renales graves. Durante el periodo de formación del tejido dentario (último trimestre del embarazo), periodo neonatal, primera infancia. Niños menores de 8 años, embarazo y lactancia.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016008690 emitido mediante Acta No. 12, 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 dosificación
- Información para prescribir versión Tetralysal 300-v01

Nueva dosificación:

La dosis recomendada para el acné es de 300mg / día. La duración habitual del tratamiento es de 12 semanas

La dosis habitual recomendada para indicaciones distintas de acné en el adulto es de 600mg / día, según prescripción médica.

Método de administración: se debe tomar cantidad adecuada de líquido con el fin de reducir el riesgo de irritación y ulceración del esófago.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 12 de 2016, numeral 3.1.9.2., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- **Modificación de dosificación**
- **Información para prescribir versión Tetralysal 300-v01**

Nueva dosificación:

La dosis recomendada para el acné es de 300mg / día. La duración habitual del tratamiento es de 12 semanas

La dosis habitual recomendada para indicaciones distintas de acné en el adulto es de 600mg / día, según prescripción médica.

Método de administración: se debe tomar cantidad adecuada de líquido con el fin de reducir el riesgo de irritación y ulceración del esófago.

3.1.9.6 THIOCTACID® 600 mg HR TABLETA LACADA

Expediente : 19994136
 Radicado : 2016164331
 Fecha : 18/11/2016
 Interesado : Merck S.A.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 600 mg de Ácido Tioctico (Ácido Alfa Lipóico)

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: Coadyudante en el tratamiento de pacientes con neuropatía diabética, especialmente de la polineuropatía sensitivo-motora simétrica y distal de los miembros inferiores.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento. El ácido alfa lipoico por su acción quelante, está contraindicado en casos de hipoparatiroidismo y en los casos muy graves de deficiencias renales y/o hepáticas.

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

- **Modificación de dosificación.**
- **Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.**
- **Inserto versión RSI v 1.0**

- Información para prescribir versión RSI v 1.0

Nueva dosificación:

Posología y modo de administración

Posología

La dosis diaria es de 1 tableta recubierta de Thioctacid 600 HR (equivalente a 600 mg de ácido tióctico) que deben tomarse en forma de monodosis unos 30 minutos antes de la primera comida.

En caso de síntomas graves de polineuropatía diabética (sensomotora) periférica, el tratamiento puede iniciarse mediante una terapia de infusión con ácido tióctico.

Debido al hecho de que la polineuropatía diabética es una enfermedad crónica, puede ser necesario un tratamiento a largo plazo.

La base para el tratamiento de la polineuropatía diabética es un control diabético óptimo.

Población pediátrica

Thioctacid 600 HR está contraindicado en niños y adolescentes.

Modo de administración

Uso oral.

Los tabletas recubiertas de Thioctacid 600 HR deben tomarse sin masticarlos y con una cantidad adecuada de líquido en ayunas. La asimilación de alimentos al mismo tiempo puede perjudicar la absorción. Por lo tanto, es muy importante –en particular en pacientes con tiempo de vaciamiento gástrico prolongado– que se tome la tableta media hora antes del desayuno.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a alguno de los excipientes que se incluyen en la sección 6.1.

Precaución:

Los niños y adolescentes no deben tratarse con Thioctacid 600 HR, ya que no hay experiencia clínica con este grupo etario.

Advertencias y precauciones especiales de uso:

Después de la administración de Thioctacid 600 HR, se puede notar olor anormal de la orina, lo que no tiene importancia clínica.

Se han notificado casos de síndrome autoinmune de insulina (SAI) durante el tratamiento con ácido tióctico. Los pacientes con genotipo de antígeno leucocitario humano como los alelos HLA-DRB1*04:06 y HLA-DRB1*04:03, son más susceptibles a desarrollar SAI cuando se tratan con ácido tióctico. El alelo HLA-DRB1*04:03 (cociente de probabilidades de susceptibilidad al SAI: 1,6) se encuentra especialmente en los caucásicos, con una mayor prevalencia en el sur que en el norte de Europa, y el alelo HLA-DRB1*04:06 (cociente de probabilidades de susceptibilidad al SAI: 56,6) se encuentra especialmente en pacientes japoneses y coreanos.

El SAI debe tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial de hipoglucemia espontánea en pacientes que usan ácido tióctico.

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

- **Modificación de dosificación.**
- **Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.**
- **Inserto versión RSI v 1.0**
- **Información para prescribir versión RSI v 1.0**

Nueva dosificación: Posología y modo de administración

Posología

La dosis diaria es de 1 tableta recubierta de Thioctacid 600 HR (equivalente a 600 mg de ácido tióctico) que deben tomarse en forma de monodosis unos 30 minutos antes de la primera comida.

En caso de síntomas graves de polineuropatía diabética (sensomotora) periférica, el tratamiento puede iniciarse mediante una terapia de infusión con ácido tióctico.

Debido al hecho de que la polineuropatía diabética es una enfermedad crónica, puede ser necesario un tratamiento a largo plazo.

La base para el tratamiento de la polineuropatía diabética es un control diabético óptimo.

Población pediátrica

Thioctacid 600 HR está contraindicado en niños y adolescentes.

Modo de administración

Uso oral.

Los tabletas recubiertas de Thioctacid 600 HR deben tomarse sin masticarlos y con una cantidad adecuada de líquido en ayunas. La asimilación de alimentos al mismo tiempo puede perjudicar la absorción. Por lo tanto, es muy importante –en particular en pacientes con tiempo de vaciamiento gástrico prolongado– que se tome la tableta media hora antes del desayuno.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a alguno de los excipientes que se incluyen en la sección 6.1.

Precaución:

Los niños y adolescentes no deben tratarse con Thioctacid 600 HR, ya que no hay experiencia clínica con este grupo etario.

Advertencias y precauciones especiales de uso:

Después de la administración de Thioctacid 600 HR, se puede notar olor anormal de la orina, lo que no tiene importancia clínica.

Se han notificado casos de síndrome autoinmune de insulina (SAI) durante el tratamiento con ácido tióctico. Los pacientes con genotipo de antígeno leucocitario humano como los alelos HLA-DRB1*04:06 y HLA-DRB1*04:03, son más susceptibles a desarrollar SAI cuando se tratan con ácido tióctico. El alelo HLA-DRB1*04:03 (cociente de probabilidades de susceptibilidad al SAI: 1,6) se encuentra especialmente en los caucásicos, con una mayor prevalencia en el sur que en el norte de Europa, y el alelo HLA-DRB1*04:06 (cociente de probabilidades de susceptibilidad al SAI: 56,6) se encuentra especialmente en pacientes japoneses y coreanos.

El SAI debe tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial de hipoglucemia espontánea en pacientes que usan ácido tióctico.

3.1.9.7 JALRA® M 50 mg /850 mg TABLETAS

Expediente : 20005971
Radicado : 2016033716 / 2016160369
Fecha : 11/11/2016
Interesado : Merck S.A.

Composición: Cada tableta contiene 50mg de Vidagliptina + 850mg de Metformina Clorhidrato

Forma farmacéutica: Tabletas

Indicaciones: Jalra® m está indicado como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en pacientes que no han conseguido un control adecuado de la diabetes con clorhidrato de metformina o vildagliptina en monoterapia, o que ya están recibiendo ambos fármacos en comprimidos separados.

Jalra® m está indicado en asociación con una sulfonilúrea (es decir, en triterapia), como complemento de la dieta y el ejercicio, en pacientes que no han conseguido un control adecuado con metformina y una sulfonilúrea.

Jalra® m está indicado en el tratamiento de la diabetes tipo 2 en combinación con insulina (es decir, en triterapia), cuando la dieta y el ejercicio y una dosis estable de insulina no resultan en un control adecuado de la glucemia.

Jalra® m también está indicado como tratamiento inicial en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 que no han conseguido un control adecuado de la diabetes con la dieta y el ejercicio solamente y que presentan hemoglobina glicosilada entre 7.6 y 9.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad

Jalra® m está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a la vildagliptina, al clorhidrato de metformina o a cualquiera de los excipientes.

Disfunción renal

Jalra® m está contraindicado en pacientes con depuración de creatinina <60 ml/min.

Insuficiencia cardíaca congestiva

Jalra® m está contraindicado en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva que necesiten un tratamiento farmacológico

Acidosis metabólica

Jalra® m está contraindicado en pacientes con acidosis metabólica aguda o crónica, incluida la cetoacidosis diabética, con o sin coma. La cetoacidosis diabética debe tratarse con insulina.

Precauciones y advertencias

Clorhidrato de metformina

Vigilancia de la función renal

El clorhidrato de metformina se excreta considerablemente por vía renal, por lo que el riesgo de que se acumule y de que aparezca acidosis láctica aumenta con el grado de disfunción renal. Dado que el envejecimiento se acompaña de una disminución de la función renal, la dosis de jalra® m debe ajustarse cuidadosamente en los ancianos para determinar la dosis mínima con la que se logra un efecto glucémico satisfactorio, y se debe vigilar con regularidad su función renal. También se debe tener un especial cuidado en situaciones en las que pueda producirse un deterioro de la función renal, como al iniciar tratamientos con antihipertensores, diuréticos o antiinflamatorios no esteroides. Antes de iniciar la administración de jalra® m se debe evaluar la función renal; las pruebas se repetirán al menos una vez al año en los pacientes con función renal normal y al menos dos a cuatro veces al año en los que tengan cifras de creatinina sérica cercanas al límite inferior de la depuración normal y en los sujetos ancianos. Además, si se prevé que el paciente pueda sufrir disfunción renal, se debe evaluar con mayor frecuencia la función renal.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016009115 emitido mediante Acta No. 12 de 2016 numeral 3.1.9.4, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de posología y administración.
- Inserto versión 2015-PSB/GLC-0792-s allegado mediante radicado 2016160369
- Información para prescribir versión 2015-PSB/GLC-0792-s allegado mediante radicado 2016160369
- Declaración sucinta versión 2015-PSB/GLC-0792-s allegado mediante radicado 2016160369

Nueva posología y administración:

Posología:

Es preciso individualizar el uso del antihiper glucemiante en el tratamiento de la diabetes de tipo 2 en función de la eficacia y la tolerabilidad. Cuando se utilice Jalra M, no se debe superar la dosis diaria máxima de vildagliptina (100 mg).

La dosis inicial recomendada de Jalra M depende del estado del paciente y de la dosis de vildagliptina o clorhidrato de metformina que esté recibiendo en ese momento.

Dosis inicial para pacientes que no han conseguido un control satisfactorio con la vildagliptina en monoterapia:

Basándose en las dosis iniciales habituales del clorhidrato de metformina (500 mg dos veces al día u 850 mg una vez al día), se puede administrar inicialmente un comprimido de 50 mg/500 mg de Jalra M dos veces al día y luego ajustar la dosis de forma gradual después de evaluar si la respuesta al tratamiento es satisfactoria.

Dosis inicial para pacientes que no han conseguido un control satisfactorio con el clorhidrato de metformina en monoterapia:

Según la dosis de clorhidrato de metformina que esté recibiendo en ese momento el paciente, se puede administrar inicialmente un comprimido de 50 mg/500 mg, 50 mg/850 mg o 50 mg/1000 mg de Jalra M dos veces al día.

Dosis inicial para pacientes que estaban tomando vildagliptina y clorhidrato de metformina en comprimidos separados:

Según la dosis de vildagliptina o de metformina que esté recibiendo en ese momento el paciente, se puede administrar inicialmente un comprimido de 50 mg/500 mg, 50 mg/850 mg o 50 mg/1000 mg de Jalra M.

Dosis inicial para pacientes que nunca han recibido tratamiento antidiabético:

En los pacientes que nunca han recibido tratamiento antidiabético, se puede administrar inicialmente un comprimido de 50 mg/500 mg una vez al día y luego aumentar la dosis paulatinamente hasta 50 mg/1000 mg dos veces al día como máximo después de evaluar si la respuesta al tratamiento es satisfactoria.

Uso en combinación con una sulfonilurea o con insulina:

La dosis de Jalra M debe proporcionar 50 mg de vildagliptina dos veces al día (es decir, una dosis diaria total de 100 mg) y una dosis de metformina similar a la que esté recibiendo el paciente en ese momento.

Población general a la que se dirige el medicamento:

Adultos de 18 años de edad o más.

Poblaciones especiales:

Disfunción renal

Puede ser necesario ajustar la dosis de Jalra M en pacientes con disfunción renal y una depuración de creatinina entre 60 y 90 ml/min. (Esta puede calcularse a partir de las concentraciones séricas de creatinina aplicando la fórmula de Cockcroft-Gault). Jalra M está contraindicado en los pacientes con una depuración de creatinina <60 ml/min.

Disfunción hepática

Jalra M no se recomienda en pacientes con signos clínicos o analíticos de disfunción hepática, incluidos los que tienen valores de alanina-aminotransferasa (ALAT) o aspartato-aminotransferasa (ASAT) previos al tratamiento más de 2,5 veces mayores que el límite superior del intervalo normal de valores (LSN).

Pacientes pediátricos:

No se han establecido la seguridad ni la eficacia de Jalra M en los pacientes pediátricos. Por consiguiente, no se recomienda su utilización en los menores de 18 años de edad.

Pacientes geriátricos:

Dado que la metformina se elimina por vía renal y que las personas de edad avanzada tienden a presentar una disminución de la función renal, los pacientes de edad avanzada que tomen Jalra M deben ser objeto de un control regular de la función renal. La posología de Jalra M en los pacientes de edad avanzada debe ajustarse según la función renal.

Modo de administración:

Administración oral.

Jalra M debe administrarse con alimentos para reducir los efectos adversos gastrointestinales asociados al clorhidrato de metformina.

Si el paciente se da cuenta de que ha olvidado una dosis de Jalra M, debe tomarla lo más pronto posible. No debe tomar una dosis doble el mismo día.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 12 de 2016, numeral 3.1.9.4., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

- **Modificación de posología y administración.**
- **Inserto versión 2015-PSB/GLC-0792-s allegado mediante radicado 2016160369**
- **Información para prescribir versión 2015-PSB/GLC-0792-s allegado mediante radicado 2016160369**

- **Declaración sucinta versión 2015-PSB/GLC-0792-s allegado mediante radicado 2016160369**

Nueva posología y administración:

Posología:

Es preciso individualizar el uso del antihiperglucemiante en el tratamiento de la diabetes de tipo 2 en función de la eficacia y la tolerabilidad. Cuando se utilice Jalra M, no se debe superar la dosis diaria máxima de vildagliptina (100 mg).

La dosis inicial recomendada de Jalra M depende del estado del paciente y de la dosis de vildagliptina o clorhidrato de metformina que esté recibiendo en ese momento.

Dosis inicial para pacientes que no han conseguido un control satisfactorio con la vildagliptina en monoterapia:

Basándose en las dosis iniciales habituales del clorhidrato de metformina (500 mg dos veces al día u 850 mg una vez al día), se puede administrar inicialmente un comprimido de 50 mg/500 mg de Jalra M dos veces al día y luego ajustar la dosis de forma gradual después de evaluar si la respuesta al tratamiento es satisfactoria.

Dosis inicial para pacientes que no han conseguido un control satisfactorio con el clorhidrato de metformina en monoterapia:

Según la dosis de clorhidrato de metformina que esté recibiendo en ese momento el paciente, se puede administrar inicialmente un comprimido de 50 mg/500 mg, 50 mg/850 mg o 50 mg/1000 mg de Jalra M dos veces al día.

Dosis inicial para pacientes que estaban tomando vildagliptina y clorhidrato de metformina en comprimidos separados:

Según la dosis de vildagliptina o de metformina que esté recibiendo en ese momento el paciente, se puede administrar inicialmente un comprimido de 50 mg/500 mg, 50 mg/850 mg o 50 mg/1000 mg de Jalra M.

Dosis inicial para pacientes que nunca han recibido tratamiento antidiabético:

En los pacientes que nunca han recibido tratamiento antidiabético, se puede administrar inicialmente un comprimido de 50 mg/500 mg una vez al día y luego aumentar la dosis paulatinamente hasta 50 mg/1000 mg dos veces al día como máximo después de evaluar si la respuesta al tratamiento es satisfactoria.

Uso en combinación con una sulfonilurea o con insulina:

La dosis de Jalra M debe proporcionar 50 mg de vildagliptina dos veces al día (es decir, una dosis diaria total de 100 mg) y una dosis de metformina similar a la que esté recibiendo el paciente en ese momento.

Población general a la que se dirige el medicamento:

Adultos de 18 años de edad o más.

Poblaciones especiales:

Disfunción renal

Puede ser necesario ajustar la dosis de Jalra M en pacientes con disfunción renal y una depuración de creatinina entre 60 y 90 ml/min. (Esta puede calcularse a partir de las concentraciones séricas de creatinina aplicando la fórmula de Cockcroft-Gault). Jalra M está contraindicado en los pacientes con una depuración de creatinina <60 ml/min.

Disfunción hepática

Jalra M no se recomienda en pacientes con signos clínicos o analíticos de disfunción hepática, incluidos los que tienen valores de alanina-aminotransferasa (ALAT) o aspartato-aminotransferasa (ASAT) previos al tratamiento más de 2,5 veces mayores que el límite superior del intervalo normal de valores (LSN).

Pacientes pediátricos:

No se han establecido la seguridad ni la eficacia de Jalra M en los pacientes pediátricos. Por consiguiente, no se recomienda su utilización en los menores de 18 años de edad.

Pacientes geriátricos:

Dado que la metformina se elimina por vía renal y que las personas de edad avanzada tienden a presentar una disminución de la función renal, los pacientes de edad avanzada que tomen Jalra M deben ser objeto de un control regular de la función renal. La posología de Jalra M en los pacientes de edad avanzada debe ajustarse según la función renal.

Modo de administración:

Administración oral.

Jalra M debe administrarse con alimentos para reducir los efectos adversos gastrointestinales asociados al clorhidrato de metformina.

Si el paciente se da cuenta de que ha olvidado una dosis de Jalra M, debe tomarla lo más pronto posible. No debe tomar una dosis doble el mismo día.

3.1.9.8 JALRA® M 50 mg /1000 mg TABLETAS

Expediente : 20005970
Radicado : 2016033718 / 2016160368
Fecha : 11/11/2016
Interesado : Merck S.A.

Composición: Cada tableta contiene 50mg de Vidagliptina + 1000mg de Metformina Clorhidrato

Forma farmacéutica: Tabletas

Indicaciones: en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2:

Jalra® m está indicado como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en pacientes que no han conseguido un control adecuado de la diabetes con clorhidrato de metformina o vildagliptina en monoterapia, o que ya están recibiendo ambos fármacos en comprimidos separados.

Jalra® m está indicado en asociación con una sulfonilúrea (es decir, en triterapia), como complemento de la dieta y el ejercicio, en pacientes que no han conseguido un control adecuado con metformina y una sulfonilúrea.

Jalra® m está indicado en el tratamiento de la diabetes tipo 2 en combinación con insulina (es decir, en triterapia), cuando la dieta y el ejercicio y una dosis estable de insulina no resultan en un control adecuado de la glucemia.

Jalra® m también está indicado como tratamiento inicial en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 que no han conseguido un control adecuado de la diabetes con la dieta y el ejercicio solamente y que presentan hemoglobina glicosilada entre 7.6 y 9.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad

Jalra® m está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a la vildagliptina, al clorhidrato de metformina o a cualquiera de los excipientes.

Disfunción renal

Jalra® m está contraindicado en pacientes con depuración de creatinina <60 ml/min.

Insuficiencia cardíaca congestiva

Jalra® m está contraindicado en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva que necesiten un tratamiento farmacológico

Acidosis metabólica

Jalra® m está contraindicado en pacientes con acidosis metabólica aguda o crónica, incluida la cetoacidosis diabética, con o sin coma. La cetoacidosis diabética debe tratarse con insulina.

Precauciones y advertencias

Clorhidrato de metformina

Vigilancia de la función renal

El clorhidrato de metformina se excreta considerablemente por vía renal, por lo que el riesgo de que se acumule y de que aparezca acidosis láctica aumenta con el grado de disfunción renal. Dado que el envejecimiento se acompaña de una disminución de la función renal, la dosis de jalra® m debe ajustarse cuidadosamente en los ancianos para determinar la dosis mínima con la que se logra un efecto glucémico satisfactorio, y se debe vigilar con regularidad su función renal. También se debe tener un especial cuidado en situaciones en las que pueda producirse un deterioro de la función renal, como al iniciar tratamientos con antihipertensores, diuréticos o antiinflamatorios no esteroides. Antes de iniciar la administración de jalra® m se debe evaluar la función renal; las pruebas se repetirán al menos una vez al año en los pacientes con función renal normal y al menos dos a cuatro veces al año en los que tengan cifras de creatinina sérica cercanas al límite inferior de la depuración normal y en los sujetos ancianos. Además, si se prevé que el paciente pueda sufrir disfunción renal, se debe evaluar con mayor frecuencia la función renal.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016009116 emitido mediante Acta No. 12 de 2016 numeral 3.1.9.4, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de posología y administración.
- Inserto versión 2015-PSB/GLC-0792-s allegado mediante radicado 2016160368
- Información para prescribir versión 2015-PSB/GLC-0792-s mediante radicado 2016160368
- Declaración sucinta versión 2015-PSB/GLC-0792-s mediante radicado 2016160368

Nueva posología y administración:

Posología

Es preciso individualizar el uso del antihiper glucemiante en el tratamiento de la diabetes de tipo 2 en función de la eficacia y la tolerabilidad. Cuando se utilice Jalra M, no se debe superar la dosis diaria máxima de vildagliptina (100 mg).

La dosis inicial recomendada de Jalra M depende del estado del paciente y de la dosis de vildagliptina o clorhidrato de metformina que esté recibiendo en ese momento.

Dosis inicial para pacientes que no han conseguido un control satisfactorio con la vildagliptina en monoterapia

Basándose en las dosis iniciales habituales del clorhidrato de metformina (500 mg dos veces al día u 850 mg una vez al día), se puede administrar inicialmente un comprimido de 50 mg/500 mg de Jalra M dos veces al día y luego ajustar la dosis de forma gradual después de evaluar si la respuesta al tratamiento es satisfactoria.

Dosis inicial para pacientes que no han conseguido un control satisfactorio con el clorhidrato de metformina en monoterapia

Según la dosis de clorhidrato de metformina que esté recibiendo en ese momento el paciente, se puede administrar inicialmente un comprimido de 50 mg/500 mg, 50 mg/850 mg o 50 mg/1000 mg de Jalra M dos veces al día.

Dosis inicial para pacientes que estaban tomando vildagliptina y clorhidrato de metformina en comprimidos separados

Según la dosis de vildagliptina o de metformina que esté recibiendo en ese momento el paciente, se puede administrar inicialmente un comprimido de 50 mg/500 mg, 50 mg/850 mg o 50 mg/1000 mg de Jalra M.

Dosis inicial para pacientes que nunca han recibido tratamiento antidiabético

En los pacientes que nunca han recibido tratamiento antidiabético, se puede administrar inicialmente un comprimido de 50 mg/500 mg una vez al día y luego aumentar la dosis paulatinamente hasta 50 mg/1000 mg dos veces al día como máximo después de evaluar si la respuesta al tratamiento es satisfactoria.

Uso en combinación con una sulfonilurea o con insulina

La dosis de Jalra M debe proporcionar 50 mg de vildagliptina dos veces al día (es decir, una dosis diaria total de 100 mg) y una dosis de metformina similar a la que esté recibiendo el paciente en ese momento.

Población general a la que se dirige el medicamento

Adultos de 18 años de edad o más.

Poblaciones especiales

Disfunción renal

Puede ser necesario ajustar la dosis de Jalra M en pacientes con disfunción renal y una depuración de creatinina entre 60 y 90 ml/min. (Esta puede calcularse a partir de las concentraciones séricas de creatinina aplicando la fórmula de Cockcroft-Gault). Jalra M está contraindicado en los pacientes con una depuración de creatinina <60 ml/min.

Disfunción hepática

Jalra M no se recomienda en pacientes con signos clínicos o analíticos de disfunción hepática, incluidos los que tienen valores de alanina-aminotransferasa (ALAT) o aspartato-aminotransferasa (ASAT) previos al tratamiento más de 2,5 veces mayores que el límite superior del intervalo normal de valores (LSN).

Pacientes pediátricos

No se han establecido la seguridad ni la eficacia de Jalra M en los pacientes pediátricos. Por consiguiente, no se recomienda su utilización en los menores de 18 años de edad.

Pacientes geriátricos

Dado que la metformina se elimina por vía renal y que las personas de edad avanzada tienden a presentar una disminución de la función renal, los pacientes de edad avanzada que tomen Jalra M deben ser objeto de un control regular de la función renal. La posología de Jalra M en los pacientes de edad avanzada debe ajustarse según la función renal.

Modo de administración

Administración oral.

Jalra M debe administrarse con alimentos para reducir los efectos adversos gastrointestinales asociados al clorhidrato de metformina.

Si el paciente se da cuenta de que ha olvidado una dosis de Jalra M, debe tomarla lo más pronto posible. No debe tomar una dosis doble el mismo día.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 12 de 2016, numeral 3.1.9.4., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

- **Modificación de posología y administración.**
- **Inserto versión 2015-PSB/GLC-0792-s allegado mediante radicado 2016160368**
- **Información para prescribir versión 2015-PSB/GLC-0792-s mediante radicado 2016160368**

- Declaración sucinta versión 2015-PSB/GLC-0792-s mediante radicado 2016160368

Nueva posología y administración:

Posología

Es preciso individualizar el uso del antihiper glucemiante en el tratamiento de la diabetes de tipo 2 en función de la eficacia y la tolerabilidad. Cuando se utilice Jalra M, no se debe superar la dosis diaria máxima de vildagliptina (100 mg).

La dosis inicial recomendada de Jalra M depende del estado del paciente y de la dosis de vildagliptina o clorhidrato de metformina que esté recibiendo en ese momento.

Dosis inicial para pacientes que no han conseguido un control satisfactorio con la vildagliptina en monoterapia

Basándose en las dosis iniciales habituales del clorhidrato de metformina (500 mg dos veces al día u 850 mg una vez al día), se puede administrar inicialmente un comprimido de 50 mg/500 mg de Jalra M dos veces al día y luego ajustar la dosis de forma gradual después de evaluar si la respuesta al tratamiento es satisfactoria.

Dosis inicial para pacientes que no han conseguido un control satisfactorio con el clorhidrato de metformina en monoterapia

Según la dosis de clorhidrato de metformina que esté recibiendo en ese momento el paciente, se puede administrar inicialmente un comprimido de 50 mg/500 mg, 50 mg/850 mg o 50 mg/1000 mg de Jalra M dos veces al día.

Dosis inicial para pacientes que estaban tomando vildagliptina y clorhidrato de metformina en comprimidos separados

Según la dosis de vildagliptina o de metformina que esté recibiendo en ese momento el paciente, se puede administrar inicialmente un comprimido de 50 mg/500 mg, 50 mg/850 mg o 50 mg/1000 mg de Jalra M.

Dosis inicial para pacientes que nunca han recibido tratamiento antidiabético

En los pacientes que nunca han recibido tratamiento antidiabético, se puede administrar inicialmente un comprimido de 50 mg/500 mg una vez al día y luego aumentar la dosis paulatinamente hasta 50 mg/1000 mg dos veces al día como máximo después de evaluar si la respuesta al tratamiento es satisfactoria.

Uso en combinación con una sulfonilurea o con insulina

La dosis de Jalra M debe proporcionar 50 mg de vildagliptina dos veces al día (es decir, una dosis diaria total de 100 mg) y una dosis de metformina similar a la que esté recibiendo el paciente en ese momento.

Población general a la que se dirige el medicamento

Adultos de 18 años de edad o más.

Poblaciones especiales

Disfunción renal

Puede ser necesario ajustar la dosis de Jalra M en pacientes con disfunción renal y una depuración de creatinina entre 60 y 90 ml/min. (Esta puede calcularse a partir de las concentraciones séricas de creatinina aplicando la fórmula de Cockcroft-Gault). Jalra M está contraindicado en los pacientes con una depuración de creatinina <60 ml/min.

Disfunción hepática

Jalra M no se recomienda en pacientes con signos clínicos o analíticos de disfunción hepática, incluidos los que tienen valores de alanina-aminotransferasa (ALAT) o aspartato-aminotransferasa (ASAT) previos al tratamiento más de 2,5 veces mayores que el límite superior del intervalo normal de valores (LSN).

Pacientes pediátricos

No se han establecido la seguridad ni la eficacia de Jalra M en los pacientes pediátricos. Por consiguiente, no se recomienda su utilización en los menores de 18 años de edad.

Pacientes geriátricos

Dado que la metformina se elimina por vía renal y que las personas de edad avanzada tienden a presentar una disminución de la función renal, los pacientes de edad avanzada que tomen Jalra M deben ser objeto de un control regular de la función renal. La posología de Jalra M en los pacientes de edad avanzada debe ajustarse según la función renal.

Modo de administración

Administración oral.

Jalra M debe administrarse con alimentos para reducir los efectos adversos gastrointestinales asociados al clorhidrato de metformina.

Si el paciente se da cuenta de que ha olvidado una dosis de Jalra M, debe tomarla lo más pronto posible. No debe tomar una dosis doble el mismo día.

3.1.9.9 JALRA® M 50 mg/500 mg TABLETAS

Expediente : 20011696
Radicado : 2016033709 / 2016160367
Fecha : 11/11/2016
Interesado : Merck S.A.

Composición: Cada tableta contiene 50mg de Vidagliptina + 500mg de Metformina Clorhidrato

Forma farmacéutica: Tabletas

Indicaciones: en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2:

- A. Jalra® m está indicado como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en pacientes que no han conseguido un control adecuado de la diabetes con clorhidrato de metformina o vildagliptina en monoterapia, o que ya están recibiendo ambos fármacos en comprimidos separados.
- B. Jalra® m está indicado en asociación con una sulfonilúrea (es decir, en triterapia), como complemento de la dieta y el ejercicio, en pacientes que no han conseguido un control adecuado con metformina y una sulfonilúrea.
- C. Jalra® m está indicado en el tratamiento de la diabetes tipo 2 en combinación con insulina (es decir, en triterapia), cuando la dieta y el ejercicio y una dosis estable de insulina no resultan en un control adecuado de la glucemia.
- D. Jalra® m también está indicado como tratamiento inicial en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 que no han conseguido un control adecuado de la diabetes con la dieta y el ejercicio solamente y que presentan hemoglobina glicosilada entre 7.6 y 9.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad

Jalra® m está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a la vildagliptina, al clorhidrato de metformina o a cualquiera de los excipientes.

Disfunción renal

Jalra® m está contraindicado en pacientes con depuración de creatinina <60 ml/min.

Insuficiencia cardíaca congestiva

Jalra® m está contraindicado en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva que necesiten un tratamiento farmacológico

Acidosis metabólica

Jalra® m está contraindicado en pacientes con acidosis metabólica aguda o crónica, incluida la cetoacidosis diabética, con o sin coma. La cetoacidosis diabética debe tratarse con insulina.

Precauciones y advertencias

Clorhidrato de metformina

Vigilancia de la función renal

El clorhidrato de metformina se excreta considerablemente por vía renal, por lo que el riesgo de que se acumule y de que aparezca acidosis láctica aumenta con el grado de disfunción renal. Dado que el envejecimiento se acompaña de una disminución de la función renal, la dosis de jalra® m debe ajustarse cuidadosamente en los ancianos para determinar la dosis mínima con la que se logra un efecto glucémico satisfactorio, y se debe vigilar con regularidad su función renal. También se debe tener un especial cuidado en situaciones en las que pueda producirse un deterioro de la función renal, como al iniciar tratamientos con antihipertensores, diuréticos o antiinflamatorios no esteroides. Antes de iniciar la administración de jalra® m se debe evaluar la función renal; las pruebas se repetirán al menos una vez al año en los pacientes con función renal normal y al menos dos a cuatro veces al año en los que tengan cifras de creatinina sérica cercanas al límite inferior de la depuración normal y en los sujetos ancianos. Además, si se prevé que el paciente pueda sufrir disfunción renal, se debe evaluar con mayor frecuencia la función renal.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016009486 emitido mediante Acta No. 12 de 2016 numeral 3.1.9.4, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de posología y administración.
- Inserto versión 2015-PSB/GLC-0792-s allegado mediante radicado 2016160367
- Información para prescribir versión 2015-PSB/GLC-0792-s allegado mediante radicado 2016160367
- Declaración sucinta versión 2015-PSB/GLC-0792-s allegado mediante radicado 2016160367

Nueva posología y administración:

Posología

Es preciso individualizar el uso del antihiperglucemiante en el tratamiento de la diabetes de tipo 2 en función de la eficacia y la tolerabilidad. Cuando se utilice Jalra M, no se debe superar la dosis diaria máxima de vildagliptina (100 mg).

La dosis inicial recomendada de Jalra M depende del estado del paciente y de la dosis de vildagliptina o clorhidrato de metformina que esté recibiendo en ese momento.

Dosis inicial para pacientes que no han conseguido un control satisfactorio con la vildagliptina en monoterapia

Basándose en las dosis iniciales habituales del clorhidrato de metformina (500 mg dos veces al día u 850 mg una vez al día), se puede administrar inicialmente un comprimido de 50 mg/500 mg de Jalra M dos veces al día y luego ajustar la dosis de forma gradual después de evaluar si la respuesta al tratamiento es satisfactoria.

Dosis inicial para pacientes que no han conseguido un control satisfactorio con el clorhidrato de metformina en monoterapia

Según la dosis de clorhidrato de metformina que esté recibiendo en ese momento el paciente, se puede administrar inicialmente un comprimido de 50 mg/500 mg, 50 mg/850 mg o 50 mg/1000 mg de Jalra M dos veces al día.

Dosis inicial para pacientes que estaban tomando vildagliptina y clorhidrato de metformina en comprimidos separados

Según la dosis de vildagliptina o de metformina que esté recibiendo en ese momento el paciente, se puede administrar inicialmente un comprimido de 50 mg/500 mg, 50 mg/850 mg o 50 mg/1000 mg de Jalra M.

Dosis inicial para pacientes que nunca han recibido tratamiento antidiabético

En los pacientes que nunca han recibido tratamiento antidiabético, se puede administrar inicialmente un comprimido de 50 mg/500 mg una vez al día y luego aumentar la dosis paulatinamente hasta 50 mg/1000 mg dos veces al día como máximo después de evaluar si la respuesta al tratamiento es satisfactoria.

Uso en combinación con una sulfonilurea o con insulina

La dosis de Jalra M debe proporcionar 50 mg de vildagliptina dos veces al día (es decir, una dosis diaria total de 100 mg) y una dosis de metformina similar a la que esté recibiendo el paciente en ese momento.

Población general a la que se dirige el medicamento

Adultos de 18 años de edad o más.

Poblaciones especiales

Disfunción renal

Puede ser necesario ajustar la dosis de Jalra M en pacientes con disfunción renal y una depuración de creatinina entre 60 y 90 ml/min. (Esta puede calcularse a partir de las

concentraciones séricas de creatinina aplicando la fórmula de Cockcroft-Gault). Jalra M está contraindicado en los pacientes con una depuración de creatinina <60 ml/min.

Disfunción hepática

Jalra M no se recomienda en pacientes con signos clínicos o analíticos de disfunción hepática, incluidos los que tienen valores de alanina-aminotransferasa (ALAT) o aspartato-aminotransferasa (ASAT) previos al tratamiento más de 2,5 veces mayores que el límite superior del intervalo normal de valores (LSN).

Pacientes pediátricos

No se han establecido la seguridad ni la eficacia de Jalra M en los pacientes pediátricos. Por consiguiente, no se recomienda su utilización en los menores de 18 años de edad.

Pacientes geriátricos

Dado que la metformina se elimina por vía renal y que las personas de edad avanzada tienden a presentar una disminución de la función renal, los pacientes de edad avanzada que tomen Jalra M deben ser objeto de un control regular de la función renal. La posología de Jalra M en los pacientes de edad avanzada debe ajustarse según la función renal.

Modo de administración

Administración oral.

Jalra M debe administrarse con alimentos para reducir los efectos adversos gastrointestinales asociados al clorhidrato de metformina.

Si el paciente se da cuenta de que ha olvidado una dosis de Jalra M, debe tomarla lo más pronto posible. No debe tomar una dosis doble el mismo día.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 12 de 2016, numeral 3.1.9.4., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

- **Modificación de posología y administración.**
- **Inserto versión 2015-PSB/GLC-0792-s allegado mediante radicado 2016160367**
- **Información para prescribir versión 2015-PSB/GLC-0792-s allegado mediante radicado 2016160367**
- **Declaración sucinta versión 2015-PSB/GLC-0792-s allegado mediante radicado 2016160367**

Nueva posología y administración:

Posología

Es preciso individualizar el uso del antihiper glucemiante en el tratamiento de la diabetes de tipo 2 en función de la eficacia y la tolerabilidad. Cuando se utilice Jalra M, no se debe superar la dosis diaria máxima de vildagliptina (100 mg).

La dosis inicial recomendada de Jalra M depende del estado del paciente y de la dosis de vildagliptina o clorhidrato de metformina que esté recibiendo en ese momento.

Dosis inicial para pacientes que no han conseguido un control satisfactorio con la vildagliptina en monoterapia

Basándose en las dosis iniciales habituales del clorhidrato de metformina (500 mg dos veces al día u 850 mg una vez al día), se puede administrar inicialmente un comprimido de 50 mg/500 mg de Jalra M dos veces al día y luego ajustar la dosis de forma gradual después de evaluar si la respuesta al tratamiento es satisfactoria.

Dosis inicial para pacientes que no han conseguido un control satisfactorio con el clorhidrato de metformina en monoterapia

Según la dosis de clorhidrato de metformina que esté recibiendo en ese momento el paciente, se puede administrar inicialmente un comprimido de 50 mg/500 mg, 50 mg/850 mg o 50 mg/1000 mg de Jalra M dos veces al día.

Dosis inicial para pacientes que estaban tomando vildagliptina y clorhidrato de metformina en comprimidos separados

Según la dosis de vildagliptina o de metformina que esté recibiendo en ese momento el paciente, se puede administrar inicialmente un comprimido de 50 mg/500 mg, 50 mg/850 mg o 50 mg/1000 mg de Jalra M.

Dosis inicial para pacientes que nunca han recibido tratamiento antidiabético

En los pacientes que nunca han recibido tratamiento antidiabético, se puede administrar inicialmente un comprimido de 50 mg/500 mg una vez al día y luego aumentar la dosis paulatinamente hasta 50 mg/1000 mg dos veces al día como máximo después de evaluar si la respuesta al tratamiento es satisfactoria.

Uso en combinación con una sulfonilurea o con insulina

La dosis de Jalra M debe proporcionar 50 mg de vildagliptina dos veces al día (es decir, una dosis diaria total de 100 mg) y una dosis de metformina similar a la que esté recibiendo el paciente en ese momento.

Población general a la que se dirige el medicamento

Adultos de 18 años de edad o más.

Poblaciones especiales

Disfunción renal

Puede ser necesario ajustar la dosis de Jalra M en pacientes con disfunción renal y una depuración de creatinina entre 60 y 90 ml/min. (Esta puede calcularse a partir de las concentraciones séricas de creatinina aplicando la fórmula de Cockcroft-Gault). Jalra M está contraindicado en los pacientes con una depuración de creatinina <60 ml/min.

Disfunción hepática

Jalra M no se recomienda en pacientes con signos clínicos o analíticos de disfunción hepática, incluidos los que tienen valores de alanina-aminotransferasa (ALAT) o aspartato-aminotransferasa (ASAT) previos al tratamiento más de 2,5 veces mayores que el límite superior del intervalo normal de valores (LSN).

Pacientes pediátricos

No se han establecido la seguridad ni la eficacia de Jalra M en los pacientes pediátricos. Por consiguiente, no se recomienda su utilización en los menores de 18 años de edad.

Pacientes geriátricos

Dado que la metformina se elimina por vía renal y que las personas de edad avanzada tienden a presentar una disminución de la función renal, los pacientes de edad avanzada que tomen Jalra M deben ser objeto de un control regular de la función renal. La posología de Jalra M en los pacientes de edad avanzada debe ajustarse según la función renal.

Modo de administración

Administración oral.

Jalra M debe administrarse con alimentos para reducir los efectos adversos gastrointestinales asociados al clorhidrato de metformina.

Si el paciente se da cuenta de que ha olvidado una dosis de Jalra M, debe tomarla lo más pronto posible. No debe tomar una dosis doble el mismo día.

3.1.9.10 OMNIC® OCAS

Expediente : 19995226
Radicado : 2016152950
Fecha : 27/10/2016
Interesado : Tecnoquímicas S.A.

Composición: Cada comprimido recubierto de liberación prolongada contiene 0.4mg de Tamsulosina Clorhidrato

Forma farmacéutica: Comprimidos recubiertos de liberación prolongada

Indicaciones: Tratamiento de los síntomas funcionales de la hiperplasia prostática benigna.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al producto, historia de hipotensión ortostática insuficiencia hepática grave.

Precauciones:

Como ocurre con otros bloqueadores α_1 puede presentarse hipotensión (baja de presión sanguínea) en algunos casos aislados durante el tratamiento con omnic® ocas, pudiendo llevar en casos muy raros a síncope.

Al presentarse los primeros síntomas de hipotensión ortostática (mareos, debilidad), debe recostarse hasta que los síntomas desaparezcan.

Omnice® ocas debe ser usado con precaución en pacientes con insuficiencia renal severa (clearance menor a 10 ml/min) debido a que no se dispone de experiencia clínica al respecto.

En algunos pacientes que reciben tratamiento con tamsulosina o que han recibido este tratamiento anteriormente, se ha observado durante cirugías de cataratas y glaucoma el síndrome del iris flácido intraoperatorio (sifi, una variante del síndrome de pupila pequeña), que se considera una consecuencia de la acción de bloqueo del α_1 . Los oftalmólogos deben estar atentos a la posible manifestación del sifi durante las cirugías de cataratas y glaucoma.

No se recomienda iniciar el tratamiento con tamsulosina si piensa operarse de cataratas o glaucoma, debe suspender el tratamiento con omnic® ocas para evitar el sifi durante la operación.

El tiempo de suspensión como benéfico previo, aún no se ha establecido. En pacientes que se encuentren tomando tamsulosina, previamente a la cirugía, debe tomar todas las medidas necesarias para poder manejar eventualmente el sifi.

A pesar de que no se ha estudiado el efecto de omnic® ocas sobre la habilidad en el manejo de máquinas, se debe advertir a los pacientes sobre el hecho de que pueden presentarse mareos.

El clorhidrato de tamsulosina 0,4 mg debe utilizarse con precaución cuando se combina con potentes inhibidores de la cyp3a4, como el ketoconazol. No debe emplearse el clorhidrato de tamsulosina 0,4 mg en combinación con potentes inhibidores de la cyp3a4 en pacientes que se sabe tienen una actividad metabólica deficiente de la cyp2d6.

Se han notificado casos de reacción alérgica a la tamsulosina en pacientes con antecedentes de alergia a las sulfonamidas. Si un paciente informa que anteriormente tuvo alergia a las sulfonamidas, se debe tener precaución al administrar clorhidrato de tamsulosina.

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

- Modificación de dosificación.
- Inserto versión 3

Nueva dosificación:

Dosis y administración

El médico debe indicar la posología y el tiempo de tratamiento apropiados a su caso particular. No obstante, la dosis usual recomendada es: Un comprimido recubierto de liberación prolongada al día con o sin comidas.

El comprimido debe ingerirse entero, con aproximadamente 150 ml de líquido, sin romperlo ni masticarlo, ya que esto alteraría la liberación del principio activo. No hay que ajustar la dosis en daño renal. No debe ajustarse en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No hay indicaciones relevantes para ser usado en niños.

Use este medicamento siguiendo las instrucciones de uso. No use más o con mayor frecuencia que la que su médico indique.

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

- Modificación de dosificación.
- Inserto versión 3

Nueva dosificación:

Dosis y administración

El médico debe indicar la posología y el tiempo de tratamiento apropiados a su caso particular. No obstante, la dosis usual recomendada es: Un comprimido recubierto de liberación prolongada al día con o sin comidas.

El comprimido debe ingerirse entero, con aproximadamente 150 ml de líquido, sin romperlo ni masticarlo, ya que esto alteraría la liberación del principio activo. No hay que ajustar la dosis en daño renal. No debe ajustarse en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No hay indicaciones relevantes para ser usado en niños.

Use este medicamento siguiendo las instrucciones de uso. No use más o con mayor frecuencia que la que su médico indique.

3.2. ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD Y BIOEQUIVALENCIA

3.2.1 LEGABIN® 75

Expediente : 20039017
 Radicado : 2016161817
 Fecha : 15/11/2016
 Interesado : Laboratorios Legrand S.A.
 Fabricante : Laboratorios Legrand S.A.

Composición: Cada cápsula contiene 75mg de pregabalina

Forma farmacéutica: Cápsula dura

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios farmacocinéticos y los perfiles de disolución comparativos del producto Pregabalina 75, 150 y 300 mg versus el producto de referencia Lyrica® 150 mg DE Laboratorios Pfizer, con el fin de continuar con el proceso de renovación del registro sanitario.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe aclarar los siguientes puntos:

- ¿Cómo se garantiza la imparcialidad e independencia Si el patrocinador/fabricante es el encargado de realizar el estudio de bioequivalencia?

- ¿Por qué el estudio in vivo se realizó con la concentración de 150mg y no con la de 300mg?
- ¿Por qué no se incluyeron los resultados del voluntario 25 en el análisis farmacocinético?
- Considerando que el estudio fue realizado en 2006 adjunte soporte que los cambios que ha sufrido el producto de la fecha.
- Adjuntar documento que indique que el centro estaba reconocido o certificado por una autoridad de referencia en el momento de realizar el estudio. Lo anterior de acuerdo con lo establecido
- Allegar tablas de resultados de los parámetros farmacocinéticos para el producto de la referencia, ya que en el expediente únicamente se encontraron los del producto test.
- Adjuntar en un archivo de Excel los resultados de concentraciones plasmáticas vs tiempo encontradas para los voluntarios.
- Adjuntar la validación de la metodología analítica empleada en la valoración del activo en muestras de sangre.
- Allegar 20% de los cromatogramas obtenidos en el estudio y 20% de los obtenidos en la validación de la metodología analítica.
- Allegar los perfiles de disolución comparativos para la concentración de 75mg ya que solo se adjuntó el estudio in vivo para la de 150mg. Recuerde que debe realizarse mínimo a pH 1.2, 4.5 y 6.8 y adjuntar la validación completa a cada pH.
- Se le recuerda al interesado que dentro de cada expediente debe reposar la información completa. Esta puede ser allegada en medio magnético, no es necesaria la copia física.

3.2.2 LEGABIN® 150

Expediente : 20039014
 Radicado : 2016161839
 Fecha : 15/11/2016
 Interesado : Laboratorios Legrand S.A.
 Fabricante : Laboratorios Legrand S.A.

Composición:
 Cada cápsula contiene 150mg de pregabalina

Forma farmacéutica: Cápsula dura

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios farmacocinéticos y los perfiles de

disolución comparativos del producto Pregabalina 75, 150 y 300 mg versus el producto de referencia Lyrica ® 150 mg DE Laboratorios Pfizer, con el fin de continuar con el proceso de renovación del registro sanitario.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe aclarar los siguientes puntos:

- ¿Cómo se garantiza la imparcialidad e independencia Si el patrocinador/fabricante es el encargado de realizar el estudio de bioequivalencia?
- ¿Por qué el estudio in vivo se realizó con la concentración de 150mg y no con la de 300mg?
- ¿Por qué no se incluyeron los resultados del voluntario 25 en el análisis farmacocinético?
- Considerando que el estudio fue realizado en 2006 adjunte soporte que los cambios que ha sufrido el producto de la fecha.
- Adjuntar documento que indique que el centro estaba reconocido o certificado por una autoridad de referencia en el momento de realizar el estudio. Lo anterior de acuerdo con lo establecido
- Allegar tablas de resultados de los parámetros farmacocinéticos para el producto de la referencia, ya que en el expediente únicamente se encontraron los del producto test.
- Adjuntar en un archivo de Excel los resultados de concentraciones plasmáticas vs tiempo encontradas para los voluntarios.
- Adjuntar la validación de la metodología analítica empleada en la valoración del activo en muestras de sangre.
- Allegar 20% de los cromatogramas obtenidos en el estudio y 20% de los obtenidos en la validación de la metodología analítica.

3.2.3 LEGABIN® 300

Expediente : 20033957
Radicado : 2016165766
Fecha : 21/11/2016
Interesado : Laboratorios Legrand S.A.
Fabricante : Laboratorios Legrand S.A.

Composición: Cada cápsula contiene 300mg de pregabalina

Forma farmacéutica: Cápsula dura

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios farmacocinéticos y los perfiles de disolución comparativos del producto Pregabalina 75, 150 y 300 mg versus el producto de referencia Lyrica ® 150 mg DE Laboratorios Pfizer, con el fin de continuar con el proceso de renovación del registro sanitario.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe aclarar los siguientes puntos:

- ¿Cómo se garantiza la imparcialidad e independencia Si el patrocinador/fabricante es el encargado de realizar el estudio de bioequivalencia?
- ¿Por qué el estudio in vivo se realizó con la concentración de 150mg y no con la de 300mg?
- ¿Por qué no se incluyeron los resultados del voluntario 25 en el análisis farmacocinético?
- Considerando que el estudio fue realizado en 2006 adjunte soporte que los cambios que ha sufrido el producto de la fecha.
- Adjuntar documento que indique que el centro estaba reconocido o certificado por una autoridad de referencia en el momento de realizar el estudio. Lo anterior de acuerdo con lo establecido
- Allegar tablas de resultados de los parámetros farmacocinéticos para el producto de la referencia, ya que en el expediente únicamente se encontraron los del producto test.
- Adjuntar en un archivo de Excel los resultados de concentraciones plasmáticas vs tiempo encontradas para los voluntarios.
- Adjuntar la validación de la metodología analítica empleada en la valoración del activo en muestras de sangre.
- Allegar 20% de los cromatogramas obtenidos en el estudio y 20% de los obtenidos en la validación de la metodología analítica.

- **Allegar los perfiles de disolución comparativos para la concentración de 300mg ya que solo se adjuntó el estudio in vivo para la de 150mg. Recuerde que debe realizarse mínimo a pH 1.2, 4.5 y 6.8 y adjuntar la validación completa a cada pH.**
- **Se le recuerda al interesado que dentro de cada expediente debe reposar la información completa. Esta puede ser allegada en medio magnético, no es necesaria la copia física.**

3.2.4. SELMIVIR

Expediente : 20107122
Radicado : 2016036385 / 2016157589
Fecha : 04/11/2016
Interesado : Laboratorios Richmond S.A.C.I.F.
Fabricante : Laboratorios Expofarma S. A.

Composición:

Cada comprimido recubierto contiene 300mg de Lamivudina + 600mg de Abacavir como Sulfato.

Forma Farmacéutica: Comprimidos recubiertos.

Indicaciones: Indicado en la terapia antirretroviral combinada para el tratamiento de la infección causada por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en adultos y adolescentes a partir de los 12 años de edad.

Contraindicaciones: El medicamento está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al abacavir, a la lamivudina o a cualquiera de los excipientes. Está contraindicado en los pacientes con deterioro hepático moderado y severo. Como medida de precaución, debe tenerse en cuenta el riesgo subyacente de la cardiopatía coronaria al prescribir la terapia antirretroviral, incluido abacavir y se debe tomar acción para minimizar todos los factores de riesgo modificables (por ejemplo, hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus y tabaquismo).

Advertencias:

- Reacción de hipersensibilidad
- Acidosis láctica
- Lipodistrofia
- Pancreatitis
- Terapia triple nucleosídica

- Enfermedad hepática
- Disfunción mitocondrial
- Síndrome de reactivación inmune
- Osteonecrosis:
- Infecciones oportunistas:
- Transmisión de HIV
- Infarto de miocardio

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016009052 emitido mediante Acta No. 15 de 2016, numeral 3.2.17, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Estudio farmacocinético.
- Inserto allegado mediante Radicado No. 2016036385, fecha de última revisión: 17/03/2016
- Información para prescribir allegada mediante Radicado No. 2016036385, fecha de última revisión: 17/03/2016

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 15 de 2016, numeral 3.2.17., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar el producto de la referencia. Lo anterior, en atención a que no se dio cumplimiento al numeral 7.3.1 del anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016 en relación al tamaño de lote utilizado en el estudio. Los perfiles allegados como soporte para dar respuesta al requerimiento no son procedentes por cuanto el producto comparador de referencia y el medicamento test no tienen la misma composición cuantitativa, además uno de los medicamentos contiene en su formulación excipientes problemáticos lo cual difiere de lo establecido en el numeral 10.2 del anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016.

3.2.5. ERLOTINIB

Expediente : 20107770
 Radicado : 2016044595 / 2016156130
 Fecha : 02/11/2016
 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.

Advertencias:

- Erlotinib debe administrarse bajo la supervisión de un profesional de la salud calificado con experiencia en el tratamiento y manejo de los pacientes con cáncer.
- Se debe confirmar el estado positivo de mutación de EGFR antes de iniciar la monoterapia de primera línea con ERLOTINIB
- Erlotinib no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave. Erlotinib no se ha estudiado en pacientes con deterioro renal severo.
- La terapia con Erlotinib puede resultar en reacciones adversas severas o fatales, que incluyen:
 - Hepatotoxicidad
 - Perforación gastrointestinal

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016012712 emitido mediante Acta No. 20 de 2016, numeral 3.2.21, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los 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 y dado que el interesado presento respuesta satisfactoria al requerimiento emitido mediante Acta No. 20 de 2016, numeral 3.2.21., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos

Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia para el producto pms-Erlotinib 150mg tabletas fabricado por Corealis Pharma, Canadá para Pharmascience Inc., frente al producto de la referencia Tarceva de Hoffman-La Roche Limited.

3.2.6 GLUCOPHAGE 500MG

Expediente : 59501
Radicado : 2016140854
Fecha : 06/10/2016
Interesado : Merck S.A.
Fabricante : Merck Santé S.A.S.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 500mg de Metformina Clorhidrato

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas

Indicaciones: 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.

Contraindicaciones:

- o hipersensibilidad a la metformina clorhidrato / embonato o a alguno de los excipientes.
- o cualquier tipo de acidosis metabólica (tales como acidosis láctica, cetoacidosis diabética)
- o precoma diabético.
- o enfermedad (especialmente enfermedad aguda, o empeoramiento de la enfermedad crónica) que puede causar hipoxia tisular, tales como insuficiencia cardíaca congestiva inestable, insuficiencia respiratoria, infarto de miocardio reciente o shock.
- o insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina menor 30ml/min o egfr menor 30 ml/min/1.73m²).
- o trastornos agudos que potencialmente puedan alterar la función renal, tales como deshidratación, infección grave o shock.
- o insuficiencia hepática, intoxicación alcohólica aguda, alcoholismo.

la administración intravascular de materiales de contraste yodados en exámenes de radiodiagnóstico puede conducir a una insuficiencia renal. esto puede inducir a la acumulación de metformina y puede exponer a la acidosis láctica.

por lo tanto, la metformina debe discontinuarse 48 horas antes de la prueba en pacientes con aclaramiento de creatinina menor a 45 ml/min o egfr menor a 45 ml/min/1.73m² en la administración intravenosa o en pacientes con aclaramiento de creatinina menor a 60 ml/min o egfr menor a 60 ml/min/1.73m² e para la administración intra-arterial. la metformina no puede reanudarse hasta 48 horas después, y sólo luego de que la función renal haya sido re-evaluada y no se haya deteriorado.

la metformina debe suspenderse 48 horas antes de una intervención quirúrgica mayor programada y no puede reanudarse hasta 48 horas después, y sólo luego de que la función renal ha sido re-evaluada y se compruebe que no se ha deteriorado.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los perfiles de disolución para la adición de proceso de manufactura, para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe aclarar los siguientes puntos:

- Allegar los datos primarios de los perfiles de disolución a los 3 pHs (1.2, 4.5 y 6.8) junto con el 20% los soportes (espectros), de los lotes presentados evaluados.
- Adjuntar los respectivos soportes (espectros mínimo 20%), tanto para el método como para el sistema, obtenidos en la validación de los perfiles de disolución.

3.2.7. LETROZOL DENK 2,5 mg

Expediente : 20096333
 Radicado : 2016053142 / 2016160927
 Fecha : 11/11/2016
 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 presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016012745 emitido mediante Acta No. 20 de 2016, numeral 3.2.17., con el fin de continuar con la aprobación del estudio clínico para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado presentó respuesta satisfactoria al requerimiento emitido mediante Acta No. 20 de 2016, numeral 3.2.17., Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia para el producto Letrozol 2.5 mg comprimidos recubiertos fabricado por Douglas, New Zealand frente al producto de referencia Femara® 2.5 mg tabletas de Novartis.

3.2.8 LEUZAN®

Expediente : 20105990
Radicado : 2016022337 / 2016160735
Fecha : 11/11/2016
Interesado : Laboratorios Richmond S.A.C.I.F
Fabricante : Laboratorios Expofarma S.A. S.A.

Composición: Cada comprimido recubierto contiene 136 mg de Tenofovir

Forma farmacéutica: Comprimidos recubiertos

Indicaciones: Tenofovir está indicado en combinación con otros agentes antirretrovirales para el tratamiento de la infección por VIH-1 en adultos y pacientes pediátricos de 12 años o más.

Tenofovir está indicado para el tratamiento de la hepatitis B crónica en adultos

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de sus componentes

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016009493, emitido mediante Acta No. 15 de 2016, numeral 3.2.25, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Estudios farmacocinéticos
- Inserto del 18/02/2016
- Información para prescribir del 18/02/2016

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado no presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido mediante Acta No. 15 de 2016, numeral 3.2.25., Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar la solicitud de la referencia porque el estudio *in vivo* fue desarrollado con un lote de tamaño inferior al 10% del lote industrial. Adicionalmente, el estudio fue hecho antes del cambio de excipientes, es decir con una formulación diferente a la que se pretende comercializar en Colombia y está contiene un excipiente considerado problemático.

Así mismo, aunque se presentaron perfiles de disolución comparativos frente al producto de la referencia, no se adjuntaron datos de permeabilidad ni solubilidad y la formulación del medicamento test contiene un excipiente problemático, por lo cual el producto no puede solicitar bioexención. Todo lo anterior de acuerdo con lo dispuesto en la Resolución 1124 de 2016.

3.2.9 CAPECITABINA 150 MG Y 500 MG

Expediente : 20105320
 Radicado : 2016160577
 Fecha : 11/11/2016
 Interesado : NISSI S.A.S.
 Fabricante : Laboratorios Normon S.A.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 150mg de Capecitabine

Cada tableta recubierta contiene 500mg de Capecitabine

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios farmacocinéticos con nuevo fabricante , para dar respuesta a los requerimientos Auto No. 2016007808 exp 20074690 y Auto No. 2016008180 exp 20105320 Resolución N0 2015000442 de aprobación estudio farmacocinética con anterior fabricante, para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe aclarar los siguientes puntos:

- Allegar los datos de la prueba de solubilidad, en los términos establecidos en el numeral 10.1.1.1. de la Resolución 1124 de 2016.
- Adjuntar los datos de permeabilidad en humanos que demuestren que el producto puede optar a bioexención por el sistema de Clasificación Biofarmacéutica, de acuerdo con el numeral 10.1.1.2. de la Resolución 1124 de 2016. Recuerde que si no es clase I o III no puede optar a bioexención y que para los clase III mediante los perfiles de disolución deben demostrar muy rápida disolución (numeral 10.2.1, anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016). Si lo anterior no se cumple debe presentar estudio in vivo con el medicamento producido con el fabricante que se comercializa en Colombia.
- El estudio in vivo no corresponde al fabricante solicitado, por lo cual dicho estudio no puede ser considerado como soporte para el nuevo fabricante.
- Indicar la función de cada excipiente de la formulación.
- Aclarar por qué se usó un tamaño de lote menor a 100.000 unidades y menor al 10% del lote industrial (numeral 7.3.1 del anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016).
- Adjuntar la validación de la metodología analítica completa a los 3 pHs (pH 1.2, 4.5 y 6.8), junto con los datos primarios y con los respectivos soportes (mínimo 20%), tanto para el método como para el sistema.
- Allegar certificado de análisis del producto de test lote J3KF.

3.2.10. 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 considera que una vez se dé cumplimiento a lo requerido mediante Acta No. 30 de 2016, numeral 3.2.16., se procederá con la evaluación de la presente solicitud, en atención a que parte de la documentación que se anexa como soporte de la evaluación farmacológica, corresponde a los estudios allegados con el radicado 2016067399 anteriormente mencionado.

3.2.11. ACETATO DE ABIRATERONA TABLETAS de 250 mg

Expediente : 20116619
Radicado : 2016138306
Fecha : 04/10/2016
Interesado : Dr. Reddy'S Laboratories S.A.S.
Fabricante : Reddy's Laboratories Limited

Composición: Cada tableta contiene 250mg de Acetato de Abiraterona (Micronizada)

Forma farmacéutica: Tableta

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 Farmacéuticos de Bioequivalencia
- Inserto Versión 00 de Septiembre de 2016
- Información para prescribir Versión 00 de Septiembre de 2016

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe aclarar los siguientes puntos:

- Allegar los resultados de IC90% para C_{máx} ya que a lo largo del documento aparece “No aplica”

- Adjuntar nuevamente el certificado de inspección emitido por la *Office of Study Integrity and Surveillance* que aparece en el folio 52 de la documentación, ya que hay varios párrafos tachados lo que no permite la evaluación de dicho informe. No es necesario presentar traducción del documento si este está escrito en inglés.
- El certificado de inspección proveniente de la “Medical Products Agency” es de 2007 y tiene el número del estudio tachado por lo que no permite establecer si corresponde al estudio en evaluación. Por favor allegar nuevamente el documento emitido por Medical Products Agency, ya que en el que reposa en el expediente está oculto el número del estudio.
- Adjuntar archivo en Excel con los datos primarios de concentración vs tiempo para los voluntarios empleados.

3.2.12. LENALIDOMIDA CÁPSULAS 25 mg

Expediente : 20116744
 Radicado : 2016139578
 Fecha : 05/10/2016
 Interesado : Dr. Reddy'S Laboratories S.A.S.
 Fabricante : Dr. Reddy's Laboratories Limited

Composición: Cada cápsula contiene 25mg de Lenalidomida

Forma farmacéutica: Cápsula

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 (incluyendo estudios in-vivo y estudios in-vitro)
- Inserto v. 00 de Septiembre de 2016
- Información para Prescribir v. 00 de Septiembre 26 de 2016

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe aclarar los siguientes puntos:

- Allegar el soporte que demuestre que el centro en el cual se desarrolló el estudio se encuentra certificado o reconocido por una autoridad sanitaria de referencia de acuerdo con lo establecido en el artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016. Por cuanto lo allegado no es suficiente para establecer si la agencia (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA)) visitó el centro donde se desarrolló el estudio.
- Allegar los perfiles de disolución a pH 4.5 y 6.8.
- Para los perfiles de disolución, allegar la validación de la metodología analítica completa a los 3 pHs, con los resultados primarios y con los respectivos soportes cromatográficos (mínimo 20%), tanto para el método como para el sistema.
- Allegar los resultados de los controles en el proceso de lenalidomida (povidona premix).
- Indicar las medidas de seguridad que se tomaron para los sujetos del estudio, teniendo en cuenta los riesgos asociados al principio activo.
- Indicar cómo se garantiza la imparcialidad e independencia Si el fabricante es el encargado de realizar el estudio de bioequivalencia.

3.2.13. ABIRATERONA

Expediente : 20117305
 Radicado : 2016145246
 Fecha : 13/10/2016
 Interesado : Procaps S.A.
 Fabricante : BDR Pharmaceuticals Int'l Pvt. Ltd.

Composición: Cada tableta contiene 250mg de Acetato de Abiraterona

Forma farmacéutica:

Indicaciones: Abiraterona está indicado para tratamiento del cáncer metastásico de próstata avanzado (cáncer de próstata resistente a la castración), en combinación con prednisona o prednisolona. O el tratamiento del cáncer metastásico de próstata avanzado (cáncer de próstata resistente a la castración) en pacientes que han recibido quimioterapia previa con un taxano

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes de la fórmula. Embarazo. Insuficiencia hepática grave (Clase C de Child-Pugh).

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación del estudio clínico y 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 considera que el interesado debe aclarar los siguientes puntos:

- Allegar el soporte que demuestre que el centro en el cual se desarrolló el estudio se encuentra certificado o reconocido por una autoridad sanitaria de referencia, de acuerdo con lo establecido en el artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016.
- Indique cómo se calculó el tamaño de muestra para el estudio de la referencia.
- Allegar la fórmula cualicuantitativa del producto en evaluación.
- Adjuntar en archivo de Excel los datos de concentración vs tiempo obtenidos para los voluntarios del estudio.
- Allegar nuevamente el 20% de los cromatogramas correspondientes a las muestras de los voluntarios y a la validación de la metodología analítica, ya que los que reposan en el expediente son ilegibles.

3.2.14. FENNYN CAPSULA (FENITOINA 100mg)

Expediente : 20104171
Radicado : 2015171676 / 2016077609 / 2016186996
Fecha : 26/12/2016
Interesado : Quirupos LTDA
Fabricante : Coaspharma S.A.S.

Composición: Cada cápsula de gelatina dura contiene 100 mg de fenitoina sodica

Forma farmacéutica: Cápsula de gelatina dura

Indicaciones: Anticonvulsivante

Contraindicaciones: la fenitoína está contraindicada en pacientes hipersensibles a la fenitoína, o a los ingredientes inactivos del producto, o a otras hidantoínas. No se debe administrar en mujeres en embarazo, en pacientes con trastornos hepáticos o hematológicos y falla renal. La administración concomitante de fenitoína está contraindicada con delavirdina debido a la potencialidad de pérdida de respuesta virológica y la posible resistencia a delavirdina o a la clase de inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora alcance al radicado con el fin de allegar certificado de análisis del producto de la referencia Epamin Cápsula Lote 1424149, indicar las relaciones entre patrocinador laboratorios Geneticos Ltda., el titular Quirupos y el fabricante Coaspharma y clarificar el domicilio del fabricante del producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora ratificar la negación del producto de la referencia emitida mediante concepto del Acta No. 25 de 2016, numeral 3.2.10., ya que no se adjuntó el certificado de análisis para Epamin que fue solicitado. En el alcance 2016186996 de 26/12/2016 se adjunta documento donde se relacionan los resultados de uniformidad de contenido, disolución y valoración, pero que no corresponde al certificado de producto terminado para el producto de la referencia.

3.3. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

A) PRODUCTOS BIOLÓGICOS

3.3.1 DYSPORE

Expediente : 20032324
Radicado : 2016163852
Fecha : 18/11/2016
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.

Composición: Cada vial contiene 300UI de complejo de hemaglutinina de toxina tipo A de clostridium botulinum.

Forma farmacéutica: Polvo para solución inyectable

Indicaciones: Dysport está indicado para la espasticidad focal, incluyendo el tratamiento de:

- Síntomas en el brazo asociadas con la espasticidad focal en relación con la fisioterapia

- Deformidad dinámica del pie equino, debida a la espasticidad en pacientes pediátricos ambulatorios con parálisis cerebral, de dos años de edad o mayores, solo en centros hospitalarios especializados con personal entrenado.

Dysport está también indicado para los siguientes tratamientos:

- Tortícolis espasmódico en adultos;
- Blefaroespasma en adultos;
- Espasmo hemifacial en adultos;
- Mejora temporal en la apariencia de líneas glabellares moderadas a severas (líneas verticales entre las cejas) al fruncir el ceño en pacientes adultos menores de 65 años, cuando la severidad de estas líneas tienen un impacto fisiológico importante en el paciente.
- Hiperhidrosis axilar en adultos.
- Hiperhidrosis palmar en adultos.

Contraindicaciones: Dysport está contraindicado en individuos con hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes de Dysport.

Precauciones y advertencias: se han reportado efectos adversos como resultado de la distribución de la toxina en sitios alejados del sitio de administración, los cuales, en algunos casos están asociados con disfagia neumonía y/o debilidad importante, muy rara vez, con la muerte. Los pacientes tratados con dosis terapéuticas pueden presentar debilidad muscular excesiva. El riesgo de ocurrencia de dichas reacciones adversas se puede reducir utilizando la dosis mínima efectiva y no excediendo la dosis recomendada. dysport® solamente debe ser usado con precaución y bajo estricta supervisión médica cercana, en pacientes con evidencia clínica o sub-clínica de una marcada transmisión neuromuscular deficiente (por ejemplo, miastenia gravis). Estos pacientes pueden presentar un aumento en la sensibilidad a agentes como dysport®, lo cual puede provocar una debilidad muscular excesiva con las dosis terapéuticas. Los pacientes con trastornos neurológicos subyacentes están en mayor riesgo de este efecto secundario. raramente se han reportado casos de muerte luego del tratamiento con toxina botulínica tipo a o b; en ocasiones relacionados con disfagia, neumopatía y/o en pacientes con astenia importante. Pacientes con trastornos que causan defectos en la transmisión neuromuscular, dificultad para deglutir o respirar tienen un mayor riesgo de experimentar estos efectos. En estos pacientes, el tratamiento debe ser administrado bajo el control de un especialista y sólo si el beneficio del tratamiento supera el riesgo.

Dysport® debe administrarse con precaución a pacientes con problemas pre-existentes para deglutir o respirar, puesto que pueden empeorar después de la distribución del efecto de la toxina en los músculos relevantes. Se ha presentado aspiración en raras ocasiones y representa un riesgo durante el tratamiento de pacientes con afección respiratoria crónica.

No se debe exceder la posología y frecuencia recomendada para la administración de Dysport®.

Los pacientes y sus familiares deben ser advertidos sobre la necesidad de tratamiento médico inmediato en caso de dificultades para deglutir, hablar o respirar.

Para el tratamiento de la espasticidad asociada con parálisis cerebral en niños, Dysport® sólo se debe utilizar en niños de 2 años de edad o mayores.

Dysport® no debe utilizarse para tratar la espasticidad en pacientes que han desarrollado una contractura fija.

Al igual que con cualquier inyección intramuscular, Dysport® sólo debe utilizarse cuando sea estrictamente necesario en pacientes con tiempos de sangrado prolongado, infección o inflamación en el sitio de la inyección.

Dysport® sólo debe usarse para tratar un único paciente, durante una única sesión. Las precauciones específicas deben ser tenidas en cuenta durante la preparación y administración del producto y para la inactivación y eliminación de cualquier resto de solución reconstituida.

Este producto contiene una pequeña cantidad de albúmina humana. El riesgo de transmisión de una infección viral no puede excluirse con absoluta certeza después del uso de sangre humana o hemoderivados.

Se ha observado raramente la formación de anticuerpos a la toxina botulínica en pacientes que reciben Dysport®. Clínicamente, los anticuerpos neutralizantes han sido detectados mediante deterioro sustancial en la respuesta a la terapia y/o la necesidad de uso constante de dosis mayores.

Cuando se tratan líneas glabellares, es esencial estudiar la anatomía facial del paciente antes de la administración. La asimetría facial, ptosis, dermatocalasia excesiva, cicatrices y cualquier alteración a esta anatomía, como resultado de intervenciones quirúrgicas previas, deben ser tenidas en consideración. Se debe tener precaución cuando el músculo objetivo muestra excesiva debilidad o atrofia.

Se debe tener especial consideración antes de la inyección de pacientes quienes hayan experimentado una reacción alérgica previa a productos que contienen toxina botulínica tipo a. El mayor riesgo de una reacción alérgica, debe considerarse en relación al beneficio del tratamiento.

El efecto de administrar diferentes neurotoxinas botulinum durante el curso del tratamiento con Dysport® es desconocido y debe ser evitado.

Se han reportado efectos adversos como resultado de la distribución de la toxina en sitios alejados del sitio de administración, los cuales, en algunos casos están asociados con disfagia, neumonía y/o debilidad importante, muy rara vez, con la muerte. Los pacientes tratados con dosis terapéuticas pueden presentar debilidad muscular excesiva. El riesgo de ocurrencia de dichas reacciones adversas se puede reducir utilizando la dosis mínima efectiva y no excediendo la dosis recomendada.

Dysport® solamente debe ser usado con precaución y bajo estricta supervisión médica cercana en pacientes con evidencia clínica o sub-clínica de una marcada transmisión neuromuscular deficiente (por ejemplo, miastenia gravis). Estos pacientes pueden presentar un aumento en la sensibilidad a agentes como Dysport®, lo cual puede provocar una debilidad muscular excesiva con las dosis terapéuticas. Los pacientes con trastornos neurológicos subyacentes están en mayor riesgo de este efecto secundario.

Raramente se han reportado casos de muerte luego del tratamiento con toxina botulínica tipo A o B; en ocasiones relacionados con disfagia, neumopatía y/o en pacientes con astenia importante. Pacientes con trastornos que causan defectos en la transmisión neuromuscular, dificultad para deglutir o respirar tienen un mayor riesgo de experimentar estos efectos. En estos pacientes, el tratamiento debe ser administrado bajo el control de un especialista y sólo si el beneficio del tratamiento supera el riesgo.

Dysport® debe administrarse con precaución a pacientes con problemas pre-existentes para deglutir o respirar, puesto que pueden empeorar después de la distribución del efecto de la toxina en los músculos relevantes. Se ha presentado aspiración en raras ocasiones y representa un riesgo durante el tratamiento de pacientes con afección respiratoria crónica.

No se debe exceder la posología y frecuencia recomendada para la administración de Dysport®.

Los pacientes y sus familiares deben ser advertidos sobre la necesidad de tratamiento médico inmediato en caso de dificultades para deglutir, hablar o respirar.

Para el tratamiento de la espasticidad asociada con parálisis cerebral en niños, Dysport® sólo se debe utilizar en niños de 2 años de edad o mayores.

Dysport® no debe utilizarse para tratar la espasticidad en pacientes que han desarrollado una contractura fija.

Al igual que con cualquier inyección intramuscular, Dysport® sólo debe utilizarse cuando sea estrictamente necesario en pacientes con tiempos de sangrado prolongado, infección o inflamación en el sitio de la inyección.

Dysport® sólo debe usarse para tratar un único paciente, durante una única sesión. Las precauciones específicas deben ser tenidas en cuenta durante la preparación y administración del producto y para la inactivación y eliminación de cualquier resto de solución reconstituida.

Este producto contiene una pequeña cantidad de albúmina humana. El riesgo de transmisión de una infección viral no puede excluirse con absoluta certeza después del uso de sangre humana o hemoderivados.

Se ha observado raramente la formación de anticuerpos a la toxina botulínica en pacientes que reciben Dysport®. Clínicamente, los anticuerpos neutralizantes han sido detectados mediante deterioro sustancial en la respuesta a la terapia y/o la necesidad de uso constante de dosis mayores.

Cuando se tratan líneas glabellares, es esencial estudiar la anatomía facial del paciente antes de la administración. La asimetría facial, ptosis, dermatocalasia excesiva, cicatrices y cualquier alteración a esta anatomía, como resultado de intervenciones quirúrgicas previas, deben ser tenidas en consideración. Se debe tener precaución cuando el músculo objetivo muestra excesiva debilidad o atrofia.

Se debe tener especial consideración antes de la inyección de pacientes quienes hayan experimentado una reacción alérgica previa a productos que contienen toxina botulínica tipo a. El mayor riesgo de una reacción alérgica debe considerarse en relación al beneficio del tratamiento.

El efecto de administrar diferentes neurotoxinas botulinum durante el curso del tratamiento con Dysport® es desconocido y debe ser evitado.

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 precauciones y advertencias.
- Inserto versión CCSI, V.9.0 Agosto 2016.
- Información para prescribir versión CCSI, V.9.0 Agosto 2016.

Nueva dosificación:

Posología y Método de Administración:

Las unidades de Dysport son específicas para la preparación y no son intercambiables con otras preparaciones de toxina botulínica.

Capacitación: Dysport solamente debe ser administrado por médicos capacitados adecuadamente.

Para instrucciones sobre la reconstitución del polvo para solución inyectable, manipulación y disposición de viales por favor refiérase a la sección 6.0.

Espasticidad focal que afecta las extremidades superiores en adultos:

La dosificación en sesiones de tratamiento iniciales y secuenciales se debe adaptar para cada individuo, con base en el tamaño, el número y el sitio de los músculos involucrados, la gravedad de la espasticidad, la presencia de debilidad muscular local, la respuesta del paciente a tratamientos anteriores, y / o la historia de eventos adversos. En los ensayos clínicos, las dosis de 500 Unidades (U) y 1000 Unidades se dividieron entre los músculos seleccionados como se muestra a continuación.

Generalmente, no más que 1 mL debe ser administrado en el sitio como inyección única.

Músculos inyectados	Dosis recomendada de DYSPORT (U)
Flexor carpi radialis (FCR) Flexor carpi ulnaris (FCU)	100-200 U 100 - 200 U
Flexor digitorum profundus (FDP) Flexor digitorum superficialis (FDS) Flexor Pollicis Longus Adductor Pollicis	100 -200 U 100 - .200 U 100 -200 U 25-50 U
Brachialis Brachioradialis Biceps Brachii (BB) Pronator Teres	200 - 400 U 100 - 200 U 200 - 400 U 100 - 200 U
Triceps Brachii (cabeza larga) Pectoralis Major Subscapularis Latissimus Dorsi	150 - 300 U 150 – 300 U 150 – 300 U 150 - 300 U

Aunque la localización real de los sitios de inyección se puede determinar por palpación, se recomienda el uso de una técnica guía para la inyección, por ejemplo, la electromiografía, la estimulación eléctrica o el ultrasonido

La mejoría clínica se puede esperar una semana después de la inyección y puede durar hasta 20 semanas. Las inyecciones pueden repetirse cada 12-16 semanas o según sea necesario para mantener la respuesta, pero no más frecuentemente que cada 12

semanas. El grado y el patrón de la espasticidad muscular en el momento de re-inyección pueden requerir modificación en la dosis de toxina botulínica tipo A y los músculos a inyectar.

Niños: No se han demostrado ni la seguridad ni la efectividad del producto, en el tratamiento de la espasticidad focal que afecta las extremidades superiores en niños.

Pacientes mayores (≥ 65 años): La experiencia clínica no ha identificado diferencias en la respuesta entre los pacientes mayores y los adultos más jóvenes. En general, los pacientes mayores se deben observar para evaluar su tolerabilidad a Dysport, debido a la mayor frecuencia de enfermedades concomitantes y de otras terapias con medicamentos.

Forma de administración:

Quando se trata la espasticidad focal sintomática de las extremidades superiores en adultos, Dysport se reconstituye con inyección de cloruro de sodio B.P, (0.9 % p/v), para lograr una solución que contenga 100 unidades / ml, o 200 unidades / ml, o 500 unidades / ml de Toxina Botulínica Tipo A, la Toxina Botulínica Tipo A debe ser administrada por inyección intramuscular en los músculos como se describe anteriormente.

Deformidad dinámica del pie equino debido a espasticidad focal:

Posología

La dosis inicial recomendada es de 20 unidades/kg de peso corporal administrada en una dosis dividida en ambos músculos de las pantorrillas. Si solamente está afectada una de las pantorrillas, debe utilizarse una dosis de 10 unidades/kg de peso corporal.

Las dosis iniciales deberán disminuirse si la evidencia sugiere que esta dosis puede provocar debilidad excesiva de los músculos objetivo, como es el caso de pacientes cuyos músculos objetivo son pequeños o pacientes que requieren inyecciones concomitantes en otros grupos musculares.

Tras evaluar la respuesta a la dosis inicial, el tratamiento subsiguiente puede valorarse en la escala de 10 unidades/kg y 30 unidades/kg dividido entre ambas piernas. La dosis máxima administrada no debe exceder de 30 unidades/kg o 1000 unidades, si este valor es menor.

La administración debe dirigirse principalmente al músculo gastrocnemio, aunque también deben considerarse las inyecciones en los músculos sóleo y tibial posterior.

El uso de electromiografía (EMG) no es una práctica clínica habitual, pero puede facilitar la identificación de los músculos más activos.

La mejoría clínica puede esperarse en el transcurso de dos semanas posteriores a la inyección. Las inyecciones pueden repetirse aproximadamente cada 16 semanas o con la frecuencia necesaria para mantener la respuesta, pero no con una frecuencia menor a 12 semanas.

Forma de administración

Cuando se trata la espasticidad asociada con parálisis cerebral pediátrica, reconstituir un vial de Dysport 300 U con de cloruro de sodio inyectable B.P. (0.9% p/v) para obtener una solución con una concentración equivalente a 500 unidades por mL de Dysport.

Dysport se administra mediante inyección intramuscular en los músculos de la pantorrilla durante el tratamiento de espasticidad.

Tortícolis espasmódica:

Posología

Las dosis recomendadas para la tortícolis se aplican a los adultos de todas las edades, siempre y cuando se trate de personas de peso normal, sin evidencia de reducción de la masa muscular del cuello. Una dosis reducida puede ser apropiada en pacientes notablemente bajos de peso o en pacientes mayores cuya masa muscular puede estar reducida.

La dosis inicial recomendada para el tratamiento de tortícolis espasmódica es de 500 unidades por paciente, administrada como una dosis dividida en los dos o tres músculos más activos del cuello.

- En el caso del tortícolis rotativa, distribuir las 500 unidades administrando 350 unidades en el músculo esplenio capitis, ipsilateral a la dirección de la rotación mentón/cabeza, y 150 unidades en el músculo esternocleidomastoideo, contralateral a la rotación.
- Para laterocolis, distribuir las 500 unidades por administración de 350 unidades en el músculo esplenio capitis ipsilateral y 150 unidades en el músculo esternocleidomastoideo ipsilateral. En los casos asociados con elevación del hombro, el músculo trapecio ipsilateral o el elevador de la escapula, pueden también requerir tratamiento de acuerdo a la hipertrofia visible del músculo o a la lectura electromiográfica (EMG). Cuando sea necesario inyectar tres músculos, distribuir las 500 unidades de la siguiente manera: 300 unidades en el esplenio capitis, 100 unidades en el esternocleidomastoideo y 100 unidades en el tercer músculo.
- Para retrocolis, distribuir las 500 unidades administrando 250 unidades en cada uno de los músculos esplenio capitis. Las inyecciones bilaterales en los esplenios pueden incrementar el riesgo de debilidad muscular en el cuello.
- Todas las otras formas de tortícolis dependen en gran medida del conocimiento del especialista y de la EMG para identificar y tratar los músculos más activos. La EMG debe emplearse para el diagnóstico de todas las formas complejas de tortícolis, para

una reevaluación después de inyecciones infructuosas en casos no complejos, y para guiar inyecciones en músculos profundos o en el caso de pacientes con sobrepeso cuyos músculos del cuello son difícilmente palpables.

En administraciones posteriores las dosis se pueden ajustar de acuerdo a la respuesta clínica y a los efectos secundarios observados. Se recomiendan intervalos de dosis de entre 250 y 1000 unidades; sin embargo, las dosis más altas pueden estar acompañadas por un incremento en los efectos secundarios, particularmente disfagia. La máxima dosis administrada no debe exceder 1000 unidades.

El alivio de los síntomas de tortícolis debe esperarse dentro de la primera semana después de la inyección.

Las inyecciones pueden repetirse aproximadamente cada 16 semanas o según se requiera para mantener la respuesta, pero no con una frecuencia menor a 12 semanas.

Niños: No se ha demostrado la seguridad ni la eficacia de Dysport en el tratamiento de tortícolis espasmódica en niños.

Forma de administración

En el tratamiento de tortícolis espasmódica, reconstituir un vial de Dysport 300 U de cloruro de sodio inyectable B.P. (0.9%) para obtener una solución con una concentración equivalente a 500 unidades por mL de Dysport.

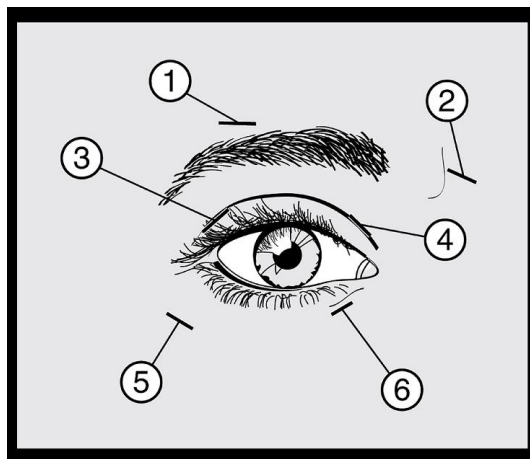
Dysport se administra mediante inyección intramuscular para el tratamiento de tortícolis espasmódica, como se indicó anteriormente.

Blefaroespasmó y espasmo hemifacial:

Posología

En un ensayo clínico sobre el uso de Dysport para el tratamiento del blefaroespasmó esencial benigno, una dosis de 40 unidades por ojo fue significativamente eficaz. Dosis de 80 unidades y 120 unidades por ojo resultaron en una mayor duración del efecto. Sin embargo, la incidencia de eventos adversos locales, específicamente ptosis, fue relacionada con la dosis. En el tratamiento del blefaroespasmó y el espasmo hemifacial, la dosis máxima utilizada no debe exceder una dosis total de 120 unidades por ojo.

Se debe hacer una inyección de 10 unidades (0,05 ml) medialmente y 10 unidades (0,05 ml) lateralmente en la unión entre las partes preseptal y orbital de los músculos orbicular superior (3 y 4) y orbicular inferior (5 y 6) de cada ojo. Con el fin de reducir el riesgo de ptosis, se deben evitar las inyecciones cerca del elevador del párpado superior.



Para las inyecciones en el párpado superior, la aguja debe dirigirse lejos de su centro para evitar el músculo elevador. Se adjunta un esquema para facilitar la ejecución de dichas inyecciones. El alivio de síntomas puede esperarse al cabo de dos a cuatro días con un efecto máximo al cabo de dos semanas.

Las inyecciones deben repetirse aproximadamente cada doce semanas o según se requiera para prevenir la recurrencia de los síntomas, pero no con una frecuencia menor a 12 semanas.

En las administraciones posteriores, si la respuesta del tratamiento inicial se considera insuficiente, puede ser necesario aumentar la dosis por ojo a 60 unidades: 10 unidades (0.05 mL) medialmente y 20 unidades (0.1 mL) lateralmente, 80 unidades: 20 unidades (0.1 mL) medialmente y 20 unidades (0.1 mL) lateralmente o hasta 120 unidades: 20 unidades (0.1 mL) medialmente y 40 unidades (0.2 mL) lateralmente por encima y por debajo de cada ojo en la forma descrita anteriormente. Sitios adicionales en el músculo frontal, por encima de las cejas (1 y 2) también se pueden inyectar si los espasmos interfieren con la visión.

En los casos de blefaroespasma unilateral, las inyecciones deben limitarse al ojo afectado. Los pacientes con espasmo hemifacial deben ser tratados de la misma manera que para blefaroespasma unilateral. Las dosis recomendadas son aplicables a adultos de todas las edades, incluyendo ancianos.

Niños: No se ha demostrado la seguridad ni la eficacia de Dysport en el tratamiento de blefaroespasma y espasmo hemifacial en niños.

Forma de administración

Durante el tratamiento de blefaroespasmio y espasmo hemifacial, reconstituir el vial de Dysport 300 U con 1.5 mL de cloruro de sodio inyectable BP (0.9%) para obtener una solución conteniendo 200 unidades por mL de Dysport.

Dysport se administra mediante una inyección subcutánea medial y lateralmente en la unión de las partes preseptal y orbital de los músculos orbicular superior e inferior de cada ojo.

Hiperhidrosis Axilar

La dosis máxima administrada no debe exceder 200 unidades por axila.

Posología

La dosis inicial recomendada es de 100 unidades por axila. Si no se alcanza el efecto deseado, es posible administrar hasta 200 unidades por axila para inyecciones subsiguientes. Debe determinarse previamente el área a inyectar utilizando la prueba de Yodo-almidón. Ambas axilas deben ser lavadas y desinfectadas. A continuación se administran inyecciones intradérmicas en diez sitios de 10 unidades cada una, 100 unidades por axila en total. El efecto máximo puede observarse dos semanas después de la inyección. En la mayoría de los casos, la dosis recomendada proporcionará la supresión adecuada de la secreción de sudor durante aproximadamente 48 semanas. El tiempo adecuado para una próxima aplicación se determina de manera individual, cuando la secreción de sudor del paciente ha vuelto a su nivel normal, pero con una frecuencia no menor a 12 semanas. Existe evidencia de un efecto acumulativo de dosis repetidas, de manera que el tiempo de cada tratamiento para un paciente dado debe determinarse de forma individual.

Niños: No se ha demostrado la seguridad ni la eficacia de Dysport en el tratamiento de hiperhidrosis axilar en niños.

Forma de administración

Dysport se reconstituye con 1.5 mL de solución de cloruro de sodio inyectable (0.9%) para obtener una solución conteniendo 200 unidades por mL de Dysport.

Dysport se administra mediante una inyección intradérmica en diez sitios durante el tratamiento de hiperhidrosis axilar.

Hiperhidrosis palmar:

Posología

Adultos y ancianos: Para hiperhidrosis palmar, la dosis total utilizada es de 120 unidades por palma, distribuida en 6 a 25 puntos de inyección subcutánea distintos, 10 unidades por punto.

Forma de administración

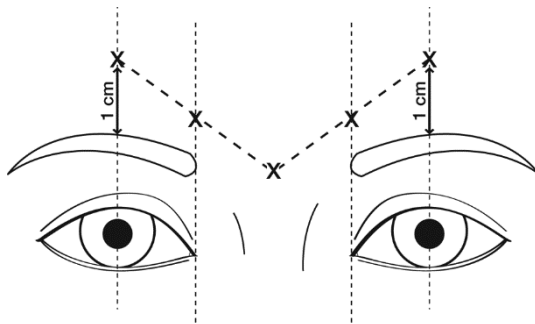
Durante el tratamiento de hiperhidrosis palmar, el producto debe administrarse por medio de una inyección subdérmica, usualmente con una aguja de calibre 26, en las áreas hiperidroticas previamente determinadas. Algunos estudios no utilizan anestésicos, otros utilizan la congelación local de la palma o bloqueos de los nervios medial y ulnar para minimizar el dolor.

Líneas glabellares moderadas a severas:
Posología y Forma de administración

Retirar cualquier maquillaje y desinfectar la piel con un antiséptico local.

Las inyecciones intramusculares deben ser llevadas a cabo en ángulo recto a la piel usando una aguja estéril de calibre 29 – 30.

La dosis recomendada es 50 unidades (0.25 mL de solución reconstituida) de Dysport a ser dividida en 5 sitios de inyección, 10 unidades (0.05 mL de solución reconstituida) se han de administrar intramuscularmente en cada uno de los 5 sitios: 2 inyecciones en cada músculo corrugador y una en el músculo procerus cerca al ángulo nasofrontal como se muestra a continuación:



Los puntos de referencia anatómicos pueden ser más fácilmente identificados si se observa y palpa el ceño fruncido al máximo. Antes inyectar, colocar firmemente el dedo pulgar o el índice debajo del borde orbital con el fin de evitar extravasación en este lugar. La aguja debe estar apuntando hacia arriba y hacia adentro durante la inyección. Con el objeto de reducir el riesgo de ptosis, evitar las inyecciones cerca al músculo elevador del párpado superior, particularmente en pacientes con gran complejo ceja-depresor (depresor superciliar). Las inyecciones en el músculo corrugador deben ser hechas en la parte central del mismo, por lo menos 1 cm por encima del borde orbital.

El intervalo de tratamiento depende de la respuesta individual del paciente después de evaluación. En estudios clínicos, un efecto óptimo fue demostrado por hasta 4 meses después de la inyección. Algunos pacientes mantuvieron la respuesta a los 5 meses. El intervalo de tratamiento no debe ser más frecuente a cada tres meses.

En caso de que el tratamiento falle o el efecto disminuya tras repetidas inyecciones, métodos alternativos de tratamiento deben ser empleados. En caso de que el tratamiento falle después de la primera sesión de tratamiento, las siguientes estrategias pueden ser consideradas:

- Análisis de las causas de la falla, por ejemplo. músculo inyectado incorrecto, técnica de inyección, y formación de anticuerpos neutralizantes de la toxina.
- Reevaluación de la relevancia del tratamiento con Dysport.

Niños: La seguridad y eficacia de Dysport en el tratamiento de líneas glabellares en individuos menores de 18 años, no ha sido demostrada.

Forma de administración

Dysport se reconstituye con solución de cloruro de sodio inyectable (0.9%) para obtener una solución conteniendo 200 unidades por mL de Dysport.

Dysport se administra mediante inyección intramuscular para el tratamiento de líneas glabellares moderadas a severas, como se indicó anteriormente.

Nuevas indicaciones:

Indicaciones Terapéuticas: (para uso bajo prescripción médica)

Dysport está indicado para la espasticidad focal, incluyendo el tratamiento de:

- Deformidad dinámica del pie equino, debida a la espasticidad en pacientes pediátricos con parálisis cerebral, de dos años de edad o mayores, que no estén en cama.
- Tratamiento sintomático de espasticidad focal de extremidades superiores en adultos

Dysport también está indicado para los siguientes tratamientos:

- Tortícolis espasmódica en los adultos.
- Blefaroespasma en adultos.
- Espasmo hemifacial en adultos.
- Tratamiento de líneas glabellares moderadas a severas.
- Hiperhidrosis axilar en adultos
- Hiperhidrosis palmar en adultos

Nuevas precauciones y advertencias:

Se han reportado efectos adversos como resultado de la distribución de la toxina en sitios alejados del sitio de administración, los cuales, en algunos casos están asociados con disfagia, neumonía y/o debilidad importante, muy rara vez, con la muerte. Los pacientes tratados con dosis terapéuticas pueden presentar debilidad muscular excesiva. El riesgo

de ocurrencia de dichas reacciones adversas se puede reducir utilizando la dosis mínima efectiva y no excediendo la dosis recomendada.

Dysport solamente debe ser usado con precaución y bajo estricta supervisión médica cercana en pacientes con evidencia clínica o sub-clínica de una marcada transmisión neuromuscular deficiente (por ejemplo, miastenia gravis). Estos pacientes pueden presentar un aumento en la sensibilidad a agentes como Dysport, lo cual puede provocar una debilidad muscular excesiva con las dosis terapéuticas. Los pacientes con trastornos neurológicos subyacentes están en mayor riesgo de este efecto secundario.

Raramente se han reportado casos de muerte luego del tratamiento con toxina botulínica tipo A o B; en ocasiones relacionados con disfagia, neumopatía (incluyendo pero no limitado a disnea, fallo respiratorio, paro respiratorio) y/o en pacientes con astenia importante. Pacientes con trastornos que causan defectos en la transmisión neuromuscular, dificultad para deglutir o respirar tienen un mayor riesgo de experimentar estos efectos. En estos pacientes, el tratamiento debe ser administrado bajo el control de un especialista y sólo si el beneficio del tratamiento supera el riesgo.

Dysport debe administrarse con precaución a pacientes con problemas pre-existentes para deglutir o respirar, puesto que pueden empeorar después de la distribución del efecto de la toxina en los músculos relevantes. Se ha presentado aspiración en raras ocasiones y representa un riesgo durante el tratamiento de pacientes con afección respiratoria crónica.

No se debe exceder la posología y frecuencia recomendada para la administración de Dysport.

Los pacientes y sus familiares deben ser advertidos sobre la necesidad de tratamiento médico inmediato en caso de dificultades para deglutir, hablar o respirar.

Para el tratamiento de la espasticidad asociada con parálisis cerebral en niños, Dysport sólo se debe utilizar en niños de 2 años de edad o mayores.

Dysport no debe utilizarse para tratar la espasticidad en pacientes que han desarrollado una contractura fija.

Al igual que con cualquier inyección intramuscular, Dysport sólo debe utilizarse cuando sea estrictamente necesario en pacientes con tiempos de sangrado prolongado, infección o inflamación en el sitio de la inyección.

Dysport sólo debe usarse para tratar un único paciente, durante una única sesión. Las precauciones específicas deben ser tenidas en cuenta durante la preparación y

administración del producto y para la inactivación y eliminación de cualquier resto de solución reconstituida.

Se ha observado raramente la formación de anticuerpos a la toxina botulínica en pacientes que reciben Dysport. Clínicamente, los anticuerpos neutralizantes han sido detectados mediante deterioro sustancial en la respuesta a la terapia y/o la necesidad de uso constante de dosis mayores.

Cuando se tratan líneas glabellares, es esencial estudiar la anatomía facial del paciente antes de la administración. La asimetría facial, ptosis, dermatocalsia excesiva, cicatrices y cualquier alteración a esta anatomía, como resultado de intervenciones quirúrgicas previas, deben ser tenidas en consideración. Se debe tener precaución cuando el músculo objetivo muestra excesiva debilidad o atrofia.

Se debe tener especial consideración antes de la inyección de pacientes quienes hayan experimentado una reacción alérgica previa a productos que contienen toxina botulínica tipo A. El mayor riesgo de una reacción alérgica debe considerarse en relación al beneficio del tratamiento.

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

- **Modificación de dosificación.**
- **Modificación de indicaciones.**
- **Modificación de precauciones y advertencias.**
- **Inserto versión CCSI, V.9.0 Agosto 2016.**
- **Información para prescribir versión CCSI, V.9.0 Agosto 2016.**

Nueva dosificación:

Posología y Método de Administración:

Las unidades de Dysport son específicas para la preparación y no son intercambiables con otras preparaciones de toxina botulínica.

Capacitación: Dysport solamente debe ser administrado por médicos capacitados adecuadamente.

Para instrucciones sobre la reconstitución del polvo para solución inyectable, manipulación y disposición de viales por favor refiérase a la sección 6.0.

Espasticidad focal que afecta las extremidades superiores en adultos:

La dosificación en sesiones de tratamiento iniciales y secuenciales se debe adaptar para cada individuo, con base en el tamaño, el número y el sitio de los músculos involucrados, la gravedad de la espasticidad, la presencia de debilidad muscular local, la respuesta del paciente a tratamientos anteriores, y / o la historia de eventos adversos. En los ensayos clínicos, las dosis de 500 Unidades (U) y 1000 Unidades se dividieron entre los músculos seleccionados como se muestra a continuación.

Generalmente, no más que 1 mL debe ser administrado en el sitio como inyección única

Músculos inyectados	Dosis recomendada de DYSPORT (U)
Flexor carpi radialis (FCR)	100-200 U
Flexor carpi ulnaris (FCU)	100 - 200 U
Flexor digitorum profundus (FDP)	100 -200 U
Flexor digitorum superficialis (FDS)	100 -.200 U
Flexor Pollicis Longus	100 -200 U
Adductor Pollicis	25-50 U
Brachialis	200 - 400 U
Brachioradialis	100 - 200 U
Biceps Brachii (BB)	200 - 400 U
Pronator Teres	100 - 200 U
Triceps Brachii (cabeza larga)	150 - 300 U
Pectoralis Major	150 – 300 U
Subscapularis	150 – 300 U
Latissimus Dorsi	150 - 300 U

Aunque la localización real de los sitios de inyección se puede determinar por palpación, se recomienda el uso de una técnica guía para la inyección, por ejemplo, la electromiografía, la estimulación eléctrica o el ultrasonido

La mejoría clínica se puede esperar una semana después de la inyección y puede durar hasta 20 semanas. Las inyecciones pueden repetirse cada 12-16 semanas o según sea necesario para mantener la respuesta, pero no más frecuentemente que cada 12 semanas. El grado y el patrón de la espasticidad muscular en el momento de re-inyección pueden requerir modificación en la dosis de toxina botulínica tipo A y los músculos a inyectar.

Niños: No se han demostrado ni la seguridad ni la efectividad del producto, en el tratamiento de la espasticidad focal que afecta las extremidades superiores en niños.

Pacientes mayores (≥ 65 años): La experiencia clínica no ha identificado diferencias en la respuesta entre los pacientes mayores y los adultos más jóvenes, En general, los pacientes mayores se deben observar para evaluar su tolerabilidad a Dysport, debido a la mayor frecuencia de enfermedades concomitantes y de otras terapias con medicamentos.

Forma de administración:

Cuando se trata la espasticidad focal sintomática de las extremidades superiores en adultos, Dysport se reconstituye con inyección de cloruro de sodio B.P, (0.9 % p/v), para lograr una solución que contenga 100 unidades / ml, o 200 unidades / ml, o 500 unidades / ml de Toxina Botulínica Tipo A, la Toxina Botulínica Tipo A debe ser administrada por inyección intramuscular en los músculos como se describe anteriormente.

Deformidad dinámica del pie equino debido a espasticidad focal:

Posología

La dosis inicial recomendada es de 20 unidades/kg de peso corporal administrada en una dosis dividida en ambos músculos de las pantorrillas. Si solamente está afectada una de las pantorrillas, debe utilizarse una dosis de 10 unidades/kg de peso corporal.

Las dosis iniciales deberán disminuirse si la evidencia sugiere que esta dosis puede provocar debilidad excesiva de los músculos objetivo, como es el caso de pacientes cuyos músculos objetivo son pequeños o pacientes que requieren inyecciones concomitantes en otros grupos musculares.

Tras evaluar la respuesta a la dosis inicial, el tratamiento subsiguiente puede valorarse en la escala de 10 unidades/kg y 30 unidades/kg dividido entre ambas piernas. La dosis máxima administrada no debe exceder de 30 unidades/kg o 1000 unidades, si este valor es menor.

La administración debe dirigirse principalmente al músculo gastrocnemio, aunque también deben considerarse las inyecciones en los músculos sóleo y tibial posterior.

El uso de electromiografía (EMG) no es una práctica clínica habitual, pero puede facilitar la identificación de los músculos más activos.

La mejoría clínica puede esperarse en el transcurso de dos semanas posteriores a la inyección. Las inyecciones pueden repetirse aproximadamente cada 16 semanas o con la frecuencia necesaria para mantener la respuesta, pero no con una frecuencia menor a 12 semanas.

Forma de administración

Cuando se trata la espasticidad asociada con parálisis cerebral pediátrica, reconstituir un vial de Dysport 300 U con de cloruro de sodio inyectable B.P. (0.9% p/v) para obtener una solución con una concentración equivalente a 500 unidades por mL de Dysport.

Dysport se administra mediante inyección intramuscular en los músculos de la pantorrilla durante el tratamiento de espasticidad.

Tortícolis espasmódica:

Posología

Las dosis recomendadas para la tortícolis se aplican a los adultos de todas las edades, siempre y cuando se trate de personas de peso normal, sin evidencia de reducción de la masa muscular del cuello. Una dosis reducida puede ser apropiada en pacientes notablemente bajos de peso o en pacientes mayores cuya masa muscular puede estar reducida.

La dosis inicial recomendada para el tratamiento de tortícolis espasmódica es de 500 unidades por paciente, administrada como una dosis dividida en los dos o tres músculos más activos del cuello.

- En el caso del tortícolis rotativa, distribuir las 500 unidades administrando 350 unidades en el músculo esplenio capitis, ipsilateral a la dirección de la rotación mentón/cabeza, y 150 unidades en el músculo esternocleidomastoideo, contralateral a la rotación.
- Para laterocolis, distribuir las 500 unidades por administración de 350 unidades en el músculo esplenio capitis ipsilateral y 150 unidades en el músculo esternocleidomastoideo ipsilateral. En los casos asociados con elevación del hombro, el músculo trapecio ipsilateral o el elevador de la escapula, pueden también requerir tratamiento de acuerdo a la hipertrofia visible del músculo o a la lectura electromiográfica (EMG). Cuando sea necesario inyectar tres músculos, distribuir las 500 unidades de la siguiente manera: 300 unidades en el esplenio capitis, 100 unidades en el esternocleidomastoideo y 100 unidades en el tercer músculo.
- Para retrocolis, distribuir las 500 unidades administrando 250 unidades en cada uno de los músculos esplenio capitis. Las inyecciones bilaterales en los esplenios pueden incrementar el riesgo de debilidad muscular en el cuello.

- Todas las otras formas de tortícolis dependen en gran medida del conocimiento del especialista y de la EMG para identificar y tratar los músculos más activos. La EMG debe emplearse para el diagnóstico de todas las formas complejas de tortícolis, para una reevaluación después de inyecciones infructuosas en casos no complejos, y para guiar inyecciones en músculos profundos o en el caso de pacientes con sobrepeso cuyos músculos del cuello son difícilmente palpables.

En administraciones posteriores las dosis se pueden ajustar de acuerdo a la respuesta clínica y a los efectos secundarios observados. Se recomiendan intervalos de dosis de entre 250 y 1000 unidades; sin embargo, las dosis más altas pueden estar acompañadas por un incremento en los efectos secundarios, particularmente disfagia. La máxima dosis administrada no debe exceder 1000 unidades.

El alivio de los síntomas de tortícolis debe esperarse dentro de la primera semana después de la inyección.

Las inyecciones pueden repetirse aproximadamente cada 16 semanas o según se requiera para mantener la respuesta, pero no con una frecuencia menor a 12 semanas.

Niños: No se ha demostrado la seguridad ni la eficacia de Dysport en el tratamiento de tortícolis espasmódica en niños.

Forma de administración

En el tratamiento de tortícolis espasmódica, reconstituir un vial de Dysport 300 U de cloruro de sodio inyectable B.P. (0.9%) para obtener una solución con una concentración equivalente a 500 unidades por mL de Dysport.

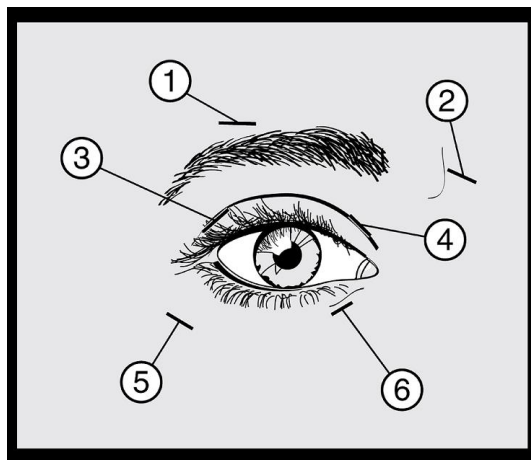
Dysport se administra mediante inyección intramuscular para el tratamiento de tortícolis espasmódica, como se indicó anteriormente.

Blefaroespasma y espasmo hemifacial:

Posología

En un ensayo clínico sobre el uso de Dysport para el tratamiento del blefaroespasma esencial benigno, una dosis de 40 unidades por ojo fue significativamente eficaz. Dosis de 80 unidades y 120 unidades por ojo resultaron en una mayor duración del efecto. Sin embargo, la incidencia de eventos adversos locales, específicamente ptosis, fue relacionada con la dosis. En el tratamiento del blefaroespasma y el espasmo hemifacial, la dosis máxima utilizada no debe exceder una dosis total de 120 unidades por ojo.

Se debe hacer una inyección de 10 unidades (0,05 ml) medialmente y 10 unidades (0,05 ml) lateralmente en la unión entre las partes preseptal y orbital de los músculos orbicular superior (3 y 4) y orbicular inferior (5 y 6) de cada ojo. Con el fin de reducir el riesgo de ptosis, se deben evitar las inyecciones cerca del elevador del párpado superior.



Para las inyecciones en el párpado superior, la aguja debe dirigirse lejos de su centro para evitar el músculo elevador. Se adjunta un esquema para facilitar la ejecución de dichas inyecciones. El alivio de síntomas puede esperarse al cabo de dos a cuatro días con un efecto máximo al cabo de dos semanas.

Las inyecciones deben repetirse aproximadamente cada doce semanas o según se requiera para prevenir la recurrencia de los síntomas, pero no con una frecuencia menor a 12 semanas.

En las administraciones posteriores, si la respuesta del tratamiento inicial se considera insuficiente, puede ser necesario aumentar la dosis por ojo a 60 unidades: 10 unidades (0.05 mL) medialmente y 20 unidades (0.1 mL) lateralmente, 80 unidades: 20 unidades (0.1 mL) medialmente y 20 unidades (0.1 mL) lateralmente o hasta 120 unidades: 20 unidades (0.1 mL) medialmente y 40 unidades (0.2 mL) lateralmente por encima y por debajo de cada ojo en la forma descrita anteriormente. Sitios adicionales en el músculo frontal, por encima de las cejas (1 y 2) también se pueden inyectar si los espasmos interfieren con la visión.

En los casos de blefaroespasma unilateral, las inyecciones deben limitarse al ojo afectado. Los pacientes con espasmo hemifacial deben ser tratados de la misma manera que para blefaroespasma unilateral. Las dosis recomendadas son aplicables a adultos de todas las edades, incluyendo ancianos.



CO-SC-7341-1

Adultos y ancianos: Para hiperhidrosis palmar, la dosis total utilizada es de 120 unidades por palma, distribuida en 6 a 25 puntos de inyección subcutánea distintos, 10 unidades por punto.

Forma de administración

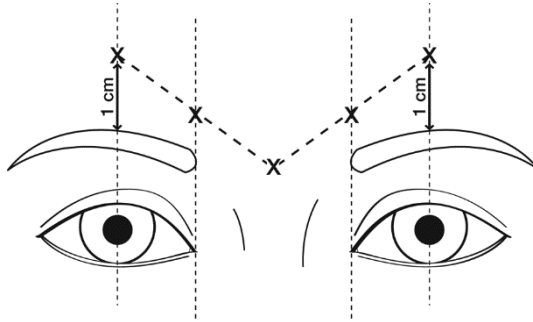
Durante el tratamiento de hiperhidrosis palmar, el producto debe administrarse por medio de una inyección subdérmica, usualmente con una aguja de calibre 26, en las áreas hiperidroticas previamente determinadas. Algunos estudios no utilizan anestésicos, otros utilizan la congelación local de la palma o bloqueos de los nervios medial y ulnar para minimizar el dolor.

Líneas glabellares moderadas a severas: Posología y Forma de administración

Retirar cualquier maquillaje y desinfectar la piel con un antiséptico local.

Las inyecciones intramusculares deben ser llevadas a cabo en ángulo recto a la piel usando una aguja estéril de calibre 29 – 30.

La dosis recomendada es 50 unidades (0.25 mL de solución reconstituida) de Dysport a ser dividida en 5 sitios de inyección, 10 unidades (0.05 mL de solución reconstituida) se han de administrar intramuscularmente en cada uno de los 5 sitios: 2 inyecciones en cada músculo corrugador y una en el músculo procerus cerca al ángulo nasofrontal como se muestra a continuación:



Los puntos de referencia anatómicos pueden ser más fácilmente identificados si se observa y palpa el ceño fruncido al máximo. Antes inyectar, colocar firmemente el dedo pulgar o el índice debajo del borde orbital con el fin de evitar extravasación en este lugar. La aguja debe estar apuntando hacia arriba y hacia adentro durante la inyección. Con el objeto de reducir el riesgo de ptosis, evitar las inyecciones cerca al músculo elevador del párpado superior, particularmente en pacientes con gran complejo ceja-depresor (depresor superciliar). Las inyecciones en el músculo corrugador deben ser hechas en la parte central del mismo, por lo menos 1 cm por encima del borde orbital.

El intervalo de tratamiento depende de la respuesta individual del paciente después de evaluación. En estudios clínicos, un efecto óptimo fue demostrado por hasta 4 meses después de la inyección. Algunos pacientes mantuvieron la respuesta a los 5 meses. El intervalo de tratamiento no debe ser más frecuente a cada tres meses.

En caso de que el tratamiento falle o el efecto disminuya tras repetidas inyecciones, métodos alternativos de tratamiento deben ser empleados. En caso de que el tratamiento falle después de la primera sesión de tratamiento, las siguientes estrategias pueden ser consideradas:

- Análisis de las causas de la falla, por ejemplo. músculo inyectado incorrecto, técnica de inyección, y formación de anticuerpos neutralizantes de la toxina.
- Reevaluación de la relevancia del tratamiento con Dysport.

Niños: La seguridad y eficacia de Dysport en el tratamiento de líneas glabellares en individuos menores de 18 años, no ha sido demostrada.

Forma de administración

Dysport se reconstituye con solución de cloruro de sodio inyectable (0.9%) para obtener una solución conteniendo 200 unidades por mL de Dysport.

Dysport se administra mediante inyección intramuscular para el tratamiento de líneas glabellares moderadas a severas, como se indicó anteriormente.

Nuevas indicaciones:

Indicaciones Terapéuticas: (para uso bajo prescripción médica)

Dysport está indicado para la espasticidad focal, incluyendo el tratamiento de:

- Deformidad dinámica del pie equino, debida a la espasticidad en pacientes pediátricos con parálisis cerebral, de dos años de edad o mayores, que no estén en cama.
- Tratamiento sintomático de espasticidad focal de extremidades superiores en adultos

Dysport también está indicado para los siguientes tratamientos:

- Tortícolis espasmódica en los adultos.
- Blefaroespasma en adultos.
- Espasmo hemifacial en adultos.
- Tratamiento de líneas glabellares moderadas a severas.
- Hiperhidrosis axilar en adultos
- Hiperhidrosis palmar en adultos

Nuevas precauciones y advertencias:

Se han reportado efectos adversos como resultado de la distribución de la toxina en sitios alejados del sitio de administración, los cuales, en algunos casos están asociados con disfagia, neumonía y/o debilidad importante, muy rara vez, con la muerte. Los pacientes tratados con dosis terapéuticas pueden presentar debilidad muscular excesiva. El riesgo de ocurrencia de dichas reacciones adversas se puede reducir utilizando la dosis mínima efectiva y no excediendo la dosis recomendada.

Dysport solamente debe ser usado con precaución y bajo estricta supervisión médica cercana en pacientes con evidencia clínica o sub-clínica de una marcada transmisión neuromuscular deficiente (por ejemplo, miastenia gravis). Estos pacientes pueden presentar un aumento en la sensibilidad a agentes como Dysport, lo cual puede provocar una debilidad muscular excesiva con las dosis terapéuticas. Los pacientes con trastornos neurológicos subyacentes están en mayor riesgo de este efecto secundario.

Raramente se han reportado casos de muerte luego del tratamiento con toxina botulínica tipo A o B; en ocasiones relacionados con disfagia, neumopatía (incluyendo pero no limitado a disnea, fallo respiratorio, paro respiratorio) y/o en pacientes con astenia importante. Pacientes con trastornos que causan defectos en la transmisión neuromuscular, dificultad para deglutir o respirar tienen un mayor riesgo de experimentar estos efectos. En estos pacientes, el tratamiento debe ser administrado bajo el control de un especialista y sólo si el beneficio del tratamiento supera el riesgo.

Dysport debe administrarse con precaución a pacientes con problemas pre-existentes para deglutir o respirar, puesto que pueden empeorar después de la distribución del efecto de la toxina en los músculos relevantes. Se ha presentado aspiración en raras ocasiones y representa un riesgo durante el tratamiento de pacientes con afección respiratoria crónica.

No se debe exceder la posología y frecuencia recomendada para la administración de Dysport.

Los pacientes y sus familiares deben ser advertidos sobre la necesidad de tratamiento médico inmediato en caso de dificultades para deglutir, hablar o respirar.

Para el tratamiento de la espasticidad asociada con parálisis cerebral en niños, Dysport sólo se debe utilizar en niños de 2 años de edad o mayores.

Dysport no debe utilizarse para tratar la espasticidad en pacientes que han desarrollado una contractura fija.

Al igual que con cualquier inyección intramuscular, Dysport sólo debe utilizarse cuando sea estrictamente necesario en pacientes con tiempos de sangrado prolongado, infección o inflamación en el sitio de la inyección.

Dysport sólo debe usarse para tratar un único paciente, durante una única sesión. Las precauciones específicas deben ser tenidas en cuenta durante la preparación y administración del producto y para la inactivación y eliminación de cualquier resto de solución reconstituida.

Se ha observado raramente la formación de anticuerpos a la toxina botulínica en pacientes que reciben Dysport. Clínicamente, los anticuerpos neutralizantes han sido detectados mediante deterioro sustancial en la respuesta a la terapia y/o la necesidad de uso constante de dosis mayores.

Cuando se tratan líneas glabellares, es esencial estudiar la anatomía facial del paciente antes de la administración. La asimetría facial, ptosis, dermatocalsia excesiva, cicatrices y cualquier alteración a esta anatomía, como resultado de intervenciones quirúrgicas previas, deben ser tenidas en consideración. Se debe tener precaución cuando el músculo objetivo muestra excesiva debilidad o atrofia.

Se debe tener especial consideración antes de la inyección de pacientes quienes hayan experimentado una reacción alérgica previa a productos que contienen toxina botulínica tipo A. El mayor riesgo de una reacción alérgica debe considerarse en relación al beneficio del tratamiento.

3.3.2 DYSPOORT

Expediente : 19913029
Radicado : 2016163855
Fecha : 18/11/2016
Interesado : Laboratorios Biopas S.A

Composición: Cada vial contiene 500 UI de complejo de hemaglutinina de toxina tipo a de clostridium botulinum

Forma farmacéutica: Polvo para solución inyectable

Indicaciones:

- Espasticidad asociada con la deformidad del pie equino en pacientes adultos después de un infarto.
- Espasticidad del brazo en pacientes adultos después de un infarto.
- Deformidad dinámica del pie equino, debida a las espasticidad en pacientes con parálisis cerebral, de dos años de edad o mayores.
- Tortícolis espasmódico en adultos.
- Blefaroespasma en adultos.
- Espasmo hemifacial en adultos.
- Hiperhidrosis axilar en adultos.
- Hiperhidrosis palmar en adultos.
- Tratamiento de líneas glabellares moderadas a severas.
- Tratamiento de líneas cantales laterales moderadas a severas.

Contraindicaciones:

Dysport está contraindicado en individuos con hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de Dysport. Precauciones y advertencias: se han reportado efectos adversos como resultado de la distribución de la toxina en sitios alejados del sitio de administración, los cuales, en algunos casos están asociados con disfagia, neumonía y/o debilidad importante, muy rara vez, con la muerte. Los pacientes tratados con dosis terapéuticas pueden presentar debilidad muscular excesiva. El riesgo de ocurrencia de dichas reacciones adversas se puede reducir utilizando la dosis mínima efectiva y no excediendo la dosis recomendada.

Dysport® solamente debe ser usado con precaución y bajo estricta supervisión médica cercana en pacientes con evidencia clínica o sub-clínica de una marcada transmisión neuromuscular deficiente (por ejemplo, miastenia gravis). Estos pacientes pueden presentar un aumento en la sensibilidad a agentes como dysport®, lo cual puede provocar una debilidad muscular excesiva con las dosis terapéuticas. Los pacientes con trastornos neurológicos subyacentes están en mayor riesgo de este efecto secundario. Raramente se han reportado casos de muerte luego del tratamiento con toxina botulínica tipo a o b; en ocasiones relacionados con disfagia, neumopatía y/o en pacientes con astenia importante. Pacientes con trastornos que causan defectos en la transmisión neuromuscular, dificultad para deglutir o respirar tienen un mayor riesgo de experimentar estos efectos. En estos pacientes, el tratamiento debe ser administrado bajo el control de un especialista y sólo si el beneficio del tratamiento supera el riesgo.

Dysport debe administrarse con precaución a pacientes con problemas pre-existentes para deglutir o respirar, puesto que pueden empeorar después de la distribución del efecto de la toxina en los músculos relevantes. Se ha presentado aspiración en raras ocasiones y representa un riesgo durante el tratamiento de pacientes con afección respiratoria crónica.

No se debe exceder la posología y frecuencia recomendada para la administración de dysport®.

Los pacientes y sus familiares deben ser advertidos sobre la necesidad de tratamiento médico inmediato en caso de dificultad para deglutir, hablar o respirar.

Para el tratamiento de la espasticidad asociada con parálisis cerebral en niños, dysport® sólo se debe utilizar en niños de 2 años de edad o mayores.

Dysport® no debe utilizarse para tratar la espasticidad en pacientes que han desarrollado una contractura fija.

Al igual que con cualquier inyección intramuscular, dysport® sólo debe utilizarse cuando sea estrictamente necesario en pacientes con tiempos de sangrado prolongado, infección o inflamación en el sitio de la inyección.

Dysport® sólo debe usarse para tratar un único paciente, durante una única sesión. Las precauciones específicas deben ser tenidas en cuenta durante la preparación y administración del producto y para la inactivación y eliminación de cualquier resto de solución reconstituida.

Este producto contiene una pequeña cantidad de albúmina humana. El riesgo de transmisión de una infección viral no puede excluirse con absoluta certeza después del uso de sangre humana o hemoderivados.

Se ha observado raramente la formación de anticuerpos a la toxina botulínica en pacientes que reciben dysport®. Clínicamente, los anticuerpos neutralizantes han sido detectados mediante deterioro sustancial en la respuesta a la terapia y/o la necesidad de uso constante de dosis mayores.

Cuando se tratan líneas glabellares, es esencial estudiar la anatomía facial del paciente antes de la administración. La asimetría facial, ptosis, dermatocalcia excesiva, cicatrices y cualquier alteración a esta anatomía, como resultado de intervenciones quirúrgicas previas, deben ser tenidas en consideración. Se debe tener precaución cuando el músculo objetivo muestra excesiva debilidad o atrofia.

Se debe tener especial consideración antes de la inyección de pacientes quienes hayan experimentado una reacción alérgica previa a productos que contienen toxina botulínica tipo a. El mayor riesgo de una reacción alérgica debe considerarse en relación al beneficio del tratamiento.

El efecto de administrar diferentes neurotoxinas botulinum durante el curso del tratamiento con dysport® es desconocido y debe ser evitado.

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 precauciones y advertencias.
- Inserto versión CCDI, v.9.0 Agosto 2016
- Información para prescribir versión CCDI, v.9.0 Agosto 2016

Nueva dosificación:

Posología y Método de Administración:

Las unidades de Dysport son específicas para la preparación y no son intercambiables con otras preparaciones de toxina botulínica.

Capacitación: Dysport solamente debe ser administrado por médicos capacitados adecuadamente.

Para instrucciones sobre la reconstitución del polvo para solución inyectable, manipulación y disposición de viales por favor refiérase a la sección 6.0.

Debe utilizarse una aguja estéril de calibre 23 o 25, o una aguja de calibre 29-30 para líneas glabellares y calibre 30 para líneas cantales laterales.

Espasticidad en la pierna posterior a un infarto en adultos

Posología

La dosis máxima administrada no debe exceder 1500 unidades, distribuidas entre los músculos gastrocnemio y sóleo, aunque deben considerarse también inyecciones en el músculo tibial posterior.

El uso de electromiografía (EMG) no es una práctica clínica de rutina pero puede ayudar a identificar los músculos más activos.

La dosis inicial debe reducirse si existen evidencias que sugieran que esta dosis puede provocar debilidad excesiva de los músculos objetivo, en el caso de pacientes cuyos músculos objetivo sean pequeños o pacientes que requieran inyecciones concomitantes en otros grupos de músculos .

La mejoría clínica puede esperarse dentro de las primeras dos semanas posteriores a la inyección. Las inyecciones pueden repetirse aproximadamente cada 16 semanas o según se requiera para mantener la respuesta, pero con una frecuencia no menor a cada 12 semanas.

Niños: No se ha demostrado la seguridad ni la eficacia de Dysport en el tratamiento de espasticidad de la pierna después de un infarto, en niños.

Forma de administración

Dysport se reconstituye con 1.0 mL de cloruro de sodio inyectable B.P. (0.9%) para obtener una solución conteniendo 500 unidades por mL de Dysport.

Dysport se administra mediante una inyección intramuscular en los músculos recomendados descritos a detalle anteriormente cuando se trata la espasticidad en la pierna.

Espasticidad focal que afecta las extremidades superiores en adultos:

La dosificación en sesiones de tratamiento iniciales y secuenciales se debe adaptar para cada individuo, con base en el tamaño, el número y el sitio de los músculos involucrados, la gravedad de la espasticidad, la presencia de debilidad muscular local, la respuesta del paciente a tratamientos anteriores, y / o la historia de eventos adversos. En los ensayos clínicos, las dosis de 500 Unidades (U) y 1000 Unidades se dividieron entre los músculos seleccionados como se muestra a continuación.

Generalmente, no más que 1 mL debe ser administrado en el sitio como inyección única.

Músculos inyectados	Dosis recomendada de DYSPORT (U)
Flexor carpi radialis (FCR)	100-200 U
Flexor carpi ulnaris (FCU)	100 - 200 U
Flexor digitorum profundus (FDP)	100 -200 U
Flexor digitorum superficialis (FDS)	100 -.200 U
Flexor Pollicis Longus	100 -200 U
Adductor Pollicis	25-50 U
Brachialis	200 - 400 U
Brachioradialis	100 - 200 U
Biceps Brachii (BB)	200 - 400 U
Pronator Teres	100 - 200 U
Triceps Brachii (cabeza larga)	150 - 300 U
Pectoralis Major	150 – 300 U
Subscapularis	150 – 300 U
Latissimus Dorsi	150 - 300 U

Aunque la localización real de los sitios de inyección se puede determinar por palpación, se recomienda el uso de una técnica guía para la inyección, por ejemplo, la electromiografía, la estimulación eléctrica o el ultrasonido

La mejoría clínica se puede esperar una semana después de la inyección y puede durar hasta 20 semanas. Las inyecciones pueden repetirse cada 12-16 semanas o según sea necesario para mantener la respuesta, pero no más frecuentemente que cada 12 semanas. El grado y el patrón de la espasticidad muscular en el momento de re-inyección pueden requerir modificación en la dosis de toxina botulínica tipo A y los músculos a inyectar.

Niños: No se han demostrado ni la seguridad ni la efectividad del producto, en el tratamiento de la espasticidad focal que afecta las extremidades superiores en niños.

Pacientes mayores (≥ 65 años): La experiencia clínica no ha identificado diferencias en la respuesta entre los pacientes mayores y los adultos más jóvenes. En general, los pacientes mayores se deben observar para evaluar su tolerabilidad a Dysport, debido a la mayor frecuencia de enfermedades concomitantes y de otras terapias con medicamentos.

Forma de administración

Cuando se trata la espasticidad focal sintomática de las extremidades superiores en adultos, Dysport se reconstituye con inyección de cloruro de sodio B.P. (0.9 % p/v), para lograr una solución que contenga 100 unidades / ml, o 200 unidades / ml, o 500 unidades / ml de Toxina Botulínica Tipo A la Toxina Botulínica Tipo A debe ser administrada por inyección intramuscular en los músculos como se describe anteriormente.

Deformidad del pie equino debido a espasticidad focal

Posología

La dosis inicial recomendada es de 20 unidades/kg de peso corporal administrada en una dosis dividida en ambos músculos de las dos pantorrillas. Si solamente está afectada una de las pantorrillas, debe utilizarse una dosis de 10 unidades/kg de peso corporal.

Las dosis iniciales deberán disminuirse si la evidencia sugiere que esta dosis puede provocar debilidad excesiva de los músculos objetivo, como es el caso de pacientes cuyos músculos objetivo son pequeños o pacientes que requieren inyecciones concomitantes en otros grupos musculares.

Tras evaluar la respuesta a la dosis inicial, el tratamiento subsiguiente puede valorarse en la escala de 10 unidades/kg y 30 unidades/kg dividido entre ambas piernas. La dosis máxima administrada no debe exceder de 30 unidades/kg o 1000 unidades, si este valor es menor. La administración debe dirigirse principalmente al músculo gastrocnemio, aunque también deben considerarse las inyecciones en los músculos sóleo y tibial posterior.

El uso de electromiografía (EMG) no es una práctica clínica habitual, pero puede facilitar la identificación de los músculos más activos.

La mejoría clínica puede esperarse en el transcurso de dos semanas posteriores a la inyección. Las inyecciones pueden repetirse aproximadamente cada 16 semanas o con la frecuencia necesaria para mantener la respuesta, pero no con una frecuencia menor a 12 semanas.

Forma de administración

Cuando se trata la espasticidad asociada con parálisis cerebral pediátrica, reconstituir un vial de Dysport 500 U con de cloruro de sodio inyectable B.P. (0.9% p/v) para obtener una solución conteniendo 500 unidades por mL de Dysport.

Dysport se administra mediante inyección intramuscular en los músculos de la pantorrilla durante el tratamiento de espasticidad.

Tortícolis espasmódica

Posología

Las dosis recomendadas para la tortícolis se aplican a los adultos de todas las edades, siempre y cuando se trate de personas de peso normal, sin evidencia de reducción de la masa muscular del cuello. Una dosis reducida puede ser apropiada en pacientes notablemente bajos de peso o en pacientes mayores cuya masa muscular puede estar reducida.

La dosis inicial recomendada para el tratamiento de tortícolis espasmódica es de 500 unidades por paciente, administrada como una dosis dividida en los dos o tres músculos más activos del cuello.

- En el caso de tortícolis rotativa, distribuir las 500 unidades administrando 350 unidades en el músculo esplenio capitis, ipsilateral a la dirección de la rotación mentón/cabeza, y 150 unidades en el músculo esternocleidomastoideo, contralateral a la rotación.
- Para laterocolis, distribuir las 500 unidades por administración de 350 unidades en el músculo esplenio capitis ipsilateral y 150 unidades en el músculo esternocleidomastoideo ipsilateral. En los casos asociados con elevación del hombro, el músculo trapecio ipsilateral o el elevador de la escapula, pueden también requerir tratamiento de acuerdo a la hipertrofia visible del músculo o a la lectura electromiográfica (EMG). Cuando sea necesario inyectar tres músculos, distribuir las 500 unidades de la siguiente manera: 300 unidades en el esplenio capitis, 100 unidades en el esternocleidomastoideo y 100 unidades en el tercer músculo.
- Para retrocolis, distribuir las 500 unidades administrando 250 unidades en cada uno de los músculos esplenio capitis. Las inyecciones bilaterales en los esplenios pueden incrementar el riesgo de debilidad muscular en el cuello.

- Todas las otras formas de tortícolis dependen en gran medida del conocimiento del especialista y de la EMG para identificar y tratar los músculos más activos. La EMG debe emplearse para el diagnóstico de todas las formas complejas de tortícolis, para una reevaluación después de inyecciones infructuosas en casos no complejos, y para guiar inyecciones en músculos profundos o en el caso de pacientes con sobrepeso cuyos músculos del cuello son difícilmente palpables.

En administraciones posteriores las dosis se pueden ajustar de acuerdo a la respuesta clínica y a los efectos secundarios observados. Se recomiendan intervalos de dosis de entre 250 y 1000 unidades; sin embargo, las dosis más altas pueden estar acompañadas por un incremento en los efectos secundarios, particularmente disfagia. La máxima dosis administrada no debe exceder de 1000 unidades.

El alivio de los síntomas de tortícolis debe esperarse dentro de la primera semana después de la inyección.

Las inyecciones pueden repetirse aproximadamente cada 16 semanas o según se requiera para mantener la respuesta, pero no con una frecuencia menor a 12 semanas.

Niños: No se ha demostrado la seguridad ni la eficacia de Dysport en el tratamiento de tortícolis espasmódica en niños.

Forma de administración

En el tratamiento de tortícolis espasmódica, reconstituir Dysport 500 U con cloruro de sodio inyectable B.P. (0.9%) para obtener una solución conteniendo 500 unidades por mL de Dysport.

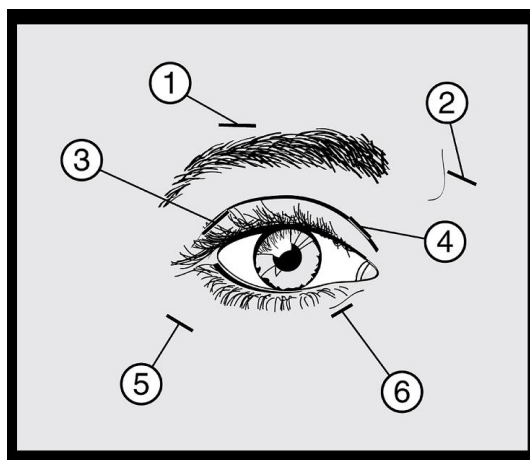
Dysport se administra mediante inyección intramuscular para el tratamiento de tortícolis espasmódica, como se indicó anteriormente.

Blefaroespasmó y espasmo hemifacial:

Posología

En un ensayo clínico sobre el uso de Dysport para el tratamiento del blefaroespasmó esencial benigno, una dosis de 40 unidades por ojo fue significativamente eficaz. Dosis de 80 unidades y 120 unidades por ojo resultaron en una mayor duración del efecto. Sin embargo, la incidencia de eventos adversos locales, específicamente ptosis, fue relacionada con la dosis. En el tratamiento del blefaroespasmó y el espasmo hemifacial, la dosis máxima utilizada no debe exceder una dosis total de 120 unidades por ojo.

Se debe hacer una inyección de 10 unidades (0,05 ml) medialmente y 10 unidades (0,05 ml) lateralmente en la unión entre las partes preseptal y orbital de los músculos orbicular superior (3 y 4) y orbicular inferior (5 y 6) de cada ojo. Con el fin de reducir el riesgo de ptosis, se deben evitar las inyecciones cerca del elevador del párpado superior.



Para las inyecciones en el párpado superior, la aguja debe dirigirse lejos de su centro para evitar el músculo elevador. Se adjunta un esquema para facilitar la ejecución de dichas inyecciones. El alivio de síntomas puede esperarse al cabo de dos a cuatro días con un efecto máximo al cabo de dos semanas. Las inyecciones deben repetirse aproximadamente cada doce semanas o según se requiera para prevenir la recurrencia de los síntomas, pero no con una frecuencia menor a 12 semanas.

En las administraciones posteriores, si la respuesta del tratamiento inicial se considera insuficiente, puede ser necesario aumentar la dosis por ojo a 60 unidades: 10 unidades (0.05 mL) medialmente y 20 unidades (0.1 mL) lateralmente, 80 unidades: 20 unidades (0.1 mL) medialmente y 20 unidades (0.1 mL) lateralmente o hasta 120 unidades: 20 unidades (0.1 mL) medialmente y 40 unidades (0.2 mL) lateralmente por encima y por debajo de cada ojo en la forma descrita anteriormente. Sitios adicionales en el músculo frontal, por encima de las cejas (1 y 2) también se pueden inyectar si los espasmos interfieren con la visión.

En los casos de blefaroespasma unilateral, las inyecciones deben limitarse al ojo afectado. Los pacientes con espasmo hemifacial deben ser tratados de la misma manera que para blefaroespasma unilateral. Las dosis recomendadas son aplicables a adultos de todas las edades, incluyendo ancianos.

Niños: No se ha demostrado la seguridad ni la eficacia de Dysport en el tratamiento de blefaroespasma y espasmo hemifacial en niños.

Forma de administración

Durante el tratamiento de blefaroespasma y espasmo hemifacial, reconstituir el vial de Dysport 500 U con cloruro de sodio inyectable BP (0.9% p/v) para obtener una solución conteniendo 200 unidades por mL de Dysport.

Dysport se administra mediante una inyección subcutánea medial y lateralmente en la unión de las partes preseptal y orbital de los músculos orbicular superior e inferior de cada ojo.

Hiperhidrosis Axilar

La dosis máxima administrada no debe exceder 200 unidades por axila

Posología

La dosis inicial recomendada es de 100 unidades por axila. Si no se alcanza el efecto deseado, es posible administrar hasta 200 unidades por axila para inyecciones subsiguientes. Debe determinarse previamente el área a inyectar utilizando la prueba de Yodo-almidón. Ambas axilas deben ser lavadas y desinfectadas. A continuación se administran inyecciones intradérmicas en diez sitios de 10 unidades cada una, 100 unidades por axila en total. El efecto máximo puede observarse dos semanas después de la inyección. En la mayoría de los casos, la dosis recomendada proporcionará la supresión adecuada de la secreción de sudor durante aproximadamente 48 semanas. El tiempo adecuado para una próxima aplicación se determina de manera individual, cuando la secreción de sudor del paciente ha vuelto a su nivel normal, pero con una frecuencia no menor a 12 semanas. Existe evidencia de un efecto acumulativo de dosis repetidas, de manera que el tiempo de cada tratamiento para un paciente dado debe determinarse de forma individual.

Niños: No se ha demostrado la seguridad ni la eficacia de Dysport en el tratamiento de hiperhidrosis axilar en niños.

Forma de administración

Dysport se reconstituye con 2.5 mL de solución de cloruro de sodio inyectable (0.9%) para obtener una solución conteniendo 200 unidades por mL de Dysport.

Dysport se administra mediante una inyección intradérmica en diez sitios durante el tratamiento de hiperhidrosis axilar.

Hiperhidrosis palmar

Posología

Adultos y ancianos: Para hiperhidrosis palmar, la dosis total utilizada es de 120 unidades por palma, distribuida en 6 a 25 puntos de inyección subcutánea distintos, 10 unidades por punto.

Forma de administración

Durante el tratamiento de hiperhidrosis palmar, el producto debe administrarse por medio de una inyección subdérmica, usualmente con una aguja de calibre 26, en las áreas

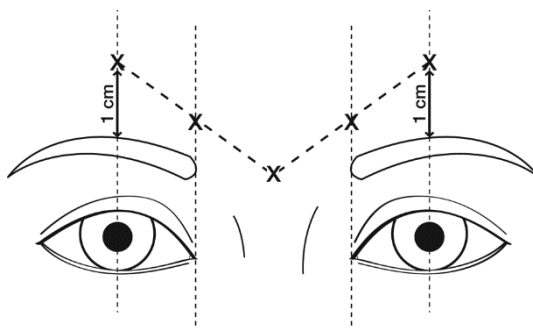
hiperidróticas previamente determinadas. Algunos estudios no utilizan anestésicos, otros utilizan la congelación local de la palma o bloqueos de los nervios medial y ulnar para minimizar el dolor.

Líneas glabellares moderadas a severas

Posología y Forma de administración

Retirar cualquier maquillaje y desinfectar la piel con un antiséptico local.

La dosis recomendada es 50 unidades (0.25 mL de solución reconstituida) de Dysport a ser dividida en 5 sitios de inyección, 10 unidades Speywood (0.05 mL de solución reconstituida) se han de administrar intramuscularmente en cada uno de los 5 sitios: 2 inyecciones en cada músculo corrugador y una en el músculo procerus cerca al ángulo nasofrontal como se muestra a continuación:



Los puntos de referencia anatómicos pueden ser más fácilmente identificados si se observa y palpa el ceño fruncido al máximo. Antes inyectar, colocar firmemente el dedo pulgar o el índice debajo del borde orbital con el fin de evitar extravasación en este lugar. Las inyecciones intramusculares deben ser llevadas a cabo en ángulo recto a la piel usando una aguja estéril de calibre 29 – 30. La aguja debe estar apuntando hacia arriba y hacia adentro durante la inyección. Con el objeto de reducir el riesgo de ptosis, evitar las inyecciones cerca al músculo elevador del párpado superior, particularmente en pacientes con gran complejo ceja-depresor (depresor superciliar). Las inyecciones en el músculo corrugador deben ser hechas en la parte central del mismo, por lo menos 1 cm por encima del borde orbital.

El intervalo de tratamiento depende de la respuesta individual del paciente después de evaluación. En estudios clínicos, un efecto óptimo fue demostrado por hasta 4 meses después de la inyección. Algunos pacientes mantuvieron la respuesta a los 5 meses. El intervalo de tratamiento no debe ser más frecuente a cada tres meses.

En caso de que el tratamiento falle o el efecto disminuya tras repetidas inyecciones, métodos alternativos de tratamiento deben ser empleados. En caso de que el tratamiento

falle después de la primera sesión de tratamiento, las siguientes estrategias pueden ser consideradas:

- Análisis de las causas de la falla, por ejem. músculo inyectado incorrecto, técnica de inyección, y formación de anticuerpos neutralizantes de la toxina.
- Reevaluación de la relevancia del tratamiento con Dysport.

Niños: La seguridad y eficacia de Dysport en el tratamiento de líneas glaberales en individuos menores de 18 años, no ha sido demostrada.

Forma de administración

Dysport se reconstituye con solución de cloruro de sodio inyectable (0.9%) para obtener una solución conteniendo 200 unidades por mL de Dysport.

Dysport se administra mediante inyección intramuscular para el tratamiento de líneas glaberales moderadas a severas, como se indicó anteriormente.

Líneas cantales moderadas a severas

Posología

Pacientes de hasta 50 años de edad: La dosis recomendada en pacientes de 50 años de edad o menos es de 30 unidades (0.15 mL) de Dysport para cada ojo, dividida en 3 sitios de inyección (dosis total 60 unidades).

Pacientes mayores de 50 años de edad: La dosis recomendada en pacientes de 50 años de edad o mayores es de 45 unidades (0.15 mL) de Dysport para cada ojo, dividida en 3 sitios de inyección (dosis total 90 unidades).

Todos los pacientes: Retire el maquillaje y desinfecte la piel con un antiséptico local. Las inyecciones intramusculares en el músculo orbicular del ojo deben realizarse en ángulos rectos (perpendicularmente) con respecto a la piel.

Deben administrarse 10 unidades (0.05 mL) en pacientes de 50 años o menos, o 15 unidades (0.05 mL) en pacientes de 50 años o mayores, en tres sitios de inyección. Los tres sitios de inyección se ubican en un radio de 1.5 cm del canto lateral, 1 cm fuera del borde orbital. Las ubicaciones precisas de los sitios de inyección se indican en el diagrama a continuación:



Debe solicitarse a los pacientes que sonrían. La inyección debe administrarse junto al extremo externo de las líneas cantales laterales. La inyección debe realizarse en dirección lateral, perpendicular a las líneas cantales laterales. Debe tenerse cuidado de evitar inyectar cerca del margen inferior del músculo zigomático mayor. Debe pedirse al paciente que no frote el área inyectada durante 12 horas después del tratamiento. El intervalo entre ciclos de tratamiento no debe ser menor de 12 semanas.

Niños: No se recomienda el uso de Dysport en pacientes menores de 18 años.

Forma de administración

Pacientes de hasta 50 años de edad: Un vial de 500 unidades de Dysport se reconstituye con 2.5 mL de cloruro de sodio inyectable BP (0.9%) para obtener una solución conteniendo 200 unidades/mL de Dysport.

Pacientes de más de 50 años de edad: Un vial de 500 unidades de Dysport se reconstituye con 1.67 mL de cloruro de sodio inyectable BP (0.9%) para obtener una solución conteniendo 300 unidades/mL de Dysport.

Nuevas indicaciones:

Indicaciones Terapéuticas: (para uso bajo prescripción médica)

Dysport está indicado para el tratamiento de:

- Espasticidad asociada con la deformidad del pie equino en pacientes adultos después de un infarto
- Tratamiento sintomático de la espasticidad focal de extremidades superiores en adultos
- Deformidad dinámica del pie equino, debida a la espasticidad en pacientes con parálisis cerebral, de dos años de edad o mayores
- Tortícolis espasmódico en adultos
- Blefaroespasma en adultos
- Espasmo hemifacial en adultos
- Hiperhidrosis axilar en adultos
- Hiperhidrosis palmar en adultos
- Tratamiento de líneas glabellares moderadas a severas
- Tratamiento de líneas cantales laterales moderadas a severas.

Nuevas precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones especiales para su uso:

Se han reportado efectos adversos como resultado de la distribución de la toxina en sitios alejados del sitio de administración, los cuales, en algunos casos están asociados con disfagia, neumonía y/o debilidad importante, muy rara vez, con la muerte. Los pacientes tratados con dosis terapéuticas pueden presentar debilidad muscular excesiva. El riesgo de ocurrencia de dichas reacciones adversas se puede reducir utilizando la dosis mínima efectiva y no excediendo la dosis recomendada.

Dysport solamente debe ser usado con precaución y bajo estricta supervisión médica cercana en pacientes con evidencia clínica o sub-clínica de una marcada transmisión neuromuscular deficiente (por ejemplo, miastenia gravis). Estos pacientes pueden presentar un aumento en la sensibilidad a agentes como Dysport, lo cual puede provocar una debilidad muscular excesiva con las dosis terapéuticas. Los pacientes con trastornos neurológicos subyacentes están en mayor riesgo de este efecto secundario.

Raramente se han reportado casos de muerte luego del tratamiento con toxina botulínica tipo A o B; en ocasiones relacionados con disfagia, neumopatía (incluyendo pero no limitado a disnea, fallo respiratorio, paro respiratorio) y/o en pacientes con astenia importante. Pacientes con trastornos que causan defectos en la transmisión neuromuscular, dificultad para deglutir o respirar tienen un mayor riesgo de experimentar estos efectos. En estos pacientes, el tratamiento debe ser administrado bajo el control de un especialista y sólo si el beneficio del tratamiento supera el riesgo.

Dysport debe administrarse con precaución a pacientes con problemas pre-existentes para deglutir o respirar, puesto que pueden empeorar después de la distribución del efecto de la toxina en los músculos relevantes. Se ha presentado aspiración en raras ocasiones y representa un riesgo durante el tratamiento de pacientes con afección respiratoria crónica.

No se debe exceder la posología y frecuencia recomendada para la administración de Dysport.

Los pacientes y sus familiares deben ser advertidos sobre la necesidad de tratamiento médico inmediato en caso de dificultad para deglutir, hablar o respirar.

Para el tratamiento de la espasticidad asociada con parálisis cerebral en niños, Dysport sólo se debe utilizar en niños de 2 años de edad o mayores.

Dysport no debe utilizarse para tratar la espasticidad en pacientes que han desarrollado una contractura fija.

Al igual que con cualquier inyección intramuscular, Dysport sólo debe utilizarse cuando sea estrictamente necesario en pacientes con tiempos de sangrado prolongado, infección o inflamación en el sitio de la inyección.

Dysport sólo debe usarse para tratar un único paciente, durante una única sesión. Las precauciones específicas deben ser tenidas en cuenta durante la preparación y administración del producto y para la inactivación y eliminación de cualquier resto de solución reconstituida.

Se ha observado raramente la formación de anticuerpos a la toxina botulínica en pacientes que reciben Dysport. Clínicamente, los anticuerpos neutralizantes han sido detectados mediante deterioro sustancial en la respuesta a la terapia y/o la necesidad de uso constante de dosis mayores.

Cuando se tratan líneas glabellares, es esencial estudiar la anatomía facial del paciente antes de la administración. La asimetría facial, ptosis, dermatocalasia excesiva, cicatrices y cualquier alteración a esta anatomía, como resultado de intervenciones quirúrgicas previas, deben ser tenidas en consideración. Se debe tener precaución cuando el músculo objetivo muestra excesiva debilidad o atrofia.

Se debe tener especial consideración antes de la inyección de pacientes quienes hayan experimentado una reacción alérgica previa a productos que contienen toxina botulínica tipo A. El mayor riesgo de una reacción alérgica debe considerarse en relación al beneficio del tratamiento.

El efecto de administrar diferentes neurotoxinas botulinum durante el curso del tratamiento con Dysport es desconocido y debe ser evitado.

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

- **Modificación de dosificación.**
- **Modificación de indicaciones.**
- **Modificación de precauciones y advertencias.**
- **Inserto versión CCSI, V.9.0 Agosto 2016.**
- **Información para prescribir versión CCSI, V.9.0 Agosto 2016.**

Nueva dosificación:

Posología y Método de Administración:

Las unidades de Dysport son específicas para la preparación y no son intercambiables con otras preparaciones de toxina botulínica.

Capacitación: Dysport solamente debe ser administrado por médicos capacitados adecuadamente.

Para instrucciones sobre la reconstitución del polvo para solución inyectable, manipulación y disposición de viales por favor refiérase a la sección 6.0.

Espasticidad focal que afecta las extremidades superiores en adultos:

La dosificación en sesiones de tratamiento iniciales y secuenciales se debe adaptar para cada individuo, con base en el tamaño, el número y el sitio de los músculos involucrados, la gravedad de la espasticidad, la presencia de debilidad muscular local, la respuesta del paciente a tratamientos anteriores, y / o la historia de eventos adversos. En los ensayos clínicos, las dosis de 500 Unidades (U) y 1000 Unidades se dividieron entre los músculos seleccionados como se muestra a continuación.

Generalmente, no más que 1 mL debe ser administrado en el sitio como inyección única

Músculos inyectados	Dosis recomendada de DYSPORT (U)
Flexor carpi radialis (FCR) Flexor carpi ulnaris (FCU)	100-200 U 100 - 200 U
Flexor digitorum profundus (FDP) Flexor digitorum superficialis (FDS) Flexor Pollicis Longus Adductor Pollicis	100 -200 U 100 -.200 U 100 -200 U 25-50 U
Brachialis Brachioradialis Biceps Brachii (BB) Pronator Teres	200 - 400 U 100 - 200 U 200 - 400 U 100 - 200 U
Triceps Brachii (cabeza larga) Pectoralis Major Subscapularis Latissimus Dorsi	150 - 300 U 150 – 300 U 150 – 300 U 150 - 300 U

Aunque la localización real de los sitios de inyección se puede determinar por palpación, se recomienda el uso de una técnica guía para la inyección, por ejemplo, la electromiografía, la estimulación eléctrica o el ultrasonido

La mejoría clínica se puede esperar una semana después de la inyección y puede durar hasta 20 semanas. Las inyecciones pueden repetirse cada 12-16 semanas o según sea necesario para mantener la respuesta, pero no más frecuentemente que cada 12 semanas. El grado y el patrón de la espasticidad muscular en el momento de re-inyección pueden requerir modificación en la dosis de toxina botulínica tipo A y los músculos a inyectar.

Niños: No se han demostrado ni la seguridad ni la efectividad del producto, en el tratamiento de la espasticidad focal que afecta las extremidades superiores en niños.

Pacientes mayores (≥ 65 años): La experiencia clínica no ha identificado diferencias en la respuesta entre los pacientes mayores y los adultos más jóvenes. En general, los pacientes mayores se deben observar para evaluar su tolerabilidad a Dysport, debido a la mayor frecuencia de enfermedades concomitantes y de otras terapias con medicamentos.

Forma de administración:

Cuando se trata la espasticidad focal sintomática de las extremidades superiores en adultos, Dysport se reconstituye con inyección de cloruro de sodio B.P, (0.9 % p/v), para lograr una solución que contenga 100 unidades / ml, o 200 unidades / ml, o 500 unidades / ml de Toxina Botulínica Tipo A, la Toxina Botulínica Tipo A debe ser administrada por inyección intramuscular en los músculos como se describe anteriormente.

Deformidad dinámica del pie equino debido a espasticidad focal:

Posología

La dosis inicial recomendada es de 20 unidades/kg de peso corporal administrada en una dosis dividida en ambos músculos de las pantorrillas. Si solamente está afectada una de las pantorrillas, debe utilizarse una dosis de 10 unidades/kg de peso corporal.

Las dosis iniciales deberán disminuirse si la evidencia sugiere que esta dosis puede provocar debilidad excesiva de los músculos objetivo, como es el caso de pacientes cuyos músculos objetivo son pequeños o pacientes que requieren inyecciones concomitantes en otros grupos musculares.

Tras evaluar la respuesta a la dosis inicial, el tratamiento subsiguiente puede valorarse en la escala de 10 unidades/kg y 30 unidades/kg dividido entre ambas piernas. La dosis máxima administrada no debe exceder de 30 unidades/kg o 1000 unidades, si este valor es menor.

La administración debe dirigirse principalmente al músculo gastrocnemio, aunque también deben considerarse las inyecciones en los músculos sóleo y tibial posterior.

El uso de electromiografía (EMG) no es una práctica clínica habitual, pero puede facilitar la identificación de los músculos más activos.

La mejoría clínica puede esperarse en el transcurso de dos semanas posteriores a la inyección. Las inyecciones pueden repetirse aproximadamente cada 16 semanas o con la frecuencia necesaria para mantener la respuesta, pero no con una frecuencia menor a 12 semanas.

Forma de administración

Cuando se trata la espasticidad asociada con parálisis cerebral pediátrica, reconstituir un vial de Dysport 300 U con de cloruro de sodio inyectable B.P. (0.9% p/v) para obtener una solución con una concentración equivalente a 500 unidades por mL de Dysport.

Dysport se administra mediante inyección intramuscular en los músculos de la pantorrilla durante el tratamiento de espasticidad.

Tortícolis espasmódica:

Posología

Las dosis recomendadas para la tortícolis se aplican a los adultos de todas las edades, siempre y cuando se trate de personas de peso normal, sin evidencia de reducción de la masa muscular del cuello. Una dosis reducida puede ser apropiada en pacientes notablemente bajos de peso o en pacientes mayores cuya masa muscular puede estar reducida.

La dosis inicial recomendada para el tratamiento de tortícolis espasmódica es de 500 unidades por paciente, administrada como una dosis dividida en los dos o tres músculos más activos del cuello.

- En el caso del tortícolis rotativa, distribuir las 500 unidades administrando 350 unidades en el músculo esplenio capitis, ipsilateral a la dirección de la rotación mentón/cabeza, y 150 unidades en el músculo esternocleidomastoideo, contralateral a la rotación.
- Para laterocolis, distribuir las 500 unidades por administración de 350 unidades en el músculo esplenio capitis ipsilateral y 150 unidades en el músculo esternocleidomastoideo ipsilateral. En los casos asociados con elevación del hombro, el músculo trapecio ipsilateral o el elevador de la escapula, pueden también requerir tratamiento de acuerdo a la hipertrofia visible del músculo o a la lectura electromiográfica (EMG). Cuando sea necesario inyectar tres músculos, distribuir las 500 unidades de la siguiente manera: 300 unidades en el esplenio capitis, 100 unidades en el esternocleidomastoideo y 100 unidades en el tercer músculo.
- Para retrocolis, distribuir las 500 unidades administrando 250 unidades en cada uno de los músculos esplenio capitis. Las inyecciones bilaterales en los esplenios pueden incrementar el riesgo de debilidad muscular en el cuello.
- Todas las otras formas de tortícolis dependen en gran medida del conocimiento del especialista y de la EMG para identificar y tratar los músculos más activos. La EMG debe emplearse para el diagnóstico de todas las formas complejas de tortícolis, para una reevaluación después de inyecciones infructuosas en casos no complejos, y para guiar inyecciones en

músculos profundos o en el caso de pacientes con sobrepeso cuyos músculos del cuello son difícilmente palpables.

En administraciones posteriores las dosis se pueden ajustar de acuerdo a la respuesta clínica y a los efectos secundarios observados. Se recomiendan intervalos de dosis de entre 250 y 1000 unidades; sin embargo, las dosis más altas pueden estar acompañadas por un incremento en los efectos secundarios, particularmente disfagia. La máxima dosis administrada no debe exceder 1000 unidades.

El alivio de los síntomas de tortícolis debe esperarse dentro de la primera semana después de la inyección.

Las inyecciones pueden repetirse aproximadamente cada 16 semanas o según se requiera para mantener la respuesta, pero no con una frecuencia menor a 12 semanas.

Niños: No se ha demostrado la seguridad ni la eficacia de Dysport en el tratamiento de tortícolis espasmódica en niños.

Forma de administración

En el tratamiento de tortícolis espasmódica, reconstituir un vial de Dysport 300 U de cloruro de sodio inyectable B.P. (0.9%) para obtener una solución con una concentración equivalente a 500 unidades por mL de Dysport.

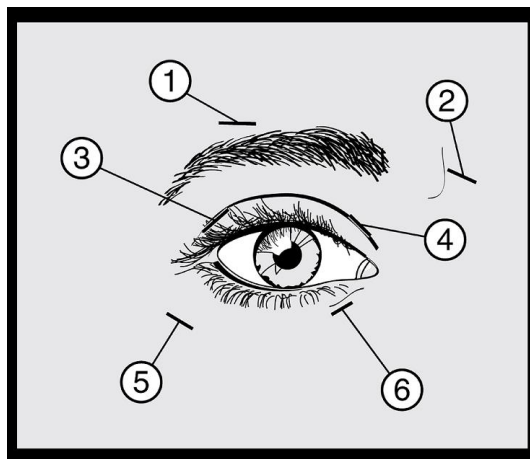
Dysport se administra mediante inyección intramuscular para el tratamiento de tortícolis espasmódica, como se indicó anteriormente.

Blefaroespasma y espasmo hemifacial:

Posología

En un ensayo clínico sobre el uso de Dysport para el tratamiento del blefaroespasmio esencial benigno, una dosis de 40 unidades por ojo fue significativamente eficaz. Dosis de 80 unidades y 120 unidades por ojo resultaron en una mayor duración del efecto. Sin embargo, la incidencia de eventos adversos locales, específicamente ptosis, fue relacionada con la dosis. En el tratamiento del blefaroespasmio y el espasmo hemifacial, la dosis máxima utilizada no debe exceder una dosis total de 120 unidades por ojo.

Se debe hacer una inyección de 10 unidades (0,05 ml) medialmente y 10 unidades (0,05 ml) lateralmente en la unión entre las partes preseptal y orbital de los músculos orbicular superior (3 y 4) y orbicular inferior (5 y 6) de cada ojo. Con el fin de reducir el riesgo de ptosis, se deben evitar las inyecciones cerca del elevador del párpado superior.



Para las inyecciones en el párpado superior, la aguja debe dirigirse lejos de su centro para evitar el músculo elevador. Se adjunta un esquema para facilitar la ejecución de dichas inyecciones. El alivio de síntomas puede esperarse al cabo de dos a cuatro días con un efecto máximo al cabo de dos semanas.

Las inyecciones deben repetirse aproximadamente cada doce semanas o según se requiera para prevenir la recurrencia de los síntomas, pero no con una frecuencia menor a 12 semanas.

En las administraciones posteriores, si la respuesta del tratamiento inicial se considera insuficiente, puede ser necesario aumentar la dosis por ojo a 60 unidades: 10 unidades (0.05 mL) medialmente y 20 unidades (0.1 mL) lateralmente, 80 unidades: 20 unidades (0.1 mL) medialmente y 20 unidades (0.1 mL) lateralmente o hasta 120 unidades: 20 unidades (0.1 mL) medialmente y 40 unidades (0.2 mL) lateralmente por encima y por debajo de cada ojo en la forma descrita anteriormente. Sitios adicionales en el músculo frontal, por encima de las cejas (1 y 2) también se pueden inyectar si los espasmos interfieren con la visión.

En los casos de blefaroespasma unilateral, las inyecciones deben limitarse al ojo afectado. Los pacientes con espasmo hemifacial deben ser tratados de la misma manera que para blefaroespasma unilateral. Las dosis recomendadas son aplicables a adultos de todas las edades, incluyendo ancianos.

Niños: No se ha demostrado la seguridad ni la eficacia de Dysport en el tratamiento de blefaroespasma y espasmo hemifacial en niños.

Forma de administración

Durante el tratamiento de blefaroespasma y espasmo hemifacial, reconstituir el vial de Dysport 300 U con 1.5 mL de cloruro de sodio inyectable BP (0.9%) para obtener una solución conteniendo 200 unidades por mL de Dysport.

Dysport se administra mediante una inyección subcutánea medial y lateralmente en la unión de las partes preseptal y orbital de los músculos orbicular superior e inferior de cada ojo.

Hiperhidrosis Axilar

La dosis máxima administrada no debe exceder 200 unidades por axila.

Posología

La dosis inicial recomendada es de 100 unidades por axila. Si no se alcanza el efecto deseado, es posible administrar hasta 200 unidades por axila para inyecciones subsiguientes. Debe determinarse previamente el área a inyectar utilizando la prueba de Yodo-almidón. Ambas axilas deben ser lavadas y desinfectadas. A continuación se administran inyecciones intradérmicas en diez sitios de 10 unidades cada una, 100 unidades por axila en total. El efecto máximo puede observarse dos semanas después de la inyección. En la mayoría de los casos, la dosis recomendada proporcionará la supresión adecuada de la secreción de sudor durante aproximadamente 48 semanas. El tiempo adecuado para una próxima aplicación se determina de manera individual, cuando la secreción de sudor del paciente ha vuelto a su nivel normal, pero con una frecuencia no menor a 12 semanas. Existe evidencia de un efecto acumulativo de dosis repetidas, de manera que el tiempo de cada tratamiento para un paciente dado debe determinarse de forma individual.

Niños: No se ha demostrado la seguridad ni la eficacia de Dysport en el tratamiento de hiperhidrosis axilar en niños.

Forma de administración

Dysport se reconstituye con 1.5 mL de solución de cloruro de sodio inyectable (0.9%) para obtener una solución conteniendo 200 unidades por mL de Dysport.

Dysport se administra mediante una inyección intradérmica en diez sitios durante el tratamiento de hiperhidrosis axilar.

Hiperhidrosis palmar:

Posología

Adultos y ancianos: Para hiperhidrosis palmar, la dosis total utilizada es de 120 unidades por palma, distribuida en 6 a 25 puntos de inyección subcutánea distintos, 10 unidades por punto.

Forma de administración

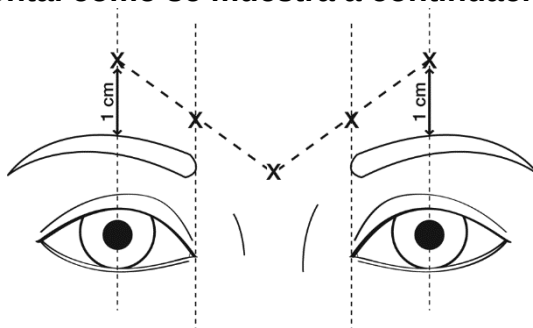
Durante el tratamiento de hiperhidrosis palmar, el producto debe administrarse por medio de una inyección subdérmica, usualmente con una aguja de calibre 26, en las áreas hiperidroticas previamente determinadas. Algunos estudios no utilizan anestésicos, otros utilizan la congelación local de la palma o bloqueos de los nervios medial y ulnar para minimizar el dolor.

Líneas glabellares moderadas a severas: Posología y Forma de administración

Retirar cualquier maquillaje y desinfectar la piel con un antiséptico local.

Las inyecciones intramusculares deben ser llevadas a cabo en ángulo recto a la piel usando una aguja estéril de calibre 29 – 30.

La dosis recomendada es 50 unidades (0.25 mL de solución reconstituida) de Dysport a ser dividida en 5 sitios de inyección, 10 unidades (0.05 mL de solución reconstituida) se han de administrar intramuscularmente en cada uno de los 5 sitios: 2 inyecciones en cada músculo corrugador y una en el músculo procerus cerca al ángulo nasofrontal como se muestra a continuación:



Los puntos de referencia anatómicos pueden ser más fácilmente identificados si se observa y palpa el ceño fruncido al máximo. Antes inyectar, colocar firmemente el dedo pulgar o el índice debajo del borde orbital con el fin de evitar extravasación en este lugar. La aguja debe estar apuntando hacia arriba y hacia adentro durante la inyección. Con el objeto de reducir el riesgo de ptosis, evitar las inyecciones cerca al músculo elevador del párpado superior, particularmente en pacientes con gran complejo ceja-depresor (depresor superciliar). Las inyecciones en el músculo corrugador deben ser hechas en la parte central del mismo, por lo menos 1 cm por encima del borde orbital.

El intervalo de tratamiento depende de la respuesta individual del paciente después de evaluación. En estudios clínicos, un efecto óptimo fue demostrado por hasta 4

meses después de la inyección. Algunos pacientes mantuvieron la respuesta a los 5 meses. El intervalo de tratamiento no debe ser más frecuente a cada tres meses.

En caso de que el tratamiento falle o el efecto disminuya tras repetidas inyecciones, métodos alternativos de tratamiento deben ser empleados. En caso de que el tratamiento falle después de la primera sesión de tratamiento, las siguientes estrategias pueden ser consideradas:

- Análisis de las causas de la falla, por ejemplo. músculo inyectado incorrecto, técnica de inyección, y formación de anticuerpos neutralizantes de la toxina.
- Reevaluación de la relevancia del tratamiento con Dysport.

Niños: La seguridad y eficacia de Dysport en el tratamiento de líneas glabellares en individuos menores de 18 años, no ha sido demostrada.

Forma de administración

Dysport se reconstituye con solución de cloruro de sodio inyectable (0.9%) para obtener una solución conteniendo 200 unidades por mL de Dysport.

Dysport se administra mediante inyección intramuscular para el tratamiento de líneas glabellares moderadas a severas, como se indicó anteriormente.

Nuevas indicaciones:

Indicaciones Terapéuticas: (para uso bajo prescripción médica)

Dysport está indicado para la espasticidad focal, incluyendo el tratamiento de:

- Deformidad dinámica del pie equino, debida a la espasticidad en pacientes pediátricos con parálisis cerebral, de dos años de edad o mayores, que no estén en cama.
- Tratamiento sintomático de espasticidad focal de extremidades superiores en adultos

Dysport también está indicado para los siguientes tratamientos:

- Tortícolis espasmódica en los adultos.
- Blefaroespasma en adultos.
- Espasmo hemifacial en adultos.
- Tratamiento de líneas glabellares moderadas a severas.
- Hiperhidrosis axilar en adultos
- Hiperhidrosis palmar en adultos

Nuevas precauciones y advertencias:

Se han reportado efectos adversos como resultado de la distribución de la toxina en sitios alejados del sitio de administración, los cuales, en algunos casos están asociados con disfagia, neumonía y/o debilidad importante, muy rara vez, con la muerte. Los pacientes tratados con dosis terapéuticas pueden presentar debilidad muscular excesiva. El riesgo de ocurrencia de dichas reacciones adversas se puede reducir utilizando la dosis mínima efectiva y no excediendo la dosis recomendada.

Dysport solamente debe ser usado con precaución y bajo estricta supervisión médica cercana en pacientes con evidencia clínica o sub-clínica de una marcada transmisión neuromuscular deficiente (por ejemplo, miastenia gravis). Estos pacientes pueden presentar un aumento en la sensibilidad a agentes como Dysport, lo cual puede provocar una debilidad muscular excesiva con las dosis terapéuticas. Los pacientes con trastornos neurológicos subyacentes están en mayor riesgo de este efecto secundario.

Raramente se han reportado casos de muerte luego del tratamiento con toxina botulínica tipo A o B; en ocasiones relacionados con disfagia, neumopatía (incluyendo pero no limitado a disnea, fallo respiratorio, paro respiratorio) y/o en pacientes con astenia importante. Pacientes con trastornos que causan defectos en la transmisión neuromuscular, dificultad para deglutir o respirar tienen un mayor riesgo de experimentar estos efectos. En estos pacientes, el tratamiento debe ser administrado bajo el control de un especialista y sólo si el beneficio del tratamiento supera el riesgo.

Dysport debe administrarse con precaución a pacientes con problemas pre-existentes para deglutir o respirar, puesto que pueden empeorar después de la distribución del efecto de la toxina en los músculos relevantes. Se ha presentado aspiración en raras ocasiones y representa un riesgo durante el tratamiento de pacientes con afección respiratoria crónica.

No se debe exceder la posología y frecuencia recomendada para la administración de Dysport.

Los pacientes y sus familiares deben ser advertidos sobre la necesidad de tratamiento médico inmediato en caso de dificultades para deglutir, hablar o respirar.

Para el tratamiento de la espasticidad asociada con parálisis cerebral en niños, Dysport sólo se debe utilizar en niños de 2 años de edad o mayores.

Dysport no debe utilizarse para tratar la espasticidad en pacientes que han desarrollado una contractura fija.

Al igual que con cualquier inyección intramuscular, Dysport sólo debe utilizarse cuando sea estrictamente necesario en pacientes con tiempos de sangrado prolongado, infección o inflamación en el sitio de la inyección.

Dysport sólo debe usarse para tratar un único paciente, durante una única sesión. Las precauciones específicas deben ser tenidas en cuenta durante la preparación y administración del producto y para la inactivación y eliminación de cualquier resto de solución reconstituida.

Se ha observado raramente la formación de anticuerpos a la toxina botulínica en pacientes que reciben Dysport. Clínicamente, los anticuerpos neutralizantes han sido detectados mediante deterioro sustancial en la respuesta a la terapia y/o la necesidad de uso constante de dosis mayores.

Cuando se tratan líneas glabellares, es esencial estudiar la anatomía facial del paciente antes de la administración. La asimetría facial, ptosis, dermatocalcia excesiva, cicatrices y cualquier alteración a esta anatomía, como resultado de intervenciones quirúrgicas previas, deben ser tenidas en consideración. Se debe tener precaución cuando el músculo objetivo muestra excesiva debilidad o atrofia.

Se debe tener especial consideración antes de la inyección de pacientes quienes hayan experimentado una reacción alérgica previa a productos que contienen toxina botulínica tipo A. El mayor riesgo de una reacción alérgica debe considerarse en relación al beneficio del tratamiento.

3.3.3 TIVICAY 50mg

Expediente : 20071938
Radicado : 2016158610
Fecha : 08/11/2016
Interesado : Glaxosmithkline Colombia S.A

Composición: Cada tableta contiene 50mg de Dolutegravir

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Tratamiento de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH)-1 en combinación con otros agentes antirretrovirales en mayores de 18 años de edad.

Contraindicaciones: Tivicay® está contraindicado en combinación con dofetilide.

Tivicay® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a dolutegravir o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Reacciones de hipersensibilidad:

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad con inhibidores de integrasas, incluyendo tivicay®, las cuales se caracterizaron por erupción, hallazgos constitucionales, y algunas veces, disfunción orgánica, incluyendo lesión hepática. Suspenda tivicay® y otros agentes sospechosos de inmediato si desarrolla signos o síntomas de reacciones de hipersensibilidad (incluyendo, sin limitarse a, erupción severa o erupción acompañada de fiebre, malestar general, fatiga, dolor muscular o articular, ampollas, lesiones orales, conjuntivitis, edema facial, hepatitis, eosinofilia, angioedema).

Debe monitorearse el estado clínico, incluyendo las aminotransferasas hepáticas, así como iniciar el tratamiento adecuado.

El retraso para suspender el tratamiento con tivicay® u otros agentes sospechosos después del inicio de la hipersensibilidad puede ocasionar una reacción que pone en riesgo la vida.

Síndrome de reconstitución inmune:

Pacientes infectados con HIV con deficiencia inmune severa, al iniciar el tratamiento antirretroviral (ART), pueden presentar una reacción inflamatoria a infecciones asintomáticas u oportunistas residuales, y causar condiciones clínicas serias, o agravamiento de los síntomas. Típicamente, dichas reacciones se han observado en las primeras semanas o meses de iniciado el art. Los ejemplos relevantes son retinitis por citomegalovirus, infecciones por micobacterias generalizadas y/o focales y neumonía por pneumocystis jiroveci (p. Carinii).

Cualquier síntoma inflamatorio debe ser evaluado sin demora y debe iniciarse tratamiento cuando sea necesario. También se ha reportado que ocurren trastornos autoinmunes como la enfermedad de graves, polimiositis y síndrome de guillain-barre. Sin embargo, en el escenario del síndrome de reconstitución inmune, el tiempo de inicio es más variable y puede ocurrir muchos meses después de iniciado el tratamiento; algunas veces, con una presentación atípica.

Al momento de iniciar el tratamiento con tivicay®, se observaron aumentos de las pruebas de función hepática consistentes con el síndrome de reconstitución inmune en algunos pacientes co-infectados con hepatitis b y/o c. Se recomienda el monitoreo de las pruebas de función hepática en estos pacientes. Debe tenerse especial cuidado al iniciar o mantener un tratamiento eficaz contra la hepatitis b (relacionado con los lineamientos del

tratamiento) cuando se inicia un tratamiento basado en dolutegravir en pacientes co-infectados por hepatitis B.

Infecciones oportunistas:

Los pacientes que reciben Tivicay® o cualquier otro tratamiento antirretroviral, aún pueden desarrollar infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección por HIV. Por lo tanto, deben mantenerse bajo observación clínica estrecha a cargo de médicos con experiencia en el tratamiento de estas enfermedades asociadas con HIV.

Transmisión de la infección:

Debe advertirse a los pacientes que no se ha comprobado que los tratamientos antirretrovirales actuales, incluyendo Tivicay®, eviten el riesgo de la transmisión del HIV a otros a través de contacto sexual o contaminación de la sangre. El paciente debe continuar manteniendo precauciones.

Interacción farmacológica:

Debe tenerse precaución al coadministrar medicamentos (tanto con o sin receta) que puedan modificar la exposición de Tivicay®, o medicamentos que puedan sufrir un cambio en su exposición por efecto de Tivicay®.

No se recomienda la coadministración de tivicay® con etravirina (etv) a menos que el paciente también esté recibiendo atazanavir + ritonavir (atv+rtv), lopinavir + ritonavir (lpv+rtv) o darunavir + ritonavir (drv+rtv) concomitantes.

La dosis recomendada de tivicay® es de 50 mg, dos veces al día cuando se coadministra con efavirenz, nevirapine, tipranavir/ritonavir, o rifampicina.

Tivicay® no debe coadministrarse con antiácidos que contienen cationes polivalentes. Se recomienda que se administre tivicay® 2 horas antes o 6 horas después de estos agentes.

Las concentraciones de metformina pueden aumentar con la administración de tivicay®. Los sujetos deben ser monitoreados durante el tratamiento y puede ser necesario ajustar la dosis de metformina.

Fertilidad:

No existen datos acerca de los efectos de tivicay® sobre la fertilidad en hombres y mujeres. Los estudios en animales no indican efectos de dolutegravir sobre la fertilidad en machos y hembras.

Embarazo:

No existen estudios adecuados y bien controlados de tivicay® en mujeres embarazadas. Se desconoce el efecto de tivicay® sobre el embarazo en humanos.

En estudios de toxicidad reproductiva en animales, se demostró que dolutegravir cruza la placenta. Tivicay® debe utilizarse durante el embarazo solo si el beneficio esperado justifica el potencial riesgo para el feto.

Lactancia:

Los expertos en salud recomiendan que siempre que sea posible, las mujeres infectadas con HIV no lacten a sus hijos, para evitar la transmisión del hiv. En las ocasiones en que la alimentación con fórmula no sea posible, deben seguirse las guías locales oficiales de lactancia y tratamiento al considerar el amamantamiento durante la terapia antirretroviral. Se espera que dolutegravir se secrete en la leche humana en base a los datos en animales, aunque esto no ha sido confirmado en humanos.

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 indicaciones.
- Adición de reacciones adversas.
- Inserto versión GDS08/IPI08 de fecha 08 de Julio de 2016
- Información para prescribir versión GDS08/IPI08 de fecha 08 de Julio de 2016

Nueva dosificación y grupo etario:

Posología

El tratamiento con Tivicay debe ser iniciado por un médico con experiencia en el manejo de la infección por HIV.

Tivicay puede tomarse con o sin alimentos.

Método de administración

Adultos

Pacientes infectados con HIV-1 sin resistencia a la clase integrasa

La dosis recomendada de Tivicay es de 50 mg una vez al día.

Pacientes infectados con HIV-1 con resistencia a la clase integrasa (documentada o sospechada clínicamente) La dosis recomendada de Tivicay es de 50 mg dos veces al día. La decisión para usar Tivicay en tales pacientes debe basarse en el patrón de resistencia a la integrasa.

Adolescentes

En pacientes que no han sido tratados previamente con un inhibidor de integrasas, (12 a menos de 18 años de edad y con peso mayor o igual a 40 kg), la dosis recomendada de Tivicay es de 50 mg una vez al día.

No existen suficientes datos para recomendar una dosis de Tivicay en adolescentes resistentes a inhibidores de integrasas menores de 18 años de edad.

Niños

No existen suficientes datos para recomendar dosificación de Tivicay en niños menores de 12 años de edad.

Ancianos

Existen datos disponibles limitados sobre el uso de Tivicay en pacientes de 65 años y mayores. Sin embargo, no existe evidencia de que los pacientes ancianos requieran una dosis distinta en comparación con los pacientes adultos más jóvenes.

Insuficiencia renal

No se requiere ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o severa (depuración de creatinina (CrCl) <30 mL /min, que no estén en diálisis). No existen datos disponibles sobre sujetos sometidos a hemodiálisis, aunque no se esperan diferencias en la farmacocinética en esta población.

Insuficiencia hepática

No se requiere ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child-Pugh grado A o B). No existen datos disponibles en pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh grado C)

Nueva indicación:

Tratamiento de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (HIV)-1 en combinación con otros agentes antirretrovirales en adultos y niños mayores de 12 años de edad.

Nueva adición de reacciones adversas:

Reacciones adversas post comercialización

Trastornos Musculo esqueléticos y del tejido conectivo	Poco común	Artralgia
	Poco común	Mialgia

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

- **Modificación de dosificación y grupo etario.**
- **Modificación de indicaciones.**
- **Adición de reacciones adversas.**
- **Inserto versión GDS08/IPI08 de fecha 08 de Julio de 2016**
- **Información para prescribir versión GDS08/IPI08 de fecha 08 de Julio de 2016**

Nueva dosificación y grupo etario:

Posología

El tratamiento con Tivicay debe ser iniciado por un médico con experiencia en el manejo de la infección por HIV.

Tivicay puede tomarse con o sin alimentos.

Método de administración

Adultos

Pacientes infectados con HIV-1 sin resistencia a la clase integrasa

La dosis recomendada de Tivicay es de 50 mg una vez al día.

Pacientes infectados con HIV-1 con resistencia a la clase integrasa (documentada o sospechada clínicamente) La dosis recomendada de Tivicay es de 50 mg dos veces al día. La decisión para usar Tivicay en tales pacientes debe basarse en el patrón de resistencia a la integrasa.

Adolescentes

En pacientes que no han sido tratados previamente con un inhibidor de integrasas, (12 a menos de 18 años de edad y con peso mayor o igual a 40 kg), la dosis recomendada de Tivicay es de 50 mg una vez al día.

No existen suficientes datos para recomendar una dosis de Tivicay en adolescentes resistentes a inhibidores de integrasas menores de 18 años de edad.

Niños

No existen suficientes datos para recomendar dosificación de Tivicay en niños menores de 12 años de edad.

Ancianos

Existen datos disponibles limitados sobre el uso de Tivicay en pacientes de 65 años y mayores. Sin embargo, no existe evidencia de que los pacientes ancianos

requieran una dosis distinta en comparación con los pacientes adultos más jóvenes.

Insuficiencia renal

No se requiere ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o severa (depuración de creatinina (CrCl) <30 mL /min, que no estén en diálisis). No existen datos disponibles sobre sujetos sometidos a hemodiálisis, aunque no se esperan diferencias en la farmacocinética en esta población.

Insuficiencia hepática

No se requiere ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child-Pugh grado A o B). No existen datos disponibles en pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh grado C)

Nueva indicación:

Tratamiento de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (HIV)-1 en combinación con otros agentes antirretrovirales en adultos y niños mayores de 12 años de edad.

Nueva adición de reacciones adversas:

Reacciones adversas post comercialización

Trastornos Musculo esqueléticos y del tejido conectivo	Poco común	Artralgia
	Poco común	Mialgia

3.3.4 REMSIMA® 100 mg

Expediente : 20068285
 Radicado : 2016148030
 Fecha : 20/10/2016
 Interesado : RB Pharmaceuticals S.A.S.

Composición: Cada vial contiene 100mg de Infliximab

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

- Artritis reumatoide:

Remsima®, en combinación con metotrexato, está indicada para la reducción de los signos y síntomas en tanto como la mejora en la función física en:

- pacientes adultos con la enfermedad activa cuando la respuesta a las drogas antirreumáticas que modifican la enfermedad (DMARDS), incluyendo metotrexato, han sido inadecuadas.

En esta población de pacientes, ha sido demostrada una reducción de la tasa de progresión del daño de la articulación, como es medida mediante rayos- x.

Enfermedad de crohn en adultos:

Remsima® está indicada para:

- en el tratamiento de enfermedad de crohn activa de moderada a severa, en pacientes adultos que no han respondido a pesar de un curso de terapia completo y adecuado con un corticosteroides y/o un inmunosupresor; o que son intolerantes a o tienen contraindicaciones médicas para tales terapias.

- Tratamiento de la enfermedad de crohn activa fistulizante, en pacientes adultos que no han respondido a pesar de curso de terapia completo y adecuado con tratamiento convencional (incluyendo antibióticos, drenaje y terapia inmunosupresiva).

Enfermedad de crohn pediátrica

Remsima® está indicada para la enfermedad de crohn activa severa, en pacientes pediátricos con edades entre 6 y 17 años, los cuales no han respondido a la terapia convencional que incluye un corticosteroides, un inmunomodulador y una terapia de nutrición primaria; o quienes son intolerantes a o tienen contraindicaciones para tales terapias. El infliximab ha sido estudiado solo en combinación con la terapia inmunosupresiva convencional.

Colitis ulcerativa

Remsima® está indicada para el tratamiento de la 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 son intolerantes a o tienen contraindicaciones médicas para tales terapias.

Espondilitis anquilosante

Remsima® está indicada para la espondilitis anquilosante activa severa, en pacientes adultos que han respondido inadecuadamente a la terapia convencional.

Artritis psoriásica

Remsima® está indicada para el tratamiento de la artritis psoriásica progresiva y activa en pacientes adultos cuando la respuesta a terapia dmard previa ha sido inadecuada.

Remsima® debe ser administrada

- En combinación con metotrexato
- O sola en pacientes que muestran intolerancia a metotrexato o en quienes está contraindicado el metotrexato.

Infliximab ha demostrado la mejora en la función física en pacientes con artritis psoriásica, y reducir la tasa de progresión del daño de la articulación periférica como es medido mediante rayos-x en pacientes con subtipos simétricos poliarticulares de la enfermedad. Psoriasis remsima® está indicada para el tratamiento de la psoriasis de placa severa en pacientes adultos que no responden a, o que tienen una contraindicación a, o son intolerantes a otra terapia sistémica incluyendo ciclosporina, metotrexato o puva.

Contraindicaciones: Pacientes con tuberculosis u otras infecciones severas tales como sepsis, abscesos, e infecciones oportunistas.

Pacientes con insuficiencia cardíaca de moderada a severa (nyha clase III/IV).

Precauciones y advertencias:

Precauciones: reacciones de la infusión e hipersensibilidad.

Infliximab ha sido asociado con reacciones agudas relacionadas con la infusión, incluyendo shock anafiláctico, y reacciones de hipersensibilidad retardadas.

Reacciones de la infusión agudas incluyendo reacciones anafilácticas pueden desarrollarse durante (dentro de segundos) o dentro de algunas horas después de la infusión. En las reacciones de la infusión agudas, la infusión puede ser interrumpida inmediatamente. El equipo de emergencia, tal como adrenalina, antihistamínicos, corticosteroides y una vía aérea artificial debe estar disponible. Los pacientes pueden ser pre tratados con un antihistamínico, hidrocortisona y/o paracetamol para prevenir los efectos leves y transitorios.

Los anticuerpos para infliximab pueden desarrollarse y pueden estar asociados con un aumento de la frecuencia de las reacciones de la infusión. Una baja proporción de las reacciones de la infusión fueron reacciones alérgicas serias. También se ha observado una asociación entre el desarrollo de los anticuerpos para infliximab y la duración reducida de la respuesta. La administración concomitante de inmunomoduladores ha sido asociada con una incidencia menor de anticuerpos para infliximab y una disminución de la frecuencia de las reacciones de la infusión. El efecto de la terapia de inmunomoduladores concomitante fue más profundo en pacientes tratados episódicamente que en pacientes administrados con terapia de mantenimiento. Los pacientes que interrumpieron los inmunosupresores previo o durante el tratamiento de infliximab se encuentran en un riesgo mayor de desarrollar estos anticuerpos. Los anticuerpos para infliximab no siempre pueden ser detectados en las muestras de suero. Si ocurren reacciones serias, debe darse tratamiento sintomático y no deberán administrarse más infusiones de remsima®.

En análisis clínicos, han sido informadas reacciones retardadas de hipersensibilidad. Los datos disponibles sugieren un riesgo aumentado para la hipersensibilidad retardada con el aumento del intervalo libre de remsima®. A los pacientes se les debe recomendar buscar consejo médico inmediato si experimentan algún evento adverso retardado. Si los pacientes son re-tratados después de un periodo prolongado, deberán ser monitoreados de cerca para signos y síntomas de hipersensibilidad retardada.

Infecciones

Los pacientes deben ser monitoreados de cerca para infecciones incluyendo tuberculosis antes, durante y después del tratamiento con infliximab. Debido a que la eliminación de infliximab puede tomar hasta seis meses, el monitoreo debe continuarse a lo largo de este periodo. No se deberá dar tratamiento adicional con remsima® si un paciente desarrolla una infección seria o sepsis.

Debe tenerse cuidado al considerar el uso de remsima® en pacientes con infección crónica o una historia de infecciones recurrentes, incluyendo terapia inmunosupresora concomitante. Los pacientes deben ser advertidos de y evitar la exposición a factores de riesgo potenciales de infección según corresponda.

El factor de necrosis tumoral alfa (tnfa) media la inflamación y modula la respuesta inmune celular. Los datos experimentales demuestran que tnfa es esencial para el aclaramiento de las infecciones intracelulares. La experiencia clínica demuestra que la defensa del huésped contra la infección está comprometida en algunos pacientes tratados con infliximab. Cabe destacar que la supresión de tnfa puede enmascarar los síntomas de infección tal como la fiebre. El temprano reconocimiento de las presentaciones clínicas atípicas e infecciones serias y de las presentaciones clínicas típicas de las infecciones inusuales y raras es crítico a fin de minimizar los retardos en el diagnóstico y tratamiento.

Los pacientes que toman bloqueadores-tnf son más susceptibles a infecciones serias.

La tuberculosis, infecciones bacterianas, incluyendo sepsis y neumonía, viral, y otras infecciones oportunistas han sido observadas en pacientes tratados con infliximab. Algunas de estas infecciones han sido fatales; las infecciones oportunistas más frecuentemente informadas con una tasa de mortalidad de >5% incluye neumocistosis, candidiasis, listeriosis y aspergilosis.

Los pacientes que desarrollan una nueva infección mientras están en tratamiento con remsima®, deben ser monitoreados de cerca y someterlos a una evaluación de diagnóstico completa. La administración de remsima® debe ser interrumpida si un paciente desarrolla una nueva infección seria o sepsis, y deberá ser iniciada una terapia antimicrobiana o anti fúngica apropiada hasta que la infección sea controlada.

Tuberculosis

Ha habido informes de tuberculosis activa en pacientes que reciben infliximab. Cabe destacar que en la mayoría de estos informes la tuberculosis fue extra pulmonar, presentándose como una enfermedad local o diseminada.

Antes de iniciar el tratamiento con remsima®, todos los pacientes deben ser evaluados para ambas tuberculosis activa e inactiva ("latente?"). Esta evaluación debe incluir una historia médica detallada con la historia personal de tuberculosis o posibles previos contactos con tuberculosis y terapia inmunosupresora previa y/o actual. Pruebas de detección, es decir, prueba cutánea de tuberculina y rayos x de pecho deberán realizarse en todos los pacientes (pueden aplicarse recomendaciones locales). Es recomendable que la conducción de estas evaluaciones debe ser registrada en la tarjeta de alerta de los pacientes. Se debe recordar a los prescriptores del riesgo de resultados de prueba cutánea de tuberculina falso negativo, especialmente en pacientes que están severamente enfermos o inmunocromprometidos. Si es diagnosticada la tuberculosis activa, la terapia de remsima® no debe ser iniciada.

Si se sospecha de tuberculosis latente, deberá consultarse a un médico con experiencia en el tratamiento de tuberculosis. En todas las situaciones descritas anteriormente, el balance riesgo/beneficio de la terapia de remsima® debe ser cuidadosamente considerada.

Si una tuberculosis inactiva ("latente?") Es diagnosticada, el tratamiento para tuberculosis latente debe iniciarse con terapia anti-tuberculosis antes del inicio de remsima®, y de acuerdo con las recomendaciones locales.

En pacientes que tienen varios o significativos factores de riesgo para tuberculosis y tienen una evaluación negativa para tuberculosis latente, la terapia anti-tuberculosis deberá ser considerada antes de la iniciación de infliximab.

el uso de la terapia anti-tuberculosis también debe ser considerada antes de la iniciación de remsima® en tuberculosis latente o activa en los cuales un curso adecuado del tratamiento no puede ser confirmado.

Todos los pacientes deben ser informados de consultar cuidados médicos si los signos y síntomas que sugieren tuberculosis (es decir, tos persistente, debilidad/ pérdida de peso, fiebre baja) aparecen durante o después del tratamiento de remsima®.

Infecciones fúngicas invasivas

En pacientes tratados con remsima®, una infección fúngica invasiva tal como aspergilosis, candidiasis, neumocistosis, histoplasmosis, coccidioidomicosis o blastomicosis debe ser sospechada si ellos desarrollan una enfermedad sistémica seria, y un medico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de infecciones fúngicas

invasivas deberá ser consultado en una etapa temprana cuando se investiga estos pacientes.

Las infecciones fúngicas invasivas pueden presentarse como difundida en lugar de enfermedad localizada, y la prueba de antígeno y anticuerpo puede ser negativa para algunos pacientes con infección activa. Una terapia empírica antifúngica debe ser considerada mientras el trabajo de diagnóstico está siendo realizado tomando en cuenta ambos el riesgo para infección fúngica severa y el riesgo de terapia anti-fúngica.

Para los pacientes que han residido o viajado a regiones en donde las infecciones fúngicas invasivas tales como histoplasmosis, coccidioidomicosis, o blastomicosis son endémicas, los beneficios y riesgos.

Del tratamiento de remsima® debe ser cuidadosamente considerado antes de la iniciación de la terapia de infliximab.

Enfermedad de crohn fistulizante

Los pacientes con enfermedad de crohn fistulizante con fístulas supurativas agudas no deben iniciar terapia de remsima® hasta que la fuente para una posible infección, especialmente absceso, sea excluida.

Hepatitis B (HBV) reactivación.

La reactivación de la hepatitis b ha ocurrido en pacientes que reciben antagonista-tnf incluyendo infliximab, quienes son portadores crónicos de este virus. Algunos casos han tenido un resultado fatal.

Los pacientes deben ser evaluados para infección HBV antes de la iniciación de tratamiento con remsima®. Para los pacientes prueba positiva para infección de HBV, se recomienda la consulta con un medico con experiencia en el tratamiento de hepatitis b. Los portadores de HBV que requieren tratamiento con infliximab deber ser monitoreados de cerca para signos y síntomas de infección de HBV activa durante la terapia y por algunos meses después de la culminación de la terapia. Los datos adecuados de los pacientes tratados que son portadores de HBV con terapia anti-viral en conjunto con terapia de antagonista-TNF para prevenir la reactivación de HBV no están disponibles. En los pacientes que desarrollan la reactivación de HBV, remsima debe pararse y la terapia anti-viral efectiva con tratamiento de soporte adecuado debe ser iniciada.

Eventos hepatobiliares

Casos muy raros de ictericia y hepatitis no infecciosa, algunos con figuras de hepatitis autoinmune, han sido observados en la experiencia de post-comercialización de infliximab. Casos aislados de insuficiencia hepática que resultan en trasplante de hígado o muerte han ocurrido. Los pacientes con síntomas o signos de disfunción hepática deben ser evaluados para evidencias de lesión hepática. Si se desarrolla la ictericia y/o las

elevaciones $\text{alt} = 5$ veces el límite superior, la remsima® debe suspenderse, y debe llevarse a cabo una investigación exhaustiva de la anomalía.

Administración concurrente de inhibidores tnfa y anakinra

Infecciones serias y neutropenia fueron observadas en análisis clínicos con el uso concurrente de anakinra y otro agente bloqueador de tnfa, etanercept, sin ningún beneficio clínico agregado en comparación con etanercept solo. Debido a la naturaleza de estos eventos adversos vistos con la combinación de terapia de anakinra y etanercept, las toxicidades también pueden resultar de la combinación de anakinra y otro agente bloqueador de tnfa. Por lo tanto, la combinación de infliximab y anakinra no es recomendada.

Administración concurrente de inhibidores tnfa y abatacept en análisis clínicos la administración concurrente de antagonistas tnf y abatacept ha sido asociada con un aumento del riesgo de infecciones incluyendo infecciones serias en comparación con antagonistas TNF solos, sin beneficios clínicos aumentados. La combinación de infliximab y abatacept no es recomendada.

Cambio entre dmards biológicos. Cuando se cambia de un biológico, los pacientes deben continuarse ser monitoreados para signos y síntomas de infección.

Vacunas

No hay datos disponibles en la respuesta a vacunas con vacunas vivas, o sobre la transmisión secundaria de infección mediante vacunas vivas en los pacientes que reciben terapia anti TNF. Se recomienda que las vacunas vivas no deben ser administradas concurrentemente.

Procesos autoinmunes

La deficiencia relativa de tnfa causada por la terapia anti-tnf puede resultar en el inicio de un proceso autoinmune. Si un paciente desarrolla síntomas que sugieren un síndrome como el lupus después del tratamiento con infliximab y es positivo para anticuerpos en contra del ADN de doble cadena, no se debe dar tratamiento adicional con remsima®.

Eventos neurológicos

El uso de agentes bloqueadores TNF, incluyendo infliximab, ha sido asociado con casos de nuevo inicio o la exacerbación de los síntomas clínicos y/o evidencia radiográfica de trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central, incluyendo esclerosis múltiple, y trastornos desmielinizantes periféricos, incluyendo síndrome de guillain-barre. En pacientes con trastornos desmielinizante pre-existentes o de inicio reciente, los beneficios y riesgos del tratamiento anti-tnf debe ser cuidadosamente considerado antes de la iniciación de la terapia de remsima®. La interrupción de remsima debe ser considerada si estos trastornos se desarrollan.

Neoplasias malignas y trastornos linfoproliferativos

En las porciones controladas de análisis clínicos de los agentes bloqueadores de TNF, mas casos de neoplasias malignas incluyendo linfoma han sido observados entre los pacientes que reciben un bloqueador TNF en comparación con los pacientes del control. Durante los análisis clínicos de infliximab a través de todas las indicaciones aprobadas la incidencia de linfoma en pacientes tratados con infliximab fue más alta que la esperada en la población general, pero la ocurrencia de linfoma fue rara. En la configuración post-comercialización, los casos de leucemia han sido informados en pacientes tratados con antagonistas tnf. Hay un riesgo en los antecedentes aumentado para linfoma y leucemia en los pacientes de artritis reumatoide con enfermedad inflamatoria, altamente activa, de larga data, el cual complica la estimación del riesgo.

En un análisis clínico exploratorio evaluando el uso de infliximab en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica de moderada a severa (COPD), mas neoplasias malignas fueron informadas en pacientes tratados con infliximab en comparación con los pacientes control. Todos los pacientes tuvieron historia de tabaquismo fuerte. Debe ponerse en práctica la precaución en la consideración del tratamiento de pacientes con el riesgo aumentado de neoplasias malignas debido al tabaquismo fuerte.

Con el actual conocimiento, el riesgo para el desarrollo de linfomas u otras neoplasias malignas en pacientes tratados con un agente bloqueador TNF no puede ser excluido. Debe ponerse en práctica la precaución al considerar la terapia de bloqueadores TNF para pacientes con una historia de neoplasias malignas o cuando se considera la continuación del tratamiento en pacientes quienes desarrollan una malignidad.

También debe ponerse en práctica la precaución en pacientes con psoriasis y una historia médica de terapia inmunosupresora extensa o tratamiento puva prolongado.

Las neoplasias malignas, algunas fatales, han sido informadas entre niños, adolescentes y adultos jóvenes (hasta 22 años de edad) tratados con agentes bloqueadores TNF (la iniciación de la terapia =18 años de edad), incluyendo infliximab en la configuración post-comercialización. Aproximadamente la mitad de los casos fueron linfomas. Los otros casos representaron una variedad de diferentes neoplasias malignas e incluyeron neoplasias malignas usualmente asociadas con inmunosupresión. Un riesgo para el desarrollo de neoplasias malignas en niños y adolescentes tratados con bloqueadores TNF no puede ser excluido.

Casos raros de casos post-comercialización de linfoma de células t hepatoplénico han sido informados en pacientes tratados con agentes bloqueadores TNF incluyendo infliximab. Este tipo raro de linfoma de células tiene un curso de enfermedad muy agresivo y es comúnmente fatal. Todos los casos de infliximab han ocurrido en pacientes con enfermedad de crohn o colitis ulcerativa y la mayoría fue informado en adolescentes o

adultos jóvenes masculinos. Todos estos pacientes recibieron tratamiento con aza o 6-mp concomitantemente con inmediatamente previo a infliximab. El riesgo potencial con la combinación de aza o 6-mp e infliximab debe ser cuidadosamente considerado. Un riesgo de desarrollar linfoma de células t hepatoesplénico en pacientes tratados con remsima® no puede ser.

Todos los pacientes con colitis ulcerativa que están en riesgo aumentado para displasia o carcinoma de colon (por ejemplo, pacientes con colitis ulcerativa de larga data o colangitis esclerosante primaria), o quienes han tenido una historia previa de displasia o carcinoma de colon deben ser evaluados para displasia a intervalos regulares antes de la terapia y a través del curso de la enfermedad. Esta evaluación debe incluir colonoscopia y biopsias por recomendaciones locales. Con los actuales datos se desconoce si el tratamiento de infliximab influye en el riesgo de desarrollar displasia o cáncer de colon.

Ya que la posibilidad del riesgo aumentado del desarrollo de cáncer en pacientes con displasia diagnosticada nuevamente tratados con infliximab no es establecida, el riesgo y los beneficios a los pacientes individuales deben ser cuidadosamente revisada y debe darse consideración de interrumpir la terapia.

Insuficiencia cardiaca

Remsima® debe ser utilizada en pacientes con insuficiencia cardiaca leve (nyha clase i/ii). Los pacientes deben ser monitoreados de cerca y remsima no debe ser continuada en pacientes quienes han desarrollado nuevos o empeoramiento de los síntomas de la insuficiencia cardiaca.

Reacción hematológica

Ha habido informes de pancitopenia, leucopenia, neutropenia, y trombocitopenia en pacientes que reciben bloqueadores tnf, incluyendo infliximab. Todos los pacientes deben ser advertidos de buscar atención médica inmediata si desarrollan signos y síntomas que sugieren discracias sanguíneas (es decir fiebre persistente, hematomas, sangrado, palidez). La interrupción de la terapia de remsima® debe ser considerada en pacientes con anormalidades hematológicas significativas confirmadas.

Otros

Hay una experiencia de seguridad limitada del tratamiento de infliximab en pacientes quienes se han sometido a procedimientos quirúrgicos, incluyendo artroplastia. La vida media larga de infliximab debe ser tomada en consideración si está planeado un procedimiento quirúrgico. Un paciente que requiere de cirugía mientras se trata con remsima® debe ser monitoreado de cerca para infecciones, y deben tomarse las acciones apropiadas.

La insuficiencia para responder al tratamiento para la enfermedad de crohn puede indicar la presencia de presencia de una estenosis fibrótica fijada que puede requerir de tratamiento quirúrgico. Los datos disponibles sugieren que infliximab no empeoran o causan estenosis.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (=65 años)

La incidencia de infecciones serias en pacientes de 65 años y mayores tratados con infliximab fue mayor que en aquellos por debajo de 65 años de edad. Algunos de ellos tuvieron un resultado fatal. Debe prestarse especial atención sobre el riesgo de infección durante el tratamiento de los ancianos.

Población pediátrica

Infecciones

En análisis clínicos, las infecciones han sido informadas en una alta proporción en pacientes pediátricos en comparación con pacientes adultos.

Vacunas

Es recomendable que los pacientes con enfermedad de crohn pediátricos, de ser posible, sean actualizados con todas las vacunas de acuerdo con las pautas de vacunación actuales, previo a la iniciación de la terapia de remsima®.

Neoplasias malignas y trastornos linfoproliferativos

Las neoplasias malignas, algunas fatales, han sido informadas entre niños, adolescentes y adultos jóvenes (hasta 22 años de edad) tratados con agentes bloqueadores tnf (la iniciación de la terapia =18 años de edad), incluyendo infliximab en el ajuste post-comercialización. Aproximadamente la mitad de los casos fueron linfomas. Los otros casos presentaron una variedad de diferentes de neoplasias malignas e incluyeron neoplasias malignas comúnmente asociadas con la inmunosupresión. Un riesgo para el desarrollo de neoplasias malignas en niños y adolescentes tratados con bloqueadores tnf no puede ser excluido.

Casos raros de linfoma de células T hepatoesplénico ha sido informado en pacientes tratados con agentes bloqueadores TNF incluyendo infliximab. Este raro tipo de linfoma de células t tiene un curso de enfermedad muy agresivo y es comúnmente fatal. Todos los casos de infliximab han ocurrido en pacientes con enfermedad de CROHN o colitis ulcerativa y la mayoría fue informado en adolescentes o adultos jóvenes masculinos. Todos estos pacientes recibieron tratamiento con aza o 6- MP concomitante con o inmediatamente previo a infliximab. El riesgo potencial con la combinación de aza o 6-mp e infliximab debe ser cuidadosamente considerado. Un riesgo para el desarrollo de linfoma de células t hepatoesplénico en pacientes tratados con remsima® no puede ser excluido

Advertencias:

Mujeres con potencial de maternidad

Las mujeres con potencial de maternidad deben utilizar un método anticonceptivo adecuado para prevenir embarazo y continuar su uso durante al menos 6 meses después del último tratamiento de remsima®.

Embarazo

El número moderado (aproximadamente 450) de embarazos recopilados prospectivamente expuestos a infliximab con resultados conocidos, incluyendo un número limitado (aproximadamente 230) expuestos durante el primer trimestre, no indicaron efectos inesperados en el resultado del embarazo. Debido a la inhibición de tnfa, infliximab administrado durante el embarazo puede afectar la respuesta inmune normal en el recién nacido. En un análisis de toxicidad para el desarrollo conducido en ratones utilizando un anticuerpo análogo que inhibe selectivamente la actividad funcional de tnfa del ratón, no hubo indicación de toxicidad materna, embriotoxicidad o teratogenicidad.

La experiencia clínica disponible es muy limitada para excluir un riesgo, y la administración de infliximab es por lo tanto no recomendada durante el embarazo.

Infliximab atraviesa la placenta y ha sido detectado hasta seis meses en el suero de infantes nacidos de mujeres tratadas con infliximab durante el embarazo. En consecuencia, estos infantes pueden estar en riesgo aumentado para infección. La administración de vacunas vivas a infantes expuestos a infliximab en el útero no es recomendado durante 6 meses después de la última infusión de infliximab de la madre durante el embarazo.

Lactancia materna

No se conoce si infliximab es excretado en la leche humana o absorbido sistémicamente después de la ingestión. Ya que las inmunoglobulinas son excretadas en la leche, las mujeres no deben lactar durante al menos 6 meses después del tratamiento de remsima®.

Fertilidad

Hay insuficientes datos preclínicos para concluir sobre los efectos de infliximab sobre la fertilidad y la función reproductiva general.

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

- Modificación de indicaciones.
- Inserto versión 04, LM108207-LE004 del 10/2016

Nuevas indicaciones:

Artritis reumatoide:

Remsima®, en combinación con metotrexato, está indicada para la reducción de los signos y síntomas en tanto como la mejora en la función física en:

□ Pacientes adultos con la enfermedad activa cuando la respuesta a las drogas antirreumáticas que modifican la enfermedad (DMARDs), incluyendo metotrexato, han sido inadecuadas.

En esta población de pacientes, ha sido demostrada una reducción de la tasa de progresión del daño de la articulación, como es medida mediante rayos- X.

Enfermedad de Crohn en Adultos:

Remsima® está indicada para:

- En el Tratamiento de enfermedad de Crohn activa de moderada a severa, en pacientes adultos que no han respondido a pesar de un curso de terapia completo y adecuado con un corticosteroides y/o un inmunosupresor; o que son intolerantes a o tienen contraindicaciones médicas para tales terapias.
- Tratamiento de la enfermedad de Crohn activa fistulizante, en pacientes adultos que no han respondido a pesar de curso de terapia completo y adecuado con tratamiento convencional (incluyendo antibióticos, drenaje y terapia inmunosupresiva).

Enfermedad de Crohn Pediátrica

Remsima® está indicada para la enfermedad de Crohn activa severa, en pacientes pediátricos con edades entre 6 y 17 años, los cuales no han respondido a la terapia convencional que incluye un corticosteroides, un inmunomodulador y una terapia de nutrición primaria; o quienes son intolerantes a o tienen contraindicaciones para tales terapias. El Infliximab ha sido estudiado solo en combinación con la terapia inmunosupresiva convencional.

Colitis Ulcerativa

Remsima® está indicada para el tratamiento de la 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 son intolerantes a o tienen contraindicaciones médicas para tales terapias.

Colitis Ulcerativa Pediátrica

Remsima® está indicada para el tratamiento de la colitis ulcerosa severamente activa en niños y adolescentes con edad entre 6 a 17 años, que han tenido una respuesta

inadecuada a la terapia convencional incluyendo los corticosteroides y 6-MP o AZA, o que son intolerantes o tengan contraindicaciones médicas para tales terapias.

Espondilitis Anquilosante

Remsima® está indicada para la espondilitis anquilosante activa severa, en pacientes adultos que han respondido inadecuadamente a la terapia convencional.

Artritis psoriásica

Remsima® está indicada para el tratamiento de la artritis psoriásica progresiva y activa en pacientes adultos cuando la respuesta a terapia DMARD previa ha sido inadecuada. Remsima® debe ser administrada

- En combinación con metotrexato
- O sola en pacientes que muestran intolerancia a metotrexato o en quienes está contraindicado el metotrexato.

Infliximab ha demostrado la mejora en la función física en pacientes con artritis psoriásica, y reducir la tasa de progresión del daño de la articulación periférica como es medido mediante rayos-X en pacientes con subtipos simétricos poliarticulares de la enfermedad.

Psoriasis

Remsima® está indicada para el tratamiento de la psoriasis de placa severa en pacientes adultos que no responden a, o que tienen una contraindicación a, o son intolerantes a otra terapia sistémica incluyendo ciclosporina, metotrexato o PUVA.

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

Nuevas indicaciones:

Artritis reumatoide:

Remsima[®], en combinación con metotrexato, está indicada para la reducción de los signos y síntomas en tanto como la mejora en la función física en:

- ☐ **Pacientes adultos con la enfermedad activa cuando la respuesta a las drogas antirreumáticas que modifican la enfermedad (DMARDs), incluyendo metotrexato, han sido inadecuadas.**

En esta población de pacientes, ha sido demostrada una reducción de la tasa de progresión del daño de la articulación, como es medida mediante rayos- X.

Enfermedad de Crohn en Adultos:

Remsima® está indicada para:

- En el Tratamiento de enfermedad de Crohn activa de moderada a severa, en pacientes adultos que no han respondido a pesar de un curso de terapia completo y adecuado con un corticosteroides y/o un inmunosupresor; o que son intolerantes a o tienen contraindicaciones médicas para tales terapias.
- Tratamiento de la enfermedad de Crohn activa fistulizante, en pacientes adultos que no han respondido a pesar de curso de terapia completo y adecuado con tratamiento convencional (incluyendo antibióticos, drenaje y terapia inmunosupresiva).

Enfermedad de Crohn Pediátrica

Remsima® está indicada para la enfermedad de Crohn activa severa, en pacientes pediátricos con edades entre 6 y 17 años, los cuales no han respondido a la terapia convencional que incluye un corticosteroides, un inmunomodulador y una terapia de nutrición primaria; o quienes son intolerantes a o tienen contraindicaciones para tales terapias. El Infliximab ha sido estudiado solo en combinación con la terapia inmunosupresiva convencional.

Colitis Ulcerativa

Remsima® está indicada para el tratamiento de la 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 son intolerantes a o tienen contraindicaciones médicas para tales terapias.

Colitis Ulcerativa Pediátrica

Remsima® está indicada para el tratamiento de la colitis ulcerosa severamente activa en niños y adolescentes con edad entre 6 a 17 años, que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional incluyendo los corticosteroides y 6-MP o AZA, o que son intolerantes o tengan contraindicaciones médicas para tales terapias.

Espondilitis Anquilosante

Remsima® está indicada para la espondilitis anquilosante activa severa, en pacientes adultos que han respondido inadecuadamente a la terapia convencional.

Artritis psoriásica

Remsima® está indicada para el tratamiento de la artritis psoriásica progresiva y activa en pacientes adultos cuando la respuesta a terapia DMARD previa ha sido inadecuada.

Remsima® debe ser administrada

- **En combinación con metotrexato**
- **O sola en pacientes que muestran intolerancia a metotrexato o en quienes está contraindicado el metotrexato.**

Infliximab ha demostrado la mejora en la función física en pacientes con artritis psoriásica, y reducir la tasa de progresión del daño de la articulación periférica como es medido mediante rayos-X en pacientes con subtipos simétricos poliarticulares de la enfermedad.

Psoriasis

Remsima® está indicada para el tratamiento de la psoriasis de placa severa en pacientes adultos que no responden a, o que tienen una contraindicación a, o son intolerantes a otra terapia sistémica incluyendo ciclosporina, metotrexato o PUVA.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto al llamado a revisión de oficio realizado mediante concepto emitido en el Acta No. 50 de 2011, numeral 3.6.13.

B) PRODUCTOS DE SÍNTESIS QUÍMICA

3.3.5 TOBRADEX UNGÜENTO OFTÁLMICO ESTÉRIL

Expediente : 34283
Radicado : 2016147767
Fecha : 19/10/2016
Interesado : Laboratorios Alcon de Colombia S.A

Composición: Cada 100g de ungüento oftálmico estéril contiene 0.3g de Tobramicina + 0.1g de

Forma farmacéutica: Ungüento Oftálmico Estéril

Indicaciones: Afecciones oculares causadas por gérmenes sensibles a la tobramicina.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes. Queratitis epitelial por herpes simplex, enfermedades micóticas o virales oftálmicas.

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 reacciones adversas
- Modificación de interacciones y sobredosis.
- Inserto versión TDOC-0050774 v2.0, Effective date, Enero de 2016
- Información para prescribir versión TDOC-0050774 v2.0, Effective date, Enero de 2016

Nueva dosificación:

Posología y método de administración

Posología

Uso en adolescentes y adultos, incluyendo adultos mayores.

- Aplicar una pequeña cantidad (aproximadamente una cinta de 1/2 pulgada) en la(s) bolsa(s) conjuntival(es) hasta 3 o 4 veces al día.
- Se puede usar conjuntamente con gotas a la hora de dormir.

Uso en niños:

- Tobradex puede ser usado en niños de 2 años y mayores en las mismas dosis que en adultos. Datos actualizados están disponibles en la sección 5.1. La seguridad y eficacia en niños menores de 2 años no ha sido establecida, y los datos no están disponibles.

Uso en personas con insuficiencia hepática o renal:

- Tobradex ungüento no ha sido estudiado en estas poblaciones de pacientes. Sin embargo, debido a la baja absorción sistémica de la tobramicina y dexametasona tras la administración tópica de este producto, el ajuste de dosis no es necesario

Método de administración:

- Para uso oftálmico solamente.
- Tras remover la tapa, si la alteración muestra que la cinta de cierre está suelta, remover antes de usar el producto.
- No permita que la punta del tubo toque su ojo

- Se recomienda cerrar suavemente el párpado y la oclusión naso lagrimal tras la instilación. Esto puede reducir la absorción sistémica de medicamentos administrados vía ocular y resultar en una reducción en los efectos adversos sistémicos.
- En caso de terapia concomitante con otros medicamentos tópicos oculares, debe permitirse un intervalo de 5 minutos entre aplicaciones sucesivas. Los ungüentos oftálmicos deben administrarse en último lugar.

Nuevas indicaciones:

- Tobradex ungüento oftálmico está indicado en condiciones inflamatorias oculares que responden a esteroides en las que un corticoesteroide esté indicado y donde exista el riesgo de infección bacteriana superficial ocular o infección bacteriana ocular.
- Los esteroides de uso ocular están indicados en condiciones inflamatorias de la conjuntiva palpebral y bulbar, córnea y del segmento anterior del globo, en las que el riesgo inherente del uso de esteroides en ciertas infecciones conjuntivales esté aceptado para obtener la disminución de edema e inflamación. Estos también están indicados en uveítis anterior crónica y en lesiones de la córnea por sustancias químicas, radiación o quemaduras térmicas, o penetración de objetos extraños.
- El uso de un medicamento de combinación con un componente anti infeccioso está indicado cuando el riesgo de infección de la superficie ocular es alto o cuando se espere que números potencialmente peligrosos de bacterias estén presentes en el ojo.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a las sustancias activas o a cualquiera de los excipientes.
- Queratoconjuntivitis herpética.
- Vaccínea, varicela, y otras infecciones virales de la córnea o conjuntiva.
- Enfermedades fúngicas de las estructuras oculares o infecciones parasitarias no tratadas del ojo
- Infecciones oculares por micobacterias.

Advertencias y Precauciones Especiales De Uso

- Sensibilidad a aminoglicósidos administrados tópicamente puede ocurrir en algunos pacientes. La severidad de las reacciones de hipersensibilidad puede variar desde efectos locales a reacciones generalizadas, como eritema, prurito, urticaria, rash cutáneo, anafilaxis, reacciones anafilácticas, o reacciones ampollas. Si se desarrolla hipersensibilidad durante el uso del medicamento, se debe discontinuar el tratamiento.
- Puede presentarse hipersensibilidad cruzada a otros aminoglicósidos, debe considerarse la posibilidad de que los pacientes que se sensibilizan a la administración tópica de tobramicina puedan sensibilizarse a otros aminoglicósidos de administración tópica y/o sistémica.
- Reacciones adversas serias incluyendo neurotoxicidad, ototoxicidad y nefrotoxicidad ocurrieron en pacientes que recibieron terapia sistémica con aminoglicósidos. Se aconseja precaución en el uso concomitante.
- El uso prolongado de corticosteroideos oftálmicos puede resultar en hipertensión ocular y/o glaucoma, con daño al nervio óptico, reducción de la agudeza visual y defectos en el campo visual, y posterior formación de cataratas subcapsulares. En pacientes que reciben terapia oftálmica prolongada con corticosteroides, la presión intraocular debe ser verificada rutinaria y frecuentemente. Esto es especialmente importante en pacientes pediátricos, ya que el riesgo de hipertensión ocular inducida por corticosteroides puede ser mayor en niños y puede ocurrir de forma anticipada en relación a adultos. El riesgo del aumento de la presión intraocular y/o formación de cataratas inducido por corticosteroides es más probable en pacientes con predisposición (p.ej. diabetes).
- Síndrome de Cushing y/o supresión adrenal se pueden presentar asociados con la absorción sistémica de dexametasona oftálmica tras terapia intensiva o continua por largo plazo en pacientes con predisposición, incluyendo niños y pacientes con ritonavir. En estos casos, el tratamiento no debe interrumpirse abruptamente, sino retirándolo progresivamente.
- Los corticosteroides pueden reducir la resistencia y ayudar en el establecimiento de infecciones bacterianas, virales, fúngicas o parasitarias y enmascarar los signos clínicos de infección.
- Infecciones por hongos deben sospecharse en pacientes con ulceración corneal persistente. Si ocurre una infección fúngica, la terapia con corticosteroides debe discontinuarse.
- El uso prolongado de antibióticos tales como tobramicina puede resultar en el crecimiento excesivo de organismos no susceptibles, incluyendo hongos. De ocurrir una superinfección, la terapia apropiada debe ser iniciada.
- Los corticosteroides oftálmicos tópicos pueden retardar la cicatrización de la lesión corneal. Los AINEs tópicos también son conocidos por disminuir o retardar la cicatrización. El uso concomitante de AINEs tópicos y esteroides tópicos puede aumentar el potencial de problemas para la cicatrización.

- En enfermedades causantes del adelgazamiento de la córnea o la esclerótica, se sabe que pueden ocurrir perforaciones con el uso de corticosteroides tópicos.

Fertilidad, Embarazo y Lactancia

Fertilidad

No se han llevado a cabo estudios para evaluar el efecto de tobramicina en la fertilidad humana o animal. Hay limitados datos clínicos para evaluar el efecto de dexametasona sobre la fertilidad de machos o hembras. Dexametasona no tiene efectos adversos sobre la fertilidad en un modelo de rata tratado con gonadotropina coriónica.

Embarazo

No hay datos o hay una limitada cantidad de datos del uso ocular tópica de tobramicina y dexametasona en mujeres embarazadas. Tobramicina cruza la placenta dentro del feto tras una dosificación intravenosa en mujeres embarazadas. No se espera que tobramicina cause ototoxicidad a partir de la exposición en el útero. El uso prolongado o repetido de corticoides durante el embarazo se ha asociado con un riesgo incrementado en el retardo del crecimiento intrauterino. Los bebés nacidos de madres que recibieron dosis sustanciales de corticosteroides durante el embarazo deben ser cuidadosamente observados en relación a signos de hipoadrenalismo.

Estudios en animales mostraron toxicidad reproductiva tras la administración sistémica de tobramicina y dexametasona. Estos efectos se observaron en exposiciones consideradas suficientemente en exceso respecto a la dosificación máxima humana obtenida por el uso maternal del producto. La tobramicina no ha demostrado inducir teratogenicidad en ratos o conejos. La administración ocular de dexametasona al 0.1% resultó en anomalías fetales en conejos.

Tobradex ungüento oftálmico no está recomendado durante el embarazo.

Lactancia

La tobramicina es excretada en la leche humana luego de la administración sistémica. No hay datos disponibles sobre el paso de dexametasona a la leche humana. Se desconoce si tobramicina y dexametasona son excretadas en la leche humana tras administración ocular tópica. No es probable que tras el uso tópico del producto se detecten cantidades de Tobramicina y Dexametasona en la leche humana o sea capaz de producir efectos clínicos en el bebé.

El riesgo para el bebé lactante no puede excluirse. Es necesario que se tome una decisión sobre si se descontinúa el amamantamiento y si se descontinúa/abstiene de la terapia, considerando el beneficio para el bebé lactante y el beneficio para la mujer.

Efectos en la capacidad de conducir y operar maquinaria

Visión borrosa temporaria u otros disturbios visuales pueden afectar la habilidad de conducir carro o usar maquinaria. En caso que ocurra visión borrosa después de la administración, el paciente deberá esperar hasta que su visión vuelve a normal antes de conducir carro o usar maquinaria.

Nuevas reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas han sido notificadas durante ensayos clínicos con Tobradex Ungüento y son clasificadas de acuerdo a la subsecuente convención: muy común ($\geq 1/10$), común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco común ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) y muy raro ($< 1/10.000$). Dentro de cada agrupación de frecuencia, las reacciones adversas son presentadas en orden decreciente de gravedad.

Grupo de Órganos y Sistemas	Reacciones adversas [Términos Preferidos MedDRA (v.15.1)]
Trastornos Oculares	Poco común: aumento de presión intraocular, dolor ocular, prurito ocular, molestia ocular, irritación ocular Raro: queratitis, alergia ocular, visión borrosa, ojo seco, hiperemia ocular
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Raro: <i>disgeusia</i>

Las reacciones adversas adicionales identificadas en la vigilancia post-mercadeo incluyen lo siguiente. La frecuencia no puede ser estimada a través de los datos disponibles.

Grupo de órganos y sistemas	Reacciones adversas [Términos Preferidos MedDRA (v.15.1)]
Trastornos del sistema inmunológico	Reacción anafiláctica, hipersensibilidad
Trastornos del sistema nervioso	vértigo, cefalea
Trastornos oculares	edema de párpados, eritema de párpado, midriasis, aumento del lagrimeo
Trastornos gastrointestinales	náuseas, molestias abdominales
Trastornos de piel e del tejido subcutáneo	Eritema multiforme, enrojecimiento, inflamación de la cara prurito

Nuevas interacciones:

- El uso concomitante de esteroides tópicos y antiinflamatorios no esteroidales tópicos puede aumentar el potencial de problemas para la cicatrización corneal.

- En pacientes tratados con ritonavir, las concentraciones plasmáticas de dexametasona pueden aumentar

Nueva sobredosis:

Debido a las características de esta preparación, no hay efectos tóxicos esperados para la sobredosis ocular de este producto, o en el caso de ingestión accidental de los contenidos de una botella.

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

- Modificación de dosificación.
- Modificación de indicaciones.
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones y sobredosis.
- Inserto versión TDOC-0050774 v2.0, Effective date, Enero de 2016
- Información para prescribir versión TDOC-0050774 v2.0, Effective date, Enero de 2016

Nueva dosificación:

Posología y método de administración

Posología

Uso en adolescentes y adultos, incluyendo adultos mayores.

- Aplicar una pequeña cantidad (aproximadamente una cinta de 1/2 pulgada) en la(s) bolsa(s) conjuntival(es) hasta 3 o 4 veces al día.
- Se puede usar conjuntamente con gotas a la hora de dormir.

Uso en niños:

- Tobradex puede ser usado en niños de 2 años y mayores en las mismas dosis que en adultos. Datos actualizados están disponibles en la sección 5.1. La seguridad y eficacia en niños menores de 2 años no ha sido establecida, y los datos no están disponibles.

Uso en personas con insuficiencia hepática o renal:

- Tobradex ungüento no ha sido estudiado en estas poblaciones de pacientes. Sin embargo, debido a la baja absorción sistémica de la tobramicina y

dexametasona tras la administración tópica de este producto, el ajuste de dosis no es necesario

Método de administración:

- Para uso oftálmico solamente.
- Tras remover la tapa, si la alteración muestra que la cinta de cierre está suelta, remover antes de usar el producto.
- No permita que la punta del tubo toque su ojo
- Se recomienda cerrar suavemente el párpado y la oclusión naso lagrimal tras la instilación. Esto puede reducir la absorción sistémica de medicamentos administrados vía ocular y resultar en una reducción en los efectos adversos sistémicos.
- En caso de terapia concomitante con otros medicamentos tópicos oculares, debe permitirse un intervalo de 5 minutos entre aplicaciones sucesivas. Los ungüentos oftálmicos deben administrarse en último lugar.

Nuevas indicaciones:

- Tobradex ungüento oftálmico está indicado en condiciones inflamatorias oculares que responden a esteroides en las que un corticoesteroide esté indicado y donde exista el riesgo de infección bacteriana superficial ocular o infección bacteriana ocular.
- Los esteroides de uso ocular están indicados en condiciones inflamatorias de la conjuntiva palpebral y bulbar, córnea y del segmento anterior del globo, en las que el riesgo inherente del uso de esteroides en ciertas infecciones conjuntivales esté aceptado para obtener la disminución de edema e inflamación. Estos también están indicados en uveítis anterior crónica y en lesiones de la córnea por sustancias químicas, radiación o quemaduras térmicas, o penetración de objetos extraños.
- El uso de un medicamento de combinación con un componente anti infeccioso está indicado cuando el riesgo de infección de la superficie ocular es alto o cuando se espere que números potencialmente peligrosos de bacterias estén presentes en el ojo.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a las sustancias activas o a cualquiera de los excipientes.
- Queratoconjuntivitis herpética.
- Vaccínea, varicela, y otras infecciones virales de la córnea o conjuntiva.
- Enfermedades fúngicas de las estructuras oculares o infecciones parasitarias no tratadas del ojo
- Infecciones oculares por micobacterias.

Advertencias y Precauciones Especiales De Uso

- Sensibilidad a aminoglicósidos administrados tópicamente puede ocurrir en algunos pacientes. La severidad de las reacciones de hipersensibilidad puede variar desde efectos locales a reacciones generalizadas, como eritema, prurito, urticaria, rash cutáneo, anafilaxis, reacciones anafilácticas, o reacciones ampollas. Si se desarrolla hipersensibilidad durante el uso del medicamento, se debe discontinuar el tratamiento.
- Puede presentarse hipersensibilidad cruzada a otros aminoglicósidos, debe considerarse la posibilidad de que los pacientes que se sensibilizan a la administración tópica de tobramicina puedan sensibilizarse a otros aminoglicósidos de administración tópica y/o sistémica.
- Reacciones adversas serias incluyendo neurotoxicidad, ototoxicidad y nefrotoxicidad ocurrieron en pacientes que recibieron terapia sistémica con aminoglicósidos. Se aconseja precaución en el uso concomitante.
- El uso prolongado de corticosteroides oftálmicos puede resultar en hipertensión ocular y/o glaucoma, con daño al nervio óptico, reducción de la agudeza visual y defectos en el campo visual, y posterior formación de cataratas subcapsulares. En pacientes que reciben terapia oftálmica prolongada con corticosteroides, la presión intraocular debe ser verificada rutinaria y frecuentemente. Esto es especialmente importante en pacientes pediátricos, ya que el riesgo de hipertensión ocular inducida por corticosteroides puede ser mayor en niños y puede ocurrir de forma anticipada en relación a adultos. El riesgo del aumento de la presión intraocular y/o formación de cataratas inducido por corticosteroides es más probable en pacientes con predisposición (p.ej. diabetes).
- Síndrome de Cushing y/o supresión adrenal se pueden presentar asociados con la absorción sistémica de dexametasona oftálmica tras terapia intensiva o continua por largo plazo en pacientes con predisposición, incluyendo niños y pacientes con ritonavir. En estos casos, el tratamiento no debe interrumpirse abruptamente, sino retirándolo progresivamente.

- Los corticosteroides pueden reducir la resistencia y ayudar en el establecimiento de infecciones bacterianas, virales, fúngicas o parasitarias y enmascarar los signos clínicos de infección.
- Infecciones por hongos deben sospecharse en pacientes con ulceración corneal persistente. Si ocurre una infección fúngica, la terapia con corticosteroides debe discontinuarse.
- El uso prolongado de antibióticos tales como tobramicina puede resultar en el crecimiento excesivo de organismos no susceptibles, incluyendo hongos. De ocurrir una superinfección, la terapia apropiada debe ser iniciada.
- Los corticosteroides oftálmicos tópicos pueden retardar la cicatrización de la lesión corneal. Los AINEs tópicos también son conocidos por disminuir o retardar la cicatrización. El uso concomitante de AINEs tópicos y esteroides tópicos puede aumentar el potencial de problemas para la cicatrización.
- En enfermedades causantes del adelgazamiento de la córnea o la esclerótica, se sabe que pueden ocurrir perforaciones con el uso de corticosteroides tópicos.

Fertilidad, Embarazo y Lactancia

Fertilidad

No se han llevado a cabo estudios para evaluar el efecto de tobramicina en la fertilidad humana o animal. Hay limitados datos clínicos para evaluar el efecto de dexametasona sobre la fertilidad de machos o hembras. Dexametasona no tiene efectos adversos sobre la fertilidad en un modelo de rata tratado con gonadotropina coriónica.

Embarazo

No hay datos o hay una limitada cantidad de datos del uso ocular tópica de tobramicina y dexametasona en mujeres embarazadas. Tobramicina cruza la placenta dentro del feo tras una dosificación intravenosa en mujeres embarazadas. No se espera que tobramicina cause ototoxicidad a partir de la exposición en el útero. El uso prolongado o repetido de corticoides durante el embarazo se ha asociado con un riesgo incrementado en el retardo del crecimiento intrauterino. Los bebés nacidos de madres que recibieron dosis sustanciales de corticosteroides durante el embarazo deben ser cuidadosamente observados en relación a signos de hipoadrenalismo.

Estudios en animales mostraron toxicidad reproductiva tras la administración sistémica de tobramicina y dexametasona. Estos efectos se observaron en exposiciones consideradas suficientemente en exceso respecto a la dosificación máxima humana obtenida por el uso maternal del producto. La tobramicina no ha

demostrado inducir teratogenicidad en ratos o conejos. La administración ocular de dexametasona al 0.1% resultó en anomalías fetales en conejos.

Tobradex ungüento oftálmico no está recomendado durante el embarazo.

Lactancia

La tobramicina es excretada en la leche humana luego de la administración sistémica. No hay datos disponibles sobre el paso de dexametasona a la leche humana. Se desconoce si tobramicina y dexametasona son excretadas en la leche humana tras administración ocular tópica. No es probable que tras el uso tópico del producto se detecten cantidades de Tobramicina y Dexametasona en la leche humana o sea capaz de producir efectos clínicos en el bebé.

El riesgo para el bebé lactante no puede excluirse. Es necesario que se tome una decisión sobre si se descontinúa el amamantamiento y si se descontinúa/abstiene de la terapia, considerando el beneficio para el bebé lactante y el beneficio para la mujer.

Efectos en la capacidad de conducir y operar maquinaria

Visión borrosa temporaria u otros disturbios visuales pueden afectar la habilidad de conducir carro o usar maquinaria. En caso que ocurra visión borrosa después de la administración, el paciente deberá esperar hasta que su visión vuelve a normal antes de conducir carro o usar maquinaria.

Nuevas reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas han sido notificadas durante ensayos clínicos con Tobradex Ungüento y son clasificadas de acuerdo a la subsecuente convención: muy común ($\geq 1/10$), común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco común ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) y muy raro ($< 1/10.000$). Dentro de cada agrupación de frecuencia, las reacciones adversas son presentadas en orden decreciente de gravedad.

Grupo de Órganos y Sistemas	Reacciones adversas [Términos Preferidos MedDRA (v.15.1)]
Trastornos Oculares	Poco común: aumento de presión intraocular, dolor ocular, prurito ocular, molestia ocular, irritación ocular Raro: queratitis, alergia ocular, visión borrosa, ojo seco, hiperemia ocular
Trastornos gastrointestinales	Raro: <i>disgeusia</i>

Las reacciones adversas adicionales identificadas en la vigilancia post-mercadeo incluyen lo siguiente. La frecuencia no puede ser estimada a través de los datos disponibles.

Grupo de órganos y sistemas	Reacciones adversas [Términos Preferidos MedDRA (v.15.1)]
Trastornos del sistema inmunológico	Reacción anafiláctica, hipersensibilidad
Trastornos del sistema nervioso	vértigo, cefalea
Trastornos oculares	edema de párpados, eritema de párpado, midriasis, aumento del lagrimeo
Trastornos gastrointestinales	náuseas, molestias abdominales
Trastornos de piel e del tejido subcutáneo	Eritema multiforme, enrojecimiento, inflamación de la cara prurito

Nuevas interacciones:

- El uso concomitante de esteroides tópicos y antiinflamatorios no esteroideos tópicos puede aumentar el potencial de problemas para la cicatrización corneal.
- En pacientes tratados con ritonavir, las concentraciones plasmáticas de dexametasona pueden aumentar

Nueva sobredosis:

Debido a las características de esta preparación, no hay efectos tóxicos esperados para la sobredosis ocular de este producto, o en el caso de ingestión accidental de los contenidos de una botella.

3.3.6 TOBRADEX SUSPENSION

Expediente : 33743
 Radicado : 2016147762
 Fecha : 19/10/2016
 Interesado : Laboratorios Alcon de Colombia S.A

Composición: Cada mL contiene 1mg de Dexametasona + 3mg de Tobramicina.

Forma farmacéutica: Suspensión Oftálmica Estéril

Indicaciones: Afecciones inflamatorias oftálmicas.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento. Lesiones tuberculosas y virales de la córnea y la conjuntiva y aquellas ocasionadas por hongos.

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 reacciones adversas.
- Modificación de interacciones y sobredosis.
- Inserto versión TDOC-0050774 v2.0, Effective date, Enero de 2016
- Información para prescribir versión TDOC-0050774 v2.0, Effective date, Enero de 2016.

Nueva dosificación:

Posología y método de administración

Uso en adolescentes y adultos, incluyendo adultos mayores.

- Instilar una o dos gotas en el(los) saco(s) conjuntival(es) cada 4 a 6 horas. Durante las primeras 24 o 48 horas, la dosis puede incrementarse a una o dos gotas cada dos horas. La frecuencia debe reducirse gradualmente según la mejora en los signos clínicos lo justifique. Se debe tener precaución de no discontinuar la terapia prematuramente.
- En caso de enfermedad severa, instilar una o dos gotas cada hora hasta que esté controlada la inflamación, y gradualmente disminuir la frecuencia a una a dos gotas cada dos horas durante 3 días, después de ello, una a dos gotas cada 4 horas durante 5 a 8 días, y finalmente una a dos gotas cada día durante 5 a 8 días, si se considera necesario.
- Tras la cirugía de cataratas, la dosis es una gota instilada cuatro veces al día, desde el día de la cirugía hasta por 24 días. El tratamiento puede ser iniciado el día anterior a la cirugía con una gota cuatro veces al día, continuando con una gota después de la cirugía y después cuatro veces al día por hasta 23 días. De ser necesario, la frecuencia puede incrementarse hasta una gota cada dos horas para los primeros dos días del tratamiento.
- Es aconsejable que se haga un monitoreo rutinario de la presión intraocular.

Uso en niños:

- Tobradex puede ser usado en niños de 2 años y mayores en las mismas dosis que en adultos. La seguridad y eficacia en niños menores de 2 años no ha sido establecida, y los datos no están disponibles.

Uso en personas con insuficiencia hepática o renal:

- Tobradex no ha sido estudiado en estas poblaciones de pacientes. Sin embargo, debido a la baja absorción sistémica de la tobramicina y dexametasona tras la administración tópica de este producto, el ajuste de dosis no es necesario.

Método de administración:

- Para uso oftálmico solamente.
- Tras remover la tapa, si la alteración muestra que la cinta de cierre está suelta, remover antes de usar el producto.
- Agitar fuertemente el frasco antes de usar.
- Para evitar contaminación de la punta del gotero y de la suspensión, se debe tener cuidado en no tocar los párpados, áreas adyacentes u otras superficies con la punta del gotero del frasco.
- Se recomienda cerrar suavemente el párpado y la oclusión naso lagrimal tras la instilación. Esto puede reducir la absorción sistémica de medicamentos administrados vía ocular y resultar en una reducción de los efectos adversos sistémicos.
- En caso de terapia concomitante con otros medicamentos tópicos oculares, debe permitirse un intervalo de 5 minutos entre aplicaciones sucesivas. Los ungüentos oftálmicos deben administrarse en último lugar.

Nuevas indicaciones:

- Tobradex suspensión oftálmica está indicado para la prevención y tratamiento de la inflamación y prevención de infecciones asociadas con la cirugía de cataratas en adultos y en niños mayores a dos años.
- Los esteroides de uso ocular están indicados en condiciones inflamatorias de la conjuntiva palpebral y bulbar, córnea y del segmento anterior del globo, en las que el riesgo inherente del uso de esteroides en ciertas infecciones conjuntivales esté aceptado para obtener la disminución de edema e inflamación. Estos también están indicados en uveítis anterior crónica y en lesiones de la córnea por

sustancias químicas, radiación o quemaduras térmicas, o penetración de objetos extraños.

- El uso de un medicamento de combinación con un componente anti infeccioso está indicado cuando el riesgo de infección de la superficie ocular es alto o cuando se espere que números potencialmente peligrosos de bacterias estén presentes en el ojo.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a las sustancias activas o a cualquiera de los excipientes.
- Queratoconjuntivitis herpética.
- Vaccínea, varicela, y otras infecciones virales de la córnea o conjuntiva.
- Enfermedades fúngicas de las estructuras oculares o infecciones parasitarias no tratadas del ojo
- Infecciones oculares por micobacterias.

Advertencias y Precauciones Especiales De Uso:

- Sensibilidad a aminoglicósidos administrados tópicamente puede ocurrir en algunos pacientes. La severidad de las reacciones de hipersensibilidad puede variar desde efectos locales a reacciones generalizadas, como eritema, prurito, urticaria, rash cutáneo, anafilaxis, reacciones anafilácticas, o reacciones ampollas. Si se desarrolla hipersensibilidad durante el uso del medicamento, se debe discontinuar el tratamiento.
- Puede presentarse hipersensibilidad cruzada a otros aminoglicósidos, debe considerarse la posibilidad de que los pacientes que se sensibilizan a la administración tópica de tobramicina puedan sensibilizarse a otros aminoglicósidos de administración tópica y/o sistémica.
- Reacciones adversas serias incluyendo neurotoxicidad, ototoxicidad y nefrotoxicidad ocurrieron en pacientes que recibieron terapia sistémica con aminoglicósidos. Se aconseja precaución en el uso concomitante.
- El uso prolongado de corticosteroideos oftálmicos puede resultar en hipertensión ocular y/o glaucoma, con daño al nervio óptico, reducción de la agudeza visual y defectos en el campo visual, y posterior formación de cataratas subcapsulares. En pacientes que reciben terapia oftálmica prolongada con corticosteroides, la presión intraocular debe ser verificada rutinaria y frecuentemente. Esto es especialmente importante en pacientes pediátricos, ya que el riesgo de hipertensión ocular inducida por corticosteroides puede ser mayor en niños y puede ocurrir de forma anticipada en relación a adultos. El riesgo del aumento de la presión intraocular y/o formación

de cataratas inducido por corticosteroides es más probable en pacientes con predisposición (p.ej. diabetes).

- Síndrome de Cushing y/o supresión adrenal se pueden presentar asociados con la absorción sistémica de dexametasona oftálmica tras terapia intensiva o continua por largo plazo en pacientes con predisposición, incluyendo niños y pacientes con ritonavir. En estos casos, el tratamiento no debe interrumpirse abruptamente, sino retirándolo progresivamente.
- Los corticosteroides pueden reducir la resistencia y ayudar en el establecimiento de infecciones bacterianas, virales, fúngicas o parasitarias y enmascarar los signos clínicos de infección.
- Infecciones por hongos deben sospecharse en pacientes con ulceración corneal persistente. Si ocurre una infección fúngica, la terapia con corticosteroides debe discontinuarse.
- El uso prolongado de antibióticos tales como tobramicina puede resultar en el crecimiento excesivo de organismos no susceptibles, incluyendo hongos. De ocurrir una superinfección, la terapia apropiada debe ser iniciada.
- Los corticosteroides oftálmicos tópicos pueden retardar la cicatrización de la lesión corneal. Los AINEs tópicos también son conocidos por disminuir o retardar la cicatrización. El uso concomitante de AINEs tópicos y esteroides tópicos puede aumentar el potencial de problemas para la cicatrización.
- En enfermedades causantes del adelgazamiento de la córnea o la esclerótica, se sabe que pueden ocurrir perforaciones con el uso de corticosteroides tópicos.
- El uso de lentes de contacto no está recomendado durante el tratamiento de una infección o inflamación ocular. Tobradex* Suspensión oftálmica estéril contiene cloruro de benzalconio que puede causar irritación ocular, y se conoce que el compuesto descolora las lentes de contacto blandas. Evite contacto con lentes de contacto blandas. Caso se les permita a los pacientes usar lentes de contacto, se debe informar a los pacientes sobre la remoción de las lentes de contacto antes de la aplicación de Tobradex* Suspensión oftálmica estéril y esperar por lo menos 15 minutos antes de reinsertarlas.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad

No se han llevado a cabo estudios para evaluar el efecto de tobramicina en la fertilidad humana o animal. Hay limitados datos clínicos para evaluar el efecto de dexametasona sobre la fertilidad de machos o hembras. Dexametasona no tiene efectos adversos sobre la fertilidad en un modelo de rata tratado con gonadotropina coriónica.

Embarazo

No hay datos o hay una limitada cantidad de datos del uso ocular tópica de tobramicina y dexametasona en mujeres embarazadas. Tobramicina cruza la placenta dentro del feto tras una dosificación intravenosa en mujeres embarazadas. No se espera que

tobramicina cause ototoxicidad a partir de la exposición en el útero. El uso prolongado o repetido de corticoides durante el embarazo se ha asociado con un riesgo incrementado en el retardo del crecimiento intrauterino. Los bebés nacidos de madres que recibieron dosis sustanciales de corticosteroides durante el embarazo deben ser cuidadosamente observados en relación a signos de hipoadrenalismo.

Estudios en animales mostraron toxicidad reproductiva tras la administración sistémica de tobramicina y dexametasona. Estos efectos se observaron en exposiciones consideradas suficientemente en exceso respecto a la dosificación máxima humana obtenida por el uso maternal del producto. La tobramicina no ha demostrado inducir teratogenicidad en ratos o conejos. La administración ocular de dexametasona al 0.1% resultó en anomalías fetales en conejos.

Tobradex suspensión oftálmica no está recomendado durante el embarazo.

Lactancia

La tobramicina es excretada en la leche humana luego de la administración sistémica. No hay datos disponibles sobre el paso de dexametasona a la leche humana. Se desconoce si tobramicina y dexametasona son excretadas en la leche humana tras administración ocular tópica. No es probable que tras el uso tópico del producto se detecten cantidades de Tobramicina y Dexametasona en la leche humana o sea capaz de producir efectos clínicos en el bebé.

El riesgo para el bebé lactante no puede excluirse. Es necesario que se tome una decisión sobre si se discontinúa el amamantamiento y si se discontinúa/abstiene de la terapia, considerando el beneficio para el bebé lactante y el beneficio para la mujer.

Efectos en la capacidad de conducir y operar maquinaria

Visión borrosa temporaria u otros disturbios visuales pueden afectar la habilidad de conducir carro o usar maquinaria. En caso que ocurra visión borrosa después de la administración, el paciente deberá esperar hasta que su visión vuelve a normal antes de conducir carro o usar maquinaria.

Nuevas reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas han sido notificadas durante ensayos clínicos con Tobradex Suspensión y son clasificadas de acuerdo a la subsecuente convención: muy común ($\geq 1/10$), común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco común ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raro ($\geq$

1/10.000 a $< 1/1.000$) y muy raro ($< 1/10.000$). Dentro de cada agrupación de frecuencia, las reacciones adversas son presentadas en orden decreciente de gravedad.

Grupo de Órganos y Sistemas	Reacciones adversas [Términos Preferidos MedDRA (v.15.1)]
Trastornos Oculares	Poco común: aumento de presión intraocular, dolor ocular, prurito ocular, molestia ocular, irritación ocular Raro: queratitis, alergia ocular, visión borrosa, ojo seco, hiperemia ocular
Trastornos gastrointestinales	Raro: disgeusia

Las reacciones adversas adicionales identificadas en la vigilancia post-mercado incluyen lo siguiente. La frecuencia no puede ser estimada a través de los datos disponibles.

Grupo de órganos y sistemas	Reacciones adversas [Términos Preferidos MedDRA (v.15.1)]
Trastornos del sistema inmunológico	Reacción anafiláctica, hipersensibilidad
Trastornos del sistema nervioso	vértigo, cefalea
Trastornos oculares	edema de párpados, eritema de párpado, midriasis, aumento del lagrimeo
Trastornos gastrointestinales	náuseas, molestias abdominales
Trastornos de piel e del tejido subcutáneo	Eritema multiforme, enrojecimiento, inflamación de la cara prurito

Interacciones:

- El uso concomitante de esteroides tópicos y antiinflamatorios no esteroideos tópicos puede aumentar el potencial de problemas para la cicatrización corneal.
- En pacientes tratados con ritonavir, las concentraciones plasmáticas de dexametasona pueden aumentar.

Sobredosis: Debido a las características de esta preparación, no hay efectos tóxicos esperados para la sobredosis ocular de este producto, o en el caso de ingestión accidental de los contenidos de una botella.

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

- Modificación de dosificación.
- Modificación de indicaciones.
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Modificación de reacciones adversas.
- Modificación de interacciones y sobredosis.
- Inserto versión TDOC-0050774 v2.0, Effective date, Enero de 2016
- Información para prescribir versión TDOC-0050774 v2.0, Effective date, Enero de 2016.

Nueva dosificación:

Posología y método de administración

Uso en adolescentes y adultos, incluyendo adultos mayores.

- Instilar una o dos gotas en el(los) saco(s) conjuntival(es) cada 4 a 6 horas. Durante las primeras 24 o 48 horas, la dosis puede incrementarse a una o dos gotas cada dos horas. La frecuencia debe reducirse gradualmente según la mejora en los signos clínicos lo justifique. Se debe tener precaución de no discontinuar la terapia prematuramente.
- En caso de enfermedad severa, instilar una o dos gotas cada hora hasta que esté controlada la inflamación, y gradualmente disminuir la frecuencia a una a dos gotas cada dos horas durante 3 días, después de ello, una a dos gotas cada 4 horas durante 5 a 8 días, y finalmente una a dos gotas cada día durante 5 a 8 días, si se considera necesario.
- Tras la cirugía de cataratas, la dosis es una gota instilada cuatro veces al día, desde el día de la cirugía hasta por 24 días. El tratamiento puede ser iniciado el día anterior a la cirugía con una gota cuatro veces al día, continuando con una gota después de la cirugía y después cuatro veces al día por hasta 23 días. De ser necesario, la frecuencia puede incrementarse hasta una gota cada dos horas para los primeros dos días del tratamiento.
- Es aconsejable que se haga un monitoreo rutinario de la presión intraocular.

Uso en niños:

- Tobradex puede ser usado en niños de 2 años y mayores en las mismas dosis que en adultos. La seguridad y eficacia en niños menores de 2 años no ha sido establecida, y los datos no están disponibles.

Uso en personas con insuficiencia hepática o renal:

- Tobradex no ha sido estudiado en estas poblaciones de pacientes. Sin embargo, debido a la baja absorción sistémica de la tobramicina y

dexametasona tras la administración tópica de este producto, el ajuste de dosis no es necesario.

Método de administración:

- Para uso oftálmico solamente.
- Tras remover la tapa, si la alteración muestra que la cinta de cierre está suelta, remover antes de usar el producto.
- Agitar fuertemente el frasco antes de usar.
- Para evitar contaminación de la punta del gotero y de la suspensión, se debe tener cuidado en no tocar los párpados, áreas adyacentes u otras superficies con la punta del gotero del frasco.
- Se recomienda cerrar suavemente el párpado y la oclusión naso lagrimal tras la instilación. Esto puede reducir la absorción sistémica de medicamentos administrados vía ocular y resultar en una reducción de los efectos adversos sistémicos.
- En caso de terapia concomitante con otros medicamentos tópicos oculares, debe permitirse un intervalo de 5 minutos entre aplicaciones sucesivas. Los ungüentos oftálmicos deben administrarse en último lugar.

Nuevas indicaciones:

- Tobradex suspensión oftálmica está indicado para la prevención y tratamiento de la inflamación y prevención de infecciones asociadas con la cirugía de cataratas en adultos y en niños mayores a dos años.
- Los esteroides de uso ocular están indicados en condiciones inflamatorias de la conjuntiva palpebral y bulbar, córnea y del segmento anterior del globo, en las que el riesgo inherente del uso de esteroides en ciertas infecciones conjuntivales esté aceptado para obtener la disminución de edema e inflamación. Estos también están indicados en uveítis anterior crónica y en lesiones de la córnea por sustancias químicas, radiación o quemaduras térmicas, o penetración de objetos extraños.
- El uso de un medicamento de combinación con un componente anti infeccioso está indicado cuando el riesgo de infección de la superficie ocular es alto o cuando se espere que números potencialmente peligrosos de bacterias estén presentes en el ojo.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a las sustancias activas o a cualquiera de los excipientes.
- Queratoconjuntivitis herpética.
- Vaccínea, varicela, y otras infecciones virales de la córnea o conjuntiva.
- Enfermedades fúngicas de las estructuras oculares o infecciones parasitarias no tratadas del ojo
- Infecciones oculares por micobacterias.

Advertencias y Precauciones Especiales De Uso:

- Sensibilidad a aminoglicósidos administrados tópicamente puede ocurrir en algunos pacientes. La severidad de las reacciones de hipersensibilidad puede variar desde efectos locales a reacciones generalizadas, como eritema, prurito, urticaria, rash cutáneo, anafilaxis, reacciones anafilácticas, o reacciones ampollas. Si se desarrolla hipersensibilidad durante el uso del medicamento, se debe discontinuar el tratamiento.
- Puede presentarse hipersensibilidad cruzada a otros aminoglicósidos, debe considerarse la posibilidad de que los pacientes que se sensibilizan a la administración tópica de tobramicina puedan sensibilizarse a otros aminoglicósidos de administración tópica y/o sistémica.
- Reacciones adversas serias incluyendo neurotoxicidad, ototoxicidad y nefrotoxicidad ocurrieron en pacientes que recibieron terapia sistémica con aminoglicósidos. Se aconseja precaución en el uso concomitante.
- El uso prolongado de corticosteroides oftálmicos puede resultar en hipertensión ocular y/o glaucoma, con daño al nervio óptico, reducción de la agudeza visual y defectos en el campo visual, y posterior formación de cataratas subcapsulares. En pacientes que reciben terapia oftálmica prolongada con corticosteroides, la presión intraocular debe ser verificada rutinaria y frecuentemente. Esto es especialmente importante en pacientes pediátricos, ya que el riesgo de hipertensión ocular inducida por corticosteroides puede ser mayor en niños y puede ocurrir de forma anticipada en relación a adultos. El riesgo del aumento de la presión intraocular y/o formación de cataratas inducido por corticosteroides es más probable en pacientes con predisposición (p.ej. diabetes).
- Síndrome de Cushing y/o supresión adrenal se pueden presentar asociados con la absorción sistémica de dexametasona oftálmica tras terapia intensiva o continua por largo plazo en pacientes con predisposición, incluyendo niños y pacientes con ritonavir. En estos casos, el tratamiento no debe interrumpirse abruptamente, sino retirándolo progresivamente.

- Los corticosteroides pueden reducir la resistencia y ayudar en el establecimiento de infecciones bacterianas, virales, fúngicas o parasitarias y enmascarar los signos clínicos de infección.
- Infecciones por hongos deben sospecharse en pacientes con ulceración corneal persistente. Si ocurre una infección fúngica, la terapia con corticosteroides debe discontinuarse.
- El uso prolongado de antibióticos tales como tobramicina puede resultar en el crecimiento excesivo de organismos no susceptibles, incluyendo hongos. De ocurrir una superinfección, la terapia apropiada debe ser iniciada.
- Los corticosteroides oftálmicos tópicos pueden retardar la cicatrización de la lesión corneal. Los AINEs tópicos también son conocidos por disminuir o retardar la cicatrización. El uso concomitante de AINEs tópicos y esteroides tópicos puede aumentar el potencial de problemas para la cicatrización.
- En enfermedades causantes del adelgazamiento de la córnea o la esclerótica, se sabe que pueden ocurrir perforaciones con el uso de corticosteroides tópicos.
- El uso de lentes de contacto no está recomendado durante el tratamiento de una infección o inflamación ocular. Tobradex* Suspensión oftálmica estéril contiene cloruro de benzalconio que puede causar irritación ocular, y se conoce que el compuesto descolora las lentes de contacto blandas. Evite contacto con lentes de contacto blandas. Caso se les permita a los pacientes usar lentes de contacto, se debe informar a los pacientes sobre la remoción de las lentes de contacto antes de la aplicación de Tobradex* Suspensión oftálmica estéril y esperar por lo menos 15 minutos antes de reinsertarlas.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad

No se han llevado a cabo estudios para evaluar el efecto de tobramicina en la fertilidad humana o animal. Hay limitados datos clínicos para evaluar el efecto de dexametasona sobre la fertilidad de machos o hembras. Dexametasona no tiene efectos adversos sobre la fertilidad en un modelo de rata tratado con gonadotropina coriónica.

Embarazo

No hay datos o hay una limitada cantidad de datos del uso ocular tópica de tobramicina y dexametasona en mujeres embarazadas. Tobramicina cruza la placenta dentro del feto tras una dosificación intravenosa en mujeres embarazadas. No se espera que tobramicina cause ototoxicidad a partir de la exposición en el útero. El uso prolongado o repetido de corticoides durante el embarazo se ha asociado con un riesgo incrementado en el retardo del crecimiento intrauterino. Los bebés nacidos de madres que recibieron dosis sustanciales de

corticosteroides durante el embarazo deben ser cuidadosamente observados en relación a signos de hipoadrenalismo.

Estudios en animales mostraron toxicidad reproductiva tras la administración sistémica de tobramicina y dexametasona. Estos efectos se observaron en exposiciones consideradas suficientemente en exceso respecto a la dosificación máxima humana obtenida por el uso maternal del producto. La tobramicina no ha demostrado inducir teratogenicidad en ratos o conejos. La administración ocular de dexametasona al 0.1% resultó en anomalías fetales en conejos.

Tobradex suspensión oftálmica no está recomendado durante el embarazo.

Lactancia

La tobramicina es excretada en la leche humana luego de la administración sistémica. No hay datos disponibles sobre el paso de dexametasona a la leche humana. Se desconoce si tobramicina y dexametasona son excretadas en la leche humana tras administración ocular tópica. No es probable que tras el uso tópico del producto se detecten cantidades de Tobramicina y Dexametasona en la leche humana o sea capaz de producir efectos clínicos en el bebé.

El riesgo para el bebé lactante no puede excluirse. Es necesario que se tome una decisión sobre si de descontinúa el amamantamiento y si se descontinúa/abstiene de la terapia, considerando el beneficio para el bebé lactante y el beneficio para la mujer.

Efectos en la capacidad de conducir y operar maquinaria

Visión borrosa temporaria u otros disturbios visuales pueden afectar la habilidad de conducir carro o usar maquinaria. En caso que ocurra visión borrosa después de la administración, el paciente deberá esperar hasta que su visión vuelve a normal antes de conducir carro o usar maquinaria.

Nuevas reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas han sido notificadas durante ensayos clínicos con Tobradex Suspensión y son clasificadas de acuerdo a la subsecuente convención: muy común ($\geq 1/10$), común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco común ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) y muy raro ($< 1/10.000$). Dentro de cada

agrupación de frecuencia, las reacciones adversas son presentadas en orden decreciente de gravedad.

Grupo de Órganos y Sistemas	Reacciones adversas [Términos Preferidos MedDRA (v.15.1)]
Trastornos Oculares	Poco común: aumento de presión intraocular, dolor ocular, prurito ocular, molestia ocular, irritación ocular Raro: queratitis, alergia ocular, visión borrosa, ojo seco, hiperemia ocular
Trastornos gastrointestinales	Raro: <i>disgeusia</i>

Las reacciones adversas adicionales identificadas en la vigilancia post-mercadeo incluyen lo siguiente. La frecuencia no puede ser estimada a través de los datos disponibles.

Grupo de órganos y sistemas	Reacciones adversas [Términos Preferidos MedDRA (v.15.1)]
Trastornos del sistema inmunológico	Reacción anafiláctica, hipersensibilidad
Trastornos del sistema nervioso	vértigo, cefalea
Trastornos oculares	edema de párpados, eritema de párpado, midriasis, aumento del lagrimeo
Trastornos gastrointestinales	náuseas, molestias abdominales
Trastornos de piel e del tejido subcutáneo	Eritema multiforme, enrojecimiento, inflamación de la cara prurito

Interacciones:

- El uso concomitante de esteroides tópicos y antiinflamatorios no esteroideos tópicos puede aumentar el potencial de problemas para la cicatrización corneal.
- En pacientes tratados con ritonavir, las concentraciones plasmáticas de dexametasona pueden aumentar.

Sobredosis: Debido a las características de esta preparación, no hay efectos tóxicos esperados para la sobredosis ocular de este producto, o en el caso de ingestión accidental de los contenidos de una botella.

3.3.7 TOBREX SOLUCIÓN OFTÁLMICA ESTÉRIL

Expediente : 47171
 Radicado : 2016151972
 Fecha : 26/10/2016
 Interesado : Laboratorios Alcon de Colombia S.A

Composición: Cada mL de solución oftálmica estéril contiene 3mg de Tobramicina

Forma farmacéutica: Solución Oftálmica Estéril

Indicaciones: Infecciones oftálmicas producidas por gérmenes sensibles a la tobramicina.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes. Adminístrese con precaución a pacientes con la función renal disminuida. Puede producir deterioro de la función auditiva. El preservante cloruro de benzalconio puede depositarse en los lentes de contacto blandos, estos deben colocarse 15 minutos después de la aplicación del fármaco.

El 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.
- Modificación de reacciones adversas.
- Modificación de interacciones y sobredosis.
- Inserto versión TDOC-0050771 v2.0, Effective date, Enero de 2016
- Información para prescribir versión TDOC-0050771 v2.0, Effective date, Enero de 2016

Nueva dosificación:

Posología y método de administración

Adultos y niños mayores de 1 año:

- Para infecciones leves a moderadas, instilar 1-2 gotas en el saco conjuntival con intervalos regulares de 4 horas entre cada instilación individual por 7 días.
- Para infecciones severas, instilar 2 gotas cada hora. Después de la mejoría de la condición, la dosificación puede ser reducida.

Población pediátrica

- TOBREX* Solución oftálmica puede ser usado en pacientes pediátricos (mayores a 1 año) a la misma dosis que en adultos. Se tiene información limitada disponible en pacientes pediátricos menores a 1 año.
- La seguridad y eficacia en pacientes pediátricos menores a 2 meses de edad no ha sido establecida.

Uso geriátrico

- No se han observadas diferencias clínicas generales en la seguridad o eficacia entre pacientes adultos mayores y otros pacientes adultos.

Insuficiencia renal

- La seguridad y eficacia de Tobrex* Solución Oftálmica Estéril no ha sido establecida en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

- La seguridad y eficacia de Tobrex* Solución Oftálmica Estéril no ha sido establecida en pacientes con insuficiencia hepática.

Método de administración

- Sólo para uso ocular.
- Mantener la botella bien cerrada cuando no esté en uso. Tras remover la tapa, si la cinta de cierre está sin seguro, remover antes de usar el producto.
- Se recomienda oclusión nasolagrimal o suave cierre del párpado. Esto puede reducir la absorción sistémica de productos medicinales administrados por vía ocular y resultan en una reducción en las reacciones sistémicas adversas.
- Si se está utilizando más de un producto tópico oftálmico, los productos necesitan administrarse al menos con 5 minutos de intervalo. Ungüentos oftálmicos deben administrarse en último lugar.
- Para evitar contaminación de la punta del cuentagotas, hay que tener cuidado para no tocar los párpados, áreas adyacentes u otras superficies con dicha punta.

Nuevas indicaciones:

Tobrex* Solución oftálmica estéril está indicado para el tratamiento de infecciones externas del ojo y sus anexos, causadas por bacterias susceptibles a la tobramicina; en particular aquellas resistentes a otros antibióticos, especialmente *Pseudomonas aeruginosa*, incluyendo pero no limitándose a:

- Conjuntivitis bacteriana
- Blefaritis
- Blefaroconjuntivitis
- Queratoconjuntivitis

- Queratitis
- Dacriocistitis
- Profilaxis pre y post operativa en intervenciones quirúrgicas del segmento anterior del ojo como otros antibióticos, se debe realizar el monitoreo adecuado a la respuesta bacteriana.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a los componentes

Advertencias y precauciones especiales de uso

- Sensibilidad a aminoglicósidos administrados tópicamente puede ocurrir en algunos pacientes. La severidad de las reacciones de hipersensibilidad puede variar desde efectos locales a reacciones generalizadas, como eritema, prurito, urticaria, rash cutáneo, anafilaxis, reacciones anafilácticas, o reacciones ampollas. Si se desarrolla hipersensibilidad durante el uso del medicamento, se debe discontinuar el tratamiento.
- Puede presentarse hipersensibilidad cruzada a otros aminoglicósidos, debe considerarse la posibilidad de que los pacientes que se sensibilizan a la administración tópica de tobramicina puedan sensibilizarse a otros aminoglicósidos de administración tópica y/o sistémica.
- Reacciones adversas serias incluyendo neurotoxicidad, ototoxicidad y nefrotoxicidad ocurrieron en pacientes que recibieron terapia sistémica con aminoglicósidos. Se aconseja precaución en el uso concomitante.
- Como con otros antibióticos, el uso prolongado de Tobrex* Solución Oftálmica Estéril puede resultar en el sobrecrecimiento de organismos no susceptibles, incluyendo hongos. Si una superinfección se presenta, se debe iniciar la terapia apropiada.
- El uso de lentes de contacto no está recomendado durante el tratamiento de una infección o inflamación ocular. Tobrex* Solución oftálmica estéril contiene cloruro de benzalconio que puede causar irritación ocular, y se conoce que el compuesto descolora las lentes de contacto blandas. Evite contacto con lentes de contacto blandas. Caso se les permita a los pacientes usar lentes de contacto, se debe informar a los pacientes sobre la remoción de las lentes de contacto antes de la aplicación de este producto y esperar por lo menos 15 minutos antes de reinsertarlas.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad

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. 03 de 2017 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

No se realizaron estudios para evaluar el efecto de la administración tópica ocular de Tobrex* Solución Oftálmica Estéril sobre la fertilidad humana.

Embarazo

No se posee o se tiene limitada cantidad de datos del uso tópico ocular de la tobramicina en mujeres embarazadas. La tobramicina cruza la placenta hacia el feto tras la administración intravenosa en mujeres embarazadas. No se espera que la tobramicina cause ototoxicidad tras la exposición uterina.

Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva a dosis consideradas lo suficientemente altas respecto a la máxima dosis en humanos derivada de Tobrex* Solución Oftálmica Estéril por lo que esto tiene limitada relevancia clínica. La tobramicina no ha mostrado inducir teratogenicidad en ratas o en conejos.

Tobrex* Solución Oftálmica Estéril debe ser usado durante el embarazo solo si es estrictamente necesario.

Lactancia

La tobramicina es excretada en la leche humana tras la administración sistémica. Se desconoce si la tobramicina es excretada en la leche humana tras la administración tópica ocular. No es probable que la cantidad de tobramicina sea detectable en la leche humana o sea capaz de producir efectos clínicos en los lactantes tras el uso tópico del producto. Sin embargo, el riesgo al niño lactante no puede ser excluido. Se debe decidir si discontinuar la lactancia o discontinuar/abstenerse de la terapia teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio de la terapia para la madre.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Visión borrosa temporal u otras alteraciones visuales pueden afectar la habilidad de conducir o usar maquinaria. Si se presenta visión borrosa en la aplicación, el paciente debe esperar hasta que la visión sea clara antes de conducir o usar maquinaria.

Nuevas interacciones:

No se han descrito interacciones clínicas relevantes con la dosificación ocular tópica.

Nuevas reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas han sido reportadas durante ensayos clínicos con Tobrex* Solución Oftálmica y están clasificados de acuerdo a la siguiente convención: Muy común ($\geq 1/10$), común ($\geq 1/100$ to $<1/10$), poco común ($\geq 1/1,000$ to $<1/100$), raras ($\geq 1/10,000$ to $<1/1,000$) y muy raras ($<1/10,000$). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de seriedad.

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas [Terminos preferidos MedDRA (v. 15.1)]
Desordenes del sistema inmune	Poco común: hipersensibilidad
Desordenes del sistema nervioso	Poco común: Dolor de cabeza
Desordenes oculares	Comunes: incomodidad ocular, hiperemia ocular Poco común: Queratitis, abrasión corneal, deficiencia visual, visión borrosa, eritema del párpado, edema palpebral, dolor ocular, ojo seco, secreción ocular, prurito ocular, lagrimeo aumentado
Desordenes de piel y tejido subcutáneo	Poco común: urticaria, dermatitis, madarosis, vitiligo, prurito, piel seca.

Se han identificado reacciones adversas adicionales por la vigilancia post-comercialización incluyendo las siguientes. Las frecuencias no pueden ser estimadas con los datos disponibles.

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas [Terminos preferidos MedDRA (v. 15.1)]
Desordenes del sistema inmune	Reacciones anafilácticas
Desordenes oculares	Alergia ocular, irritación ocular, prurito palpebral
Desordenes de piel y tejido subcutáneo	Síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, rash

Sobredosis

Debido a las características de esta preparación, no hay efectos tóxicos esperados para la sobredosis ocular de este producto, o en el caso de ingestión accidental de los contenidos de una botella.

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

- **Modificación de dosificación.**
- **Modificación de indicaciones.**
- **Modificación de contraindicaciones.**
- **Modificación de reacciones adversas.**
- **Modificación de interacciones y sobredosis.**
- **Inserto versión TDOC-0050771 v2.0, Effective date, Enero de 2016**
- **Información para prescribir versión TDOC-0050771 v2.0, Effective date, Enero de 2016**

Nueva dosificación:

Posología y método de administración

Adultos y niños mayores de 1 año:

- **Para infecciones leves a moderadas, instilar 1-2 gotas en el saco conjuntival con intervalos regulares de 4 horas entre cada instilación individual por 7 días.**
- **Para infecciones severas, instilar 2 gotas cada hora. Después de la mejoría de la condición, la dosificación puede ser reducida.**

Población pediátrica

- **TOBREX* Solución oftálmica puede ser usado en pacientes pediátricos (mayores a 1 año) a la misma dosis que en adultos. Se tiene información limitada disponible en pacientes pediátricos menores a 1 año.**
- **La seguridad y eficacia en pacientes pediátricos menores a 2 meses de edad no ha sido establecida.**

Uso geriátrico

- **No se han observadas diferencias clínicas generales en la seguridad o eficacia entre pacientes adultos mayores y otros pacientes adultos.**

Insuficiencia renal

- **La seguridad y eficacia de Tobrex* Solución Oftálmica Estéril no ha sido establecida en pacientes con insuficiencia renal.**

Insuficiencia hepática

- La seguridad y eficacia de Tobrex* Solución Oftálmica Estéril no ha sido establecida en pacientes con insuficiencia hepática.

Método de administración

- Sólo para uso ocular.
- Mantener la botella bien cerrada cuando no esté en uso. Tras remover la tapa, si la cinta de cierre está sin seguro, remover antes de usar el producto.
- Se recomienda oclusión nasolagrimal o suave cierre del párpado. Esto puede reducir la absorción sistémica de productos medicinales administrados por vía ocular y resultan en una reducción en las reacciones sistémicas adversas.
- Si se está utilizando más de un producto tópico oftálmico, los productos necesitan administrarse al menos con 5 minutos de intervalo. Ungüentos oftálmicos deben administrarse en último lugar.
- Para evitar contaminación de la punta del cuentagotas, hay que tener cuidado para no tocar los párpados, áreas adyacentes u otras superficies con dicha punta.

Nuevas indicaciones:

Tobrex* Solución oftálmica estéril está indicado para el tratamiento de infecciones externas del ojo y sus anexos, causadas por bacterias susceptibles a la tobramicina; en particular aquellas resistentes a otros antibióticos, especialmente Pseudomonas aeruginosa, incluyendo pero no limitándose a:

- Conjuntivitis bacteriana
- Blefaritis
- Blefaroconjuntivitis
- Queratoconjuntivitis
- Queratitis
- Dacriocistitis
- Profilaxis pre y post operativa en intervenciones quirúrgicas del segmento anterior del ojo como otros antibióticos, se debe realizar el monitoreo adecuado a la respuesta bacteriana.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a los componentes

- Sensibilidad a aminoglicósidos administrados tópicamente puede ocurrir en algunos pacientes. La severidad de las reacciones de hipersensibilidad puede variar desde efectos locales a reacciones generalizadas, como eritema, prurito, urticaria, rash cutáneo, anafilaxis, reacciones anafilácticas, o reacciones ampollosas. Si se desarrolla hipersensibilidad durante el uso del medicamento, se debe discontinuar el tratamiento.
- Puede presentarse hipersensibilidad cruzada a otros aminoglicósidos, debe considerarse la posibilidad de que los pacientes que se sensibilizan a la administración tópica de tobramicina puedan sensibilizarse a otros aminoglicósidos de administración tópica y/o sistémica.
- Reacciones adversas serias incluyendo neurotoxicidad, ototoxicidad y nefrotoxicidad ocurrieron en pacientes que recibieron terapia sistémica con aminoglicósidos. Se aconseja precaución en el uso concomitante.
- Como con otros antibióticos, el uso prolongado de Tobrex* Solución Oftálmica Estéril puede resultar en el sobrecrecimiento de organismos no susceptibles, incluyendo hongos. Si una superinfección se presenta, se debe iniciar la terapia apropiada.
- El uso de lentes de contacto no está recomendado durante el tratamiento de una infección o inflamación ocular. Tobrex* Solución oftálmica estéril contiene cloruro de benzalconio que puede causar irritación ocular, y se conoce que el compuesto descolora las lentes de contacto blandas. Evite contacto con lentes de contacto blandas. Caso se les permita a los pacientes usar lentes de contacto, se debe informar a los pacientes sobre la remoción de las lentes de contacto antes de la aplicación de este producto y esperar por lo menos 15 minutos antes de reinsertarlas.

Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva a dosis consideradas lo suficientemente altas respecto a la máxima dosis en humanos derivada de Tobrex* Solución Oftálmica Estéril por lo que esto tiene limitada

relevancia clínica. La tobramicina no ha mostrado inducir teratogenicidad en ratas o en conejos.

Tobrex* Solución Oftálmica Estéril debe ser usado durante el embarazo solo si es estrictamente necesario.

Lactancia

La tobramicina es excretada en la leche humana tras la administración sistémica. Se desconoce si la tobramicina es excretada en la leche humana tras la administración tópica ocular. No es probable que la cantidad de tobramicina sea detectable en la leche humana o sea capaz de producir efectos clínicos en los lactantes tras el uso tópico del producto. Sin embargo, el riesgo al niño lactante no puede ser excluido. Se debe decidir si discontinuar la lactancia o discontinuar/abstenerse de la terapia teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio de la terapia para la madre.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Visión borrosa temporal u otras alteraciones visuales pueden afectar la habilidad de conducir o usar maquinaria. Si se presenta visión borrosa en la aplicación, el paciente debe esperar hasta que la visión sea clara antes de conducir o usar maquinaria.

Nuevas interacciones:

No se han descrito interacciones clínicas relevantes con la dosificación ocular tópica.

Nuevas reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas han sido reportadas durante ensayos clínicos con Tobrex* Solución Oftálmica y están clasificados de acuerdo a la siguiente convención: Muy común ($\geq 1/10$), común ($\geq 1/100$ to $<1/10$), poco común ($\geq 1/1,000$ to $<1/100$), raras ($\geq 1/10,000$ to $<1/1,000$) y muy raras ($<1/10,000$). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de seriedad.

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas [Terminos preferidos MedDRA (v. 15.1)]

Desordenes del sistema inmune	Poco común: hipersensibilidad
Desordenes del sistema nervioso	Poco común: Dolor de cabeza
Desordenes oculares	Comunes: incomodidad ocular, hiperemia ocular Poco común: Queratitis, abrasión corneal, deficiencia visual, visión borrosa, eritema del párpado, edema palpebral, dolor ocular, ojo seco, secreción ocular, prurito ocular, lagrimeo aumentado
Desordenes de piel y tejido subcutáneo	Poco común: urticaria, dermatitis, madarosis, vitiligo, prurito, piel seca.

Se han identificado reacciones adversas adicionales por la vigilancia post-comercialización incluyendo las siguientes. Las frecuencias no pueden ser estimadas con los datos disponibles.

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas [Terminos preferidos MedDRA (v. 15.1)]
Desordenes del sistema inmune	Reacciones anafilácticas
Desordenes oculares	Alergia ocular, irritación ocular, prurito palpebral
Desordenes de piel y tejido subcutáneo	Síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, rash

Sobredosis

Debido a las características de esta preparación, no hay efectos tóxicos esperados para la sobredosis ocular de este producto, o en el caso de ingestión accidental de los contenidos de una botella.

3.3.8 SPIRIVA® RESPIMAT®

Expediente : 19991309
 Radicado : 2016155010
 Fecha : 01/11/2016
 Interesado : Boehringer Ingelheim S.A.

Composición: Cada dosis contiene 0.005mg de Tiotropio

Forma farmacéutica: Solución inhaladora

Indicaciones: EPOC: el tiotropio está indicado como tratamiento broncodilatador de mantenimiento para aliviar los síntomas de los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Asma: spiriva® respimat® está indicado como tratamiento broncodilatador de mantenimiento combinado en pacientes adultos con asma que permanecen sintomáticos durante el tratamiento con al menos corticosteroides inhalados.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a sus componentes o a atropínicos. No se recomienda para iniciar tratamiento de episodios agudos de broncoespasmo. Glaucoma de ángulo estrecho, hiperplasia prostática, obstrucción vesical; evitar el contacto del polvo con la mucosa ocular. Puede presentarse reacciones de hipersensibilidad inmediata. En compromiso renal moderado o severo (depuración de creatinina $< \text{ó} = 50 \text{ ml/min}$) monitorizar de cerca. Los medicamentos inhalados pueden ocasionar broncoespasmo inducido por inhalación. No usar más de una vez por día.

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

- Modificación de indicaciones.
- Inserto versión 20160610-CSA
- Información para prescribir versión 0269-08 del 10 de Junio de 2016

Nuevas indicaciones:

EPOC:

Spiriva® Respimat® está indicado para el tratamiento de mantenimiento de pacientes con EPOC (incluyendo bronquitis crónica y enfisema), el tratamiento de mantenimiento de la disnea asociada, la mejoría de la calidad de vida comprometida por la EPOC y la reducción de las exacerbaciones.

ASMA:

Spiriva® Respimat® está indicado como tratamiento de mantenimiento complementario para la mejoría de los síntomas de asma, la mejoría de la calidad de vida y la reducción de las exacerbaciones en los pacientes de 1 año de edad y mayores con asma, que continúan siendo sintomáticos con la administración de corticoesteroides inhalados.

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

Nuevas indicaciones:

EPOC:

Spiriva® Respimat® está indicado para el tratamiento de mantenimiento de pacientes con EPOC (incluyendo bronquitis crónica y enfisema), el tratamiento de mantenimiento de la disnea asociada, la mejoría de la calidad de vida comprometida por la EPOC y la reducción de las exacerbaciones.

ASMA:

Spiriva® Respimat® está indicado como tratamiento de mantenimiento complementario para la mejoría de los síntomas de asma, la mejoría de la calidad de vida y la reducción de las exacerbaciones en los pacientes mayores de 6 años de edad con asma, que continúan siendo sintomáticos con la administración de corticoesteroides inhalados.

No se acepta en menores de 6 años por cuanto no presento evidencia clinica suficiente que sustente la utilidad y seguridad del producto en este grupo etario para esta indicación.

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

3.3.9 ANGELIQ® 0.25 mg/0.5 mg

Expediente : 20053396
Radicado : 2016139027
Fecha : 04/10/2016
Interesado : Bayer S.A.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 0.5mg de hemihidrato de estradiol micronizado equivalente a estradiol + 0.25mg de Drospirenona Micronizada

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: Terapia de reemplazo hormonal (TRH) para el tratamiento de: 1) síntomas vasomotores asociados a la menopausia, en mujeres con útero intacto y 2) síntomas atróficos vulvares y vaginales asociados a la menopausia, en mujeres con útero intacto.

Contraindicaciones: La terapia de reemplazo hormonal (THR) no se debe iniciar en presencia de cualquiera de las condiciones expuestas a continuación. Si cualquiera de estas condiciones apareciera durante el uso de TRH, se debe suspender inmediatamente el producto: hemorragia genital anormal sin diagnosticar, sospecha o certeza de cáncer de mama, sospecha o certeza de trastornos premalignos o de neoplasias malignas, si son influidos por los esteroides sexuales, presencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos), enfermedad hepática severa, presencia o antecedentes de enfermedad renal severa, en tanto que los valores de la función renal no se hayan normalizado, tromboembolismo arterial agudo (por ej., infarto de miocardio, accidente cerebrovascular), trombosis venosa profunda activa, trastornos tromboembólicos o historia documentada de estas condiciones, alto riesgo de trombosis arterial o venosa, hipertrigliceridemia severa, embarazo o lactancia e hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias: antes de iniciar el tratamiento, se deben tener en cuenta todas las condiciones y factores de riesgo que se mencionan a continuación, cuando se determine la relación individual de beneficio/riesgo del tratamiento para la paciente. Durante el empleo de trh, el tratamiento deberá interrumpirse inmediatamente en caso de que se detecte una contraindicación, así como en las siguientes situaciones: cefaleas migrañosas o frecuentes e inusualmente intensas que se presentan por primera vez, o si existen otros síntomas posiblemente premonitores de oclusión cerebrovascular, la recurrencia de ictericia colestásica o prurito colestásico que se presentaron por primera vez durante un embarazo o durante el uso previo de esteroides sexuales, síntomas o sospecha de un evento trombótico. En caso de que se presenten por primera vez o se deterioren las siguientes condiciones o factores de riesgo, se debe realizar nuevamente el análisis individual de la relación beneficio/riesgo, teniendo en cuenta la posible necesidad de suspender la terapia. La posibilidad de un aumento del riesgo sinérgico de trombosis debe considerarse en las mujeres que tienen una combinación de factores de riesgo o presentan una mayor gravedad de un factor de riesgo individual. Este aumento del riesgo puede ser mayor que un simple riesgo acumulado de los factores. La TRH no debe prescribirse en caso de una evaluación negativa de la relación riesgo/beneficio. Tromboembolismo venoso: tanto los estudios aleatorizados controlados como los epidemiológicos han sugerido un riesgo relativo incrementado de desarrollar tromboembolismo venoso (TEV), esto es, trombosis venosa profunda o embolia pulmonar. Por lo tanto, se debería sopesar cuidadosamente el beneficio/riesgo junto con la paciente cuando se prescribe TRH a mujeres con un factor de riesgo de TEV. Generalmente, los factores de riesgo de TEV reconocidos incluyen historia personal, historia familiar (la ocurrencia de TEV en un pariente directo a una edad relativamente

temprana puede indicar predisposición genética) y obesidad severa. El riesgo de TEV también aumenta con la edad. No hay consenso sobre el posible papel de las venas varicosas en el TEV. El riesgo de TEV puede aumentar temporalmente con la inmovilización prolongada, cirugía electiva mayor o postraumática o traumatismo mayor. Dependiendo de la naturaleza del episodio y de la duración de la inmovilización, se debe considerar una interrupción temporal de la trh. Tromboembolismo arterial: en dos amplios ensayos clínicos con estrógenos equinos conjugados (CEE) y acetato de medroxiprogesterona (AMP) de manera continua y combinada, se observó un posible aumento del riesgo de enfermedad cardíaca coronaria (ECC) en el primer año de uso y posteriormente ausencia de beneficio. Un amplio ensayo clínico con CEE solo mostró una reducción potencial en las tasas de ECC en mujeres con edades comprendidas entre los 50 y 59 años y ausencia de beneficio global en la totalidad de la población de estudio. Como resultado secundario, en dos grandes ensayos clínicos con CEE solos o combinados con AMP se halló un aumento del riesgo de accidente cerebrovascular del 30% - 40%. Es incierto si estos hallazgos también se extienden a otros preparados de TRH o vías de administración distintas a la oral. Enfermedad de la vesícula biliar: se sabe que los estrógenos incrementan la litogenicidad de la bilis. Algunas mujeres están predispuestas a padecer enfermedades de la vesícula biliar durante el tratamiento con estrógenos. Demencia: hay evidencia limitada, obtenida a partir de ensayos clínicos con preparados que contienen CEE, que indica que el tratamiento hormonal puede aumentar el riesgo de probable demencia si se inicia en mujeres con edades de 65 años o mayores. El riesgo puede disminuirse si el tratamiento se inicia en la menopausia temprana, como se ha observado en otros estudios. Se desconoce si estos hallazgos también se extienden a otros preparados de TRH. Tumores y cáncer de mama: estudios clínicos y observacionales han reportado un riesgo aumentado de que se diagnostique cáncer de mama en mujeres que toman TRH durante varios años. Las estimaciones de los riesgos relativos globales de un diagnóstico de cáncer de mama, expuestas en más de 50 estudios epidemiológicos, oscilan en la mayoría de ellos entre valores de 1 y 2. El riesgo relativo aumenta con la duración del tratamiento y puede ser menor o posiblemente neutro con productos que sólo contienen estrógenos. Dos amplios ensayos clínicos aleatorizados con CEE solos o en combinación continua con AMP mostraron estimaciones del riesgo de 0,77 (IC del 95%: 0,59 - 1,01) ó de 1,24 (IC del 95%: 1,01 - 1,54) después de aproximadamente 6 años de empleo de TRH. Se desconoce si el aumento del riesgo también se extiende a otros preparados de TRH. El exceso de riesgo desaparece al término de unos pocos años después de suspender la TRH. La TRH aumenta la densidad de las imágenes mamográficas, lo cual puede afectar adversamente la detección radiológica del cáncer de mama en algunos casos. Cáncer endometrial: la exposición prolongada a los estrógenos sin oposición aumenta el riesgo de desarrollar hiperplasia o carcinoma endometrial. La adición de DRSP se opone al desarrollo de hiperplasia endometrial causada por los estrógenos. Tumores hepáticos: en casos raros se han observado tumores hepáticos benignos, e incluso más raramente malignos, después del empleo de sustancias hormonales, como las contenidas en los productos de TRH. En casos aislados, estos tumores han ocasionado hemorragia intraabdominal

potencialmente mortal. Otras afecciones: no se ha establecido una asociación general entre la TRH y el desarrollo de hipertensión arterial de relevancia clínica. Se han comunicado pequeños aumentos de la presión arterial en mujeres que toman TRH, pero son raros los incrementos con relevancia clínica. No obstante, si en casos individuales se presenta una hipertensión arterial sostenida clínicamente significativa durante el empleo de la TRH, puede considerarse suspender la TRH. Este medicamento puede potencialmente reducir la presión arterial en mujeres con presión arterial elevada. En mujeres normotensas no se esperan cambios de importancia en la presión arterial. En pacientes con insuficiencia renal puede verse limitada la capacidad de excreción de potasio. En un estudio clínico, la ingesta de DRSP no mostró un efecto sobre la concentración sérica de potasio en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Sólo cabe suponer un riesgo teórico de hiperpotasemia en pacientes cuyo nivel de potasio sérico pretratamiento se encuentre en el límite superior del intervalo de referencia y que están utilizando adicionalmente fármacos ahorradores de potasio. Los trastornos no severos de la función hepática, incluyendo hiperbilirrubinemias como el síndrome de dubin-johnson o el síndrome de rotor, deben ser estrechamente vigilados y la función hepática debe controlarse periódicamente. En caso de deterioro de los marcadores de función hepática debe suspenderse la TRH. Las mujeres con niveles de triglicéridos moderadamente elevados requieren una vigilancia especial. La TRH en estas mujeres puede estar asociada a un aumento adicional de los niveles de triglicéridos, lo que comporta riesgo de pancreatitis aguda. Aunque la TRH puede tener un efecto sobre la resistencia periférica a la insulina y sobre la tolerancia a la glucosa, no es necesario, en general, alterar el régimen terapéutico en diabéticas que empleen TRH. Sin embargo, las mujeres diabéticas deben ser observadas cuidadosamente mientras estén tomando TRH. Algunas pacientes pueden presentar manifestaciones indeseables de estimulación estrogénica por la TRH, como hemorragia uterina anormal. Hemorragia uterina anormal, frecuente o persistente durante el tratamiento, es una indicación para realizar una evaluación endometrial. Los fibroides uterinos (miomas) pueden aumentar de tamaño bajo la influencia de los estrógenos. Si esto se observara, debe interrumpirse el tratamiento. Si durante el tratamiento se reactiva una endometriosis se recomienda suspender el tratamiento. Se requiere estrecha supervisión médica (incluyendo la determinación periódica de los niveles de prolactina) si la paciente tiene un prolactinoma. En ocasiones puede aparecer cloasma, especialmente en las mujeres con antecedentes de cloasma gravídico. Las mujeres con tendencia al cloasma deben evitar la exposición al sol o a la radiación ultravioleta mientras tomen TRH. Se ha informado que las siguientes entidades ocurren o empeoran con el uso de TRH. Aunque la evidencia de una asociación con el empleo de TRH no es concluyente, las mujeres con estas entidades y tratadas con TRH deben ser vigiladas estrechamente: epilepsia, enfermedad benigna de las mamas, asma, migraña, porfiria, otosclerosis, lupus eritematoso sistémico y corea menor. En las mujeres con angioedema hereditario, los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar los síntomas del angioedema.

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

- Modificación de indicaciones.
- Inserto versión 11 / 14 de julio de 2015
- Información para prescribir versión 11 / 14 de julio de 2015

Nuevas indicaciones:

Terapia de reemplazo hormonal (TRH) para el tratamiento de síntomas vasomotores asociados a la menopausia, en mujeres con útero intacto.

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

- **Modificación de indicaciones.**
- **Inserto versión 11 / 14 de julio de 2015**
- **Información para prescribir versión 11 / 14 de julio de 2015**

Nuevas indicaciones:

Terapia de reemplazo hormonal (TRH) para el tratamiento de síntomas vasomotores asociados a la menopausia, en mujeres con útero intacto.

3.3.10. AZOPT SUSPENSIÓN OFTÁLMICA

Expediente : 229448
Radicado : 2016163523
Fecha : 17/11/2016
Interesado : Laboratorios Alcon de Colombia S.A

Composición: Cada mL de suspensión oftálmica contiene 10 mg de Brinzolamida

Forma farmacéutica: Suspensión Oftálmica Estéril

Indicaciones: Medicamento alternativo en el tratamiento de la presión intraocular elevada en pacientes con hipertensión ocular o con glaucoma de ángulo abierto.

Contraindicaciones: Contraindicado en aquellos pacientes con hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de este producto. El producto es una sulfamida y aunque

se lo administre tópicamente también se absorbe por vía sistémica. Por lo tanto, se debe tener presente que los mismos tipos de reacciones adversas que se les atribuyen a las sulfonamidas, pueden llegar a manifestarse con la administración tópica del producto. Se han registrado algunos casos fatales aunque muy raros, como consecuencia de reacciones graves severas a las sulfonamidas, incluyendo: síndrome de Stevens Johnson, necrosis epidermica toxica, necrosis hepática fulminante, agranulocitosis, anemia aplastica y otras discrasias sanguíneas. Los casos de sensibilización pueden ser recurrentes, cuando una sulfonamida se vuelve a administrar(o- se readministra, como se dice habitualmente), irrespectivamente de la vía de administración utilizada. Si se llegaran a detectar signos de reacciones, o casos de hipersensibilidad de carácter serio o grave, se deberá discontinuar el uso de esta preparación. No se recomienda su uso en pacientes con insuficiencia renal o hepática. No se recomienda la administración concomitante del producto con inhibidores orales de la anhidrasa carbónica. No usar en niños, 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:

- Armonización de indicaciones.
- Armonización de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Modificación de interacciones.
- Modificación de reacciones adversas y sobredosis.

Nueva armonización de indicaciones:

Azopt está indicado en el tratamiento de glaucoma de ángulo abierto o tratamiento de hipertensión ocular. La brinzolamida está indicado en el tratamiento de la presión intraocular elevada, en pacientes con hipertensión ocular o glaucoma de ángulo abierto.

Nueva armonización de contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a la sustancia activa, a cualquiera de los excipientes o a las sulfonamidas.
- Insuficiencia renal severa.
- Acidosis hiperclorémica

Nueva armonización de advertencias y precauciones especiales:

- Pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad, frecuentes en todos los derivados de sulfonamida en pacientes que reciben Azopt* Suspensión, porque se absorben sistemáticamente. Si hay signos de reacciones graves o hipersensibilidad, descontinúe el uso de este producto.

- Se han reportado trastornos ácido-base con los inhibidores orales de anhidrasa carbónica. Use con precaución en pacientes con riesgo de insuficiencia renal por el posible riesgo de acidosis metabólica.
- El posible rol de brinzolamida en la función endotelial corneal no se ha investigado en pacientes con corneas afectadas (en particular en pacientes con recuento bajo de células endoteliales). Se recomienda supervisión cuidadosa de pacientes con corneas afectadas, como pacientes con diabetes mellitus o distrofías corneales.
- Azopt* Suspensión, contiene cloruro de benzalconio que puede causar irritación ocular y se conocen por decolorar los lentes de contacto blandos. Evite el contacto con lentes de contacto blandos. Los pacientes deben recibir instrucciones de quitarse los lentes de contacto antes de la aplicación de Azopt* Suspensión y esperar al menos 15 minutos antes de volverlos a poner.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad

Los estudios en animales con brinzolamida no demostraron algún efecto en la fertilidad. No se han realizado estudios para evaluar el efecto de la administración ocular tópica de brinzolamida en la fertilidad humana.

Embarazo

No hay o hay una cantidad limitada de datos del uso de brinzolamida oftálmica en mujeres embarazadas.

Los estudios en animales con brinzolamida han mostrado toxicidad en la reproducción después de la administración sistémica.

Lactancia

Se desconoce si brinzolamida o sus metabolitos se excretan en la leche humana después de la administración ocular tópica; por lo tanto no se puede excluir un riesgo para el bebé lactante. En estudios con animales después de la administración oral, se detectaron niveles mínimos de brinzolamida en la leche materna.

Efectos en la capacidad de conducir y operar maquinaria

La visión borrosa temporal u otros trastornos visuales pueden afectar la capacidad para conducir o usar maquinaria. Si ocurre visión borrosa después de la instilación, el paciente debe esperar hasta que la visión se aclare antes de conducir u operar maquinaria

Nuevas interacciones:

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Azopt* Suspensión es un inhibidor de la anhidrasa carbónica y, aunque se administra por vía tópica, se absorbe sistemáticamente. Se han reportado trastornos ácido-base con

los inhibidores orales de anhidrasa carbónica. Se debe considerar la probabilidad de interacciones en pacientes que reciben Azopt* Suspensión.

Hay una posibilidad de un efecto aditivo en los efectos sistémicos conocidos de la inhibición de la anhidrasa carbónica en pacientes que reciben un inhibidor oral de la anhidrasa carbónica y Azopt* Suspensión. No se recomienda la administración concomitante de Azopt* Suspensión e inhibidores orales de anhidrasa carbónica.

Nuevas Reacciones adversas:

Se han reportado las siguientes reacciones adversas durante estudios clínicos con Azopt* Suspensión y se clasifican de acuerdo a la siguiente convención: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), nada frecuente ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), con muy poca frecuencia ($< 1/10.000$). Dentro de cada agrupación de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Clase de Sistema por Órgano	Reacciones Adversas Términos Preferidos de MedDRA (v. 15.1)
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuente: depresión Nada frecuente: insomnio
Trastornos del Sistema nervioso	Poco frecuente: mareo, parestesia, cefalea Nada frecuente: deterioro de memoria, somnolencia

Trastornos oculares	Frecuente: visión borrosa, irritación ocular, dolor ocular, malestar ocular, hiperemia ocular Poco frecuente: erosión corneal, queratitis punteada, queratitis, conjuntivitis, conjuntivitis alérgica, blefaritis, fotofobia, resequedad ocular, astenopia, prurito ocular, aumento del lagrimeo, secreción ocular, lagañas en los bordes de los párpados Nada frecuente: edema corneal, diplopía, reducción de la agudeza visual, fotopsia.
Trastornos del oído y del laberinto	Nada frecuente: tinnitus
Trastornos cardiacos	Nada frecuente: angina pectoris, frecuencia cardiaca irregular

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Poco frecuente: disnea, epistaxis, rinorrea, dolor orofaríngeo, síndrome tusígeno de la vía aérea superior, irritación de la garganta Nada frecuente: hiperreactividad bronquial, congestión del tracto respiratorio superior, congestión sinusal, congestión nasal, tos, resequead nasal
Trastornos gastrointestinales	Frecuente: disgeusia Poco frecuente: náusea, diarrea, dispepsia, malestar abdominal, resequead
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuente: erupción cutánea Nada frecuente: urticaria, alopecia, prurito generalizado
Trastornos generales y condiciones del sitio de la administración	Poco frecuente: fatiga Nada frecuente: dolor en el pecho, sensación de nerviosismo, astenia, irritabilidad

Las reacciones adversas adicionales identificadas en la vigilancia post-comercialización incluyen las siguientes. No se pueden calcular las frecuencias a partir de los datos disponibles.

Clasificación de Sistema por Órgano	Reacciones Adversas Término preferido del MedDRA (v. 15.1)
Trastornos del metabolismo y nutrición	Disminución del apetito

Trastornos del sistema nervioso	Hipoestesia
Trastornos vasculares	Disminución de la presión arterial
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Artralgia

Sobredosis

Desequilibrio de los electrolitos, desarrollo de un estado acidótico, y posibles efectos en el sistema nervioso pueden ocurrir. Se deberán supervisar los niveles de electrolitos en suero (especialmente potasio) y los niveles de pH en la sangre.

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

- Armonización de indicaciones.
- Armonización de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Modificación de interacciones.
- Modificación de reacciones adversas y sobredosis.

Nueva armonización de indicaciones:

Azopt está indicado en el tratamiento de glaucoma de ángulo abierto o tratamiento de hipertensión ocular: La brinzolamida está indicado en el tratamiento de la presión intraocular elevada, en pacientes con hipertensión ocular o glaucoma de ángulo abierto.

Nueva armonización de contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a la sustancia activa, a cualquiera de los excipientes o a las sulfonamidas.
- Insuficiencia renal severa.
- Acidosis hiperclorémica

Nueva armonización de advertencias y precauciones especiales:

- Pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad, frecuentes en todos los derivados de sulfonamida en pacientes que reciben Azopt* Suspensión,

porque se absorben sistemáticamente. Si hay signos de reacciones graves o hipersensibilidad, descontinúe el uso de este producto.

- Se han reportado trastornos ácido-base con los inhibidores orales de anhidrasa carbónica. Use con precaución en pacientes con riesgo de insuficiencia renal por el posible riesgo de acidosis metabólica.
- El posible rol de brinzolamida en la función endotelial corneal no se ha investigado en pacientes con corneas afectadas (en particular en pacientes con recuento bajo de células endoteliales). Se recomienda supervisión cuidadosa de pacientes con corneas afectadas, como pacientes con diabetes mellitus o distrofías corneales.
- Azopt* Suspensión, contiene cloruro de benalconio que puede causar irritación ocular y se conocen por decolorar los lentes de contacto blandos. Evite el contacto con lentes de contacto blandos. Los pacientes deben recibir instrucciones de quitarse los lentes de contacto antes de la aplicación de Azopt* Suspensión y esperar al menos 15 minutos antes de volverlos a poner.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad

Los estudios en animales con brinzolamida no demostraron algún efecto en la fertilidad. No se han realizado estudios para evaluar el efecto de la administración ocular tópica de brinzolamida en la fertilidad humana.

Embarazo

No hay o hay una cantidad limitada de datos del uso de brinzolamida oftálmica en mujeres embarazadas.

Los estudios en animales con brinzolamida han mostrado toxicidad en la reproducción después de la administración sistémica.

Lactancia

Se desconoce si brinzolamida o sus metabolitos se excretan en la leche humana después de la administración ocular tópica; por lo tanto no se puede excluir un riesgo para el bebé lactante. En estudios con animales después de la administración oral, se detectaron niveles mínimos de brinzolamida en la leche materna.

Efectos en la capacidad de conducir y operar maquinaria

La visión borrosa temporal u otros trastornos visuales pueden afectar la capacidad para conducir o usar maquinaria. Si ocurre visión borrosa después de la instilación, el paciente debe esperar hasta que la visión se aclare antes de conducir u operar maquinaria

Nuevas interacciones:

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Azopt* Suspensión es un inhibidor de la anhidrasa carbónica y, aunque se administra por vía tópica, se absorbe sistemáticamente. Se han reportado trastornos ácido-base con los inhibidores orales de anhidrasa carbónica. Se debe considerar la probabilidad de interacciones en pacientes que reciben Azopt* Suspensión.

Hay una posibilidad de un efecto aditivo en los efectos sistémicos conocidos de la inhibición de la anhidrasa carbónica en pacientes que reciben un inhibidor oral de la anhidrasa carbónica y Azopt* Suspensión. No se recomienda la administración concomitante de Azopt* Suspensión e inhibidores orales de anhidrasa carbónica.

Nuevas Reacciones adversas:

Se han reportado las siguientes reacciones adversas durante estudios clínicos con Azopt* Suspensión y se clasifican de acuerdo a la siguiente convención: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), nada frecuente ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), con muy poca frecuencia ($< 1/10.000$). Dentro de cada agrupación de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Clase de Sistema por Órgano	Reacciones Adversas Términos Preferidos del MedDRA (v. 15.1)
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuente: depresión Nada frecuente: insomnio
Trastornos del Sistema nervioso	Poco frecuente: mareo, parestesia, cefalea Nada frecuente: deterioro de memoria, somnolencia

Trastornos oculares	Frecuente: visión borrosa, irritación ocular, dolor ocular, malestar ocular, hiperemia ocular Poco frecuente: erosión corneal, queratitis punteada, queratitis, conjuntivitis, conjuntivitis alérgica, blefaritis, fotofobia, resequedad ocular, astenopia, prurito ocular, aumento del lagrimeo, secreción ocular, lagañas en los bordes de los párpados Nada frecuente: edema corneal, diplopía, reducción de la
Trastornos del oído y del laberinto	Nada frecuente: tinnitus
Trastornos cardiacos	Nada frecuente: angina pectoris, frecuencia cardiaca irregular

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Poco frecuente: disnea, epistaxis, rinorrea, dolor orofaríngeo, síndrome tusígeno de la vía aérea superior, irritación de la garganta Nada frecuente: hiperreactividad bronquial, congestión del tracto respiratorio superior, congestión sinusal, congestión nasal, tos, resequead nasal
Trastornos gastrointestinales	Frecuente: disgeusia Poco frecuente: náusea, diarrea, dispepsia, malestar abdominal, resequead
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuente: erupción cutánea Nada frecuente: urticaria, alopecia, prurito generalizado
Trastornos generales y condiciones del sitio de la administración	Poco frecuente: fatiga Nada frecuente: dolor en el pecho, sensación de nerviosismo, astenia, irritabilidad

Las reacciones adversas adicionales identificadas en la vigilancia post-comercialización incluyen las siguientes. No se pueden calcular las frecuencias a partir de los datos disponibles.

Clasificación de Sistema por Órgano	Reacciones Adversas Término preferido del MedDRA (v. 15.1)
Trastornos del metabolismo y nutrición	Disminución del apetito

Trastornos del sistema nervioso	Hipoestesia
Trastornos vasculares	Disminución de la presión arterial
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Artralgia

Sobredosis

Desequilibrio de los electrolitos, desarrollo de un estado acidótico, y posibles efectos en el sistema nervioso pueden ocurrir. Se deberán supervisar los niveles de electrolitos en suero (especialmente potasio) y los niveles de pH en la sangre.

3.3.11. GAZYVA®

Expediente : 20065694
 Radicado : 2015172413 / 2016130524
 Fecha : 16/09/2016
 Interesado : Productos Roche S.A.

Composición: Cada 40 mL contiene 1000mg de Obinutuzumab

Forma farmacéutica: Solución concentrada para solución para infusión

Indicaciones: Gazyva® en combinación con clorambucilo está indicado para el tratamiento de pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC) no tratada previamente.

Contraindicaciones: Gazyva® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida (mediada por IGE) al obinutuzumab o a alguno de los excipientes. Precauciones y advertencias: debe registrarse (o identificarse) claramente en la historia clínica del paciente el nombre comercial del producto administrado con objeto de mejorar la trazabilidad de los biomedicamentos.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016007984 emitido mediante Acta No. 05 de 2016, numeral 3.3.2 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de indicaciones.
- Inserto versión CDS 4.0 de Agosto de 2015

- Información para prescribir versión CDS 4.0 de Agosto de 2015

Nuevas indicaciones:

Leucemia linfocítica crónica

Gazyva® en combinación con clorambucilo está indicado para el tratamiento de pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC) no tratada previamente.

Linfoma folicular

Gazyva en combinación con bendamustina, seguido por el tratamiento de mantenimiento con GAZYVA, está indicado en el tratamiento de pacientes con linfoma folicular (LF) que no han respondido o han sufrido una progresión de la enfermedad durante el tratamiento con rituximab o con un régimen que contuviera rituximab o después del mismo.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora Recomendó negar la modificación de indicaciones puesto que el estudio allegado GAO4753G o GADOLIN aún se encuentra en curso y se requieren datos adicionales de evaluaciones posteriores del protocolo con miras a determinar con mayor precisión la eficacia y seguridad del producto en el nuevo uso propuesto con respecto a sobrevida libre de progresión y sobrevida global. Adicionalmente, la Sala señala que los datos mostrados hasta mayo de 2015 indican que las diferencias en los tiempos de sobre vida libre de progresión no logran traducirse en diferencias en sobrevida global.

3.3.12. ILEVRO® 0.3% SUSPENSIÓN OFTÁLMICA

Expediente : 20068507
 Radicado : 2016103238
 Fecha : 29/07/2016
 Interesado : Laboratorios Alcon de Colombia S.A

Composición: Cada mL contiene 3mg de Nepafenaco

Forma farmacéutica: Suspensión oftálmica

Indicaciones: Indicado para el tratamiento del dolor y la inflamación asociados a la cirugía de cataratas.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los ingredientes de la fórmula o a otros aines.

Advertencias y precauciones: aumento del tiempo de sangrado: con algunos fármacos antiinflamatorios no esteroides, incluido ilevro™ (suspensión oftálmica de nepafenaco) al 0,3 %, existe el potencial de aumento del tiempo de sangrado debido a interferencia con la agregación trombocítica. Ha habido informes que indican que los fármacos antiinflamatorios no esteroides aplicados en los ojos pueden causar un aumento del sangrado de los tejidos oculares (incluido hipema) junto con la cirugía ocular. Se recomienda usar ilevro™ (suspensión oftálmica de nepafenaco) al 0,3 % con precaución en pacientes con tendencias conocidas al sangrado o que están recibiendo otros medicamentos que puedan prolongar el tiempo de sangrado. Demora de la cicatrización: los fármacos antiinflamatorios no esteroides (Aine) tópicos, incluido ilevro™ (suspensión oftálmica de nepafenaco) al 0,3 %, pueden retardar o demorar la cicatrización. También se sabe que los corticosteroides tópicos retardan o demoran la cicatrización. El uso concomitante de fármacos aine tópicos y corticosteroides tópicos puede aumentar el potencial de problemas de cicatrización. Efectos corneales: el uso de fármacos aine tópicos puede ocasionar queratitis. En algunos pacientes susceptibles, el uso continuado de fármacos aine tópicos puede ocasionar ruptura del epitelio, adelgazamiento corneal, erosión corneal, ulceración corneal o perforación corneal. Estos eventos pueden constituir una amenaza para la vista. Los pacientes con indicios de ruptura del epitelio corneal deben interrumpir inmediatamente el uso de fármacos aine tópicos, incluido ilevro™ (suspensión oftálmica de nepafenaco) al 0,3 %, y se debe hacer un control cuidadoso de la salud de la córnea. La experiencia posterior a la comercialización con fármacos aine tópicos indica que es posible que los pacientes con cirugías oculares complicadas, denervación corneal, defectos del epitelio corneal, diabetes mellitus, enfermedades de la superficie ocular (p. Ej., síndrome de ojo seco), artritis reumatoide o repetidas cirugías oculares en un período corto tengan un mayor riesgo de eventos adversos corneales que pueden llegar a constituir una amenaza para la vista. Los fármacos aine tópicos deben usarse con precaución en estos pacientes. La experiencia posterior a la comercialización con fármacos aine tópicos también indica que el uso más de 1 día antes de la cirugía o el uso posterior a los 14 días después de la cirugía puede aumentar el riesgo del paciente y la gravedad de los eventos adversos corneales. Uso de lentes de contacto: ilevro™ (suspensión oftálmica de nepafenaco) al 0,3 % no debe administrarse mientras se usan lentes de contacto. Uso en poblaciones específicas: embarazo: efectos teratógenos.

Categoría c para el embarazo: los estudios de reproducción realizados con nepafenaco en conejos y ratas en dosis orales de hasta 10 mg/kg/día no han revelado indicios de teratogenia debida a nepafenaco, pese a la inducción de toxicidad materna. En esta dosis, la exposición a nepafenaco y amfenaco en el plasma de los animales fue, en el

caso de las ratas, de aproximadamente 70 y 630 veces la exposición en el plasma de los seres humanos en la dosis oftálmica tópica humana recomendada, y en el caso de los conejos, de 20 y 180 veces la exposición en el plasma de los seres humanos, respectivamente. En las ratas, las dosis tóxicas a nivel materno = 10 mg/kg se asociaron a distocia, aumento de las pérdidas posteriores a la implantación, menor peso y crecimiento fetal y menor supervivencia fetal. Se ha demostrado que nepafenaco atraviesa la barrera placentaria en las ratas. No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Debido a que los estudios de reproducción realizados con animales no siempre predicen la respuesta humana, ilevro™ (Suspensión oftálmica de nepafenaco) al 0,3 % debe usarse durante el embarazo únicamente si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto. Efectos no teratogénos. Debido a los efectos conocidos de los fármacos inhibidores de la biosíntesis de las prostaglandinas en el sistema cardiovascular fetal (cierre del conducto arterial), se debe evitar el uso de ilevro™ (suspensión oftálmica de nepafenaco) al 0,3 % durante las últimas etapas del embarazo. Madres en período de lactancia: nepafenaco se excreta en la leche de ratas en período de lactancia. Se desconoce si este fármaco se excreta en la leche humana. Debido a que muchos fármacos se excretan en la leche humana, se debe proceder con precaución cuando se administre ilevro™ (suspensión oftálmica de nepafenaco) al 0,3 % a una mujer en período de lactancia. Uso pediátrico: no se han establecido la seguridad y eficacia de ilevro™ (suspensión oftálmica de nepafenaco) al 0,3 % en pacientes pediátricos menores de 10 años. Uso geriátrico: no se han observado diferencias generales de seguridad y eficacia entre los pacientes ancianos y más jóvenes.

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

Nuevas indicaciones:

Prevención y tratamiento del dolor y de la inflamación asociados a cirugía de catarata. Manejo del dolor e inflamación asociado con cirugía de catarata.

Reducción del riesgo del edema macular postoperatorio asociado a la cirugía de catarata en pacientes diabéticos.

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.

3.4. MODIFICACION DE CONTRAINDICACIONES

3.4.1. REVOLADE® TABLETAS 25mg

REVOLADE® TABLETAS 50mg

Expediente : 20019167 / 20019264
Radicado : 2016123384 / 2016123385
Fecha : 05/09/2016
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 la eficacia y la seguridad del eltrombopag en otros trastornos trombocitopénicos, como la trombocitopenia secundaria a quimioterapia y los síndromes mielodisplásicos (SMD).

Supervisión hepática: el tratamiento con eltrombopag puede causar anomalías analíticas hepatobiliares. En los estudios clínicos que se llevaron a cabo en pacientes adultos y 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 clínicos comparativos en pacientes trombocitopénicos con infección por el hcv se notificaron valores de alt o ast = 3 x 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 = 1,5 x 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 ($= 3 \times \text{Isn}$ en pacientes con función hepática normal o $= 3 \times \text{valor inicial}$ en pacientes con elevación de las transaminasas antes del tratamiento) y si el aumento cumple cualquiera de las siguientes condiciones:

- ☐ es progresivo.
- ☐ persiste durante al menos cuatro semanas.
- ☐ se acompaña de hiperbilirrubinemia directa.
- ☐ se acompaña de síntomas de hepatopatía o signos de descompensación hepática.

La administración de eltrombopag a pacientes con hepatopatía debe hacerse con precaución. En los pacientes con pti o aas 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 $> 200.000/\mu\text{L}$.

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 tpor 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.

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 reacciones adversas.

- Inserto Referencia No. 2016-PSB/GLC-0819-s con fecha de distribución el 8 de Julio de 2016.
- Declaración Sucinta Referencia No. 2016-PSB/GLC-0819-s con fecha de distribución el 8 de Julio de 2016.

Nuevas reacciones adversas:

Reacciones adversas identificadas: Población de los estudios sobre hepatitis C (Revolade 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 mediastínicos

Muy frecuentes Tos

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes Náuseas, diarrea

Trastornos hepatobiliares

Frecuentes Hiperbilirrubinemia

Frecuentes Lesión hepática farmacógena

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy frecuentes Prurito, alopecia

Frecuentes **Exantema**

Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo

Muy frecuentes Mialgia

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes Cansancio, pirexia, escalofríos, astenia, edema periférico, síndrome pseudogripal

Reacciones adversas procedentes de los datos posteriores a la aprobación del producto.

Trastornos vasculares

Rara Microangiopatía trombótica
con insuficiencia renal aguda

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

De frecuencia Cambio de color de la piel*
desconocida

**En pacientes tratados con eltrombopag, se observó un cambio de color de la piel (incluidas la hiperpigmentación y la coloración amarillenta de la piel) con dosis superiores a 100 mg por día. El cambio de color de la piel se observó especialmente en pacientes que recibían eltrombopag para indicaciones que requieren la administración de dosis elevadas del fármaco, como el síndrome mielodisplásico*

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 para el producto de la referencia se encuentra un requerimiento en el Acta No. 18 de 2016, numeral 3.1.9.5., relacionado con el nuevo grupo etario que se incluye en la información allegada.

3.5. MODIFICACIÓN DE CONDICIÓN DE VENTA

3.5.1 DUPHALAC® SOLUCION ORAL

Expediente : 50786
Radicado : 2016156589
Fecha : 03/11/2016
Interesado : Abbott Laboratories de Colombia S.A

Composición: Cada 100mL contienen 66.7 g de Lactulosa

Forma farmacéutica: Solución oral

Indicaciones: Laxante indicado para:

- estreñimiento: regulación del ritmo fisiológico del colon.
- cuando el objetivo terapéutico es la obtención de una deposición blanda (hemorroides, cirugía anal/ano-rectal).

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los ingredientes de la solución oral.
- Galactosemia.
- Obstrucción gastrointestinal, perforación digestiva o riesgo de perforación digestiva.

Advertencias y precauciones de uso:

Se aconseja consultar con un médico en caso de:

- Síntomas de dolor abdominal de causa indeterminada antes de iniciar el tratamiento.
- Efecto terapéutico insuficiente después de varios días de tratamiento.

La lactulosa debe ser administrada con cuidado en pacientes que son intolerantes a la lactosa.

Con respecto al contenido de azúcar, la dosis utilizada normalmente para tratar el estreñimiento no debe constituir un problema en las personas diabéticas. El uso de dosis muy altas puede requerir ajuste de la dosis en los diabéticos.

El uso crónico de dosis no ajustadas, así como el uso indebido, puede conducir a diarrea y alteración del equilibrio electrolítico.

Este producto contiene lactosa, galactosa y pequeñas cantidades de fructosa. En consecuencia, los pacientes con raros problemas hereditarios de intolerancia a la galactosa o a la fructosa, deficiencia de lactasa de lapp, o con mala absorción de la glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

Población pediátrica

El uso de laxantes en niños debe ser excepcional y bajo supervisión médica. Debe tenerse en cuenta que el reflejo de la defecación podría verse alterado durante el tratamiento.

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

Nueva condición de venta: venta bajo fórmula médica

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aceptar el cambio de condición de venta a venta bajo fórmula médica para el producto de la referencia.

3.11. CONSULTAS

3.11.1 ACETATO DE ALUMINIO LOCION PH 4.5

Expediente : 20022990
Radicado : 2016036645
Fecha : 18/03/2016
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios

Composición: Acetato de Calcio 0,079g y Sulfato de Aluminio 0,087g equivalentes a Acetato de Aluminio USP 0,05900 g 100 mL de loción.

Forma farmacéutica: Loción

Indicaciones: Astringente y emoliente

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes.

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 si el producto en su modo de uso puede tener un grupo específico (Niños o KIDS) y en que rango de edad, conforme el soporte bibliográfico aportado por el peticionario. Teniendo en cuenta que el producto le fue otorgado el registro sin un grupo Etario específico.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el grupo etario es de 2 años en adelante para el producto de la referencia.

3.11.2. NATELE EASYGELS®

Expediente : 19960586
 Radicado : 2016015546
 Fecha : 10/02/2016
 Interesado : Grupo de Registros Sanitarios

Composición: Cada cápsula contiene:

B1 (tiamina mononitrato) 3.0 mg
 Vitamina B2 (riboflavina) 3.40 mg
 Nicotinamida 17.0 mg
 Vitamina B6 (piridoxina clorhidrato) 4.0 mg
 Ácido fólico 0.60 mg
 Vitamina B12 (cianocobalamina) 2.20 mcg
 Hierro (como fumarato ferroso) 91.27 mg
 Zinc (como óxido de zinc) 18.67 mg
 Calcio (como carbonato de calcio) 311.95 mg
 Vitamina E (dl-alfa tocoferol acetato) 10.0 mg

Forma farmacéutica: Capsula blanda

Indicaciones: Suplemento multivitaminico y mineral indicado durante el embarazo y la lactancia.

Contraindicaciones: Contraindicado en pacientes con alergia conocida a cualquiera de los componentes de la capsula.

El Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre la siguiente información farmacológica relacionada para el producto en mención, teniendo en cuenta que revisada la base de datos no se encuentra concepto, con el fin de continuar con el trámite de Renovación del Registro Sanitario.

- Indicaciones: Suplemento multivitaminico y mineral indicado durante el embarazo y la lactancia.
- Contraindicaciones: Natele Easy Gels está contraindicado en los pacientes con alergia conocida a cualquiera de los componentes de la cápsula.
- Observaciones (advertencias y precauciones especiales de empleo): después de la administración se puede presentar sensibilización alérgica a cualquiera de los componentes de las cápsulas. Natele Easy Gels no está indicado para el tratamiento de la anemia perniciosa y no debe emplearse en pacientes con hipervitaminosis A y/o D, insuficiencia renal hemosiderosis, hipercalcemia e hipercalciuria. Natele Easy Gels no debe tomarse durante periodos prolongados mas alla de la duración de embarazo y/o lactancia. Si los síntomas persisten, consulte a su médico. La presencia de metilparabeno y popilparabeno puede causar reacciones alérgicas (posiblemente retardadas)
- Dosificación y empleo: Una cápsula al día o según prescripción, por via oral. Las cápsulas se pueden tomar sobre el estómago vacío o con las comidas. La duración del tratamiento queda a discreción del médico tratante
- Efectos secundarios: Natele Easy Gels es bien tolerado. En casos aislados puede presentarse constipación.
- Interacciones: No se recomienda el empleo concomitante de productos que contienen hierro y tetraciclinas, ya que interfieren mutuamente con la absorción. Si se requiere, se debe administrar los 2 medicamentos de manera separada (se recomienda un intervalo de por lo menos 2 horas). Natele Easy Gels no se debe administrar a pacientes con enfermedades de Parkinson bajo tratamiento con levodopa pura.
- Embarazo y lactancia: El hierro, las vitaminas y las sales minerales que contiene Natele Easy Gels proveen el suplemento requerido durante el embarazo y la lactancia. Natele Easy Gels es bien tolerado y las cápsulas se pueden tomar a cualquier hora, con o sin alimentos, sin que la
- Sobredosificación: En caso de ingestios accidental o inadvertida de una dosis mayor a la recomendada, se debe consultar inmediatamente al médico
- Incompatibilidades: No aplicable

- Vía de administración: Oral
- Condición de venta: Sin formula médica
- Norma farmacológica: 21.4.2.3.N30

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

Indicaciones: Suplemento multivitaminico y mineral indicado durante el embarazo y la lactancia.

Contraindicaciones: Natele Easy Gels está contraindicado en los pacientes con alergia conocida a cualquiera de los componentes de la cápsula.

Advertencias y precauciones especiales de empleo: Después de la administración se puede presentar sensibilización alérgica a cualquiera de los componentes de las cápsulas. Natele Easy Gels no está indicado para el tratamiento de la anemia perniciosa y no debe emplearse en pacientes con hipervitaminosis A y/o D, insuficiencia renal hemossiderosis, hipercalcemia e hipercalcemia. Natele Easy Gels no debe tomarse durante periodos prolongados mas allá de la duración de embarazo y/o lactancia. Si los síntomas persisten, consulte a su médico. La presencia de metilparabeno y popilparabeno puede causar reacciones alérgicas (posiblemente retardadas)

Dosificación y empleo: Una cápsula al día o según prescripción, por via oral. Las cápsulas se pueden tomar sobre el estómago vacío o con las comidas. La duración del tratamiento queda a discreción del médico tratante

Efectos secundarios: Natele Easy Gels es bien tolerado. En casos aislados puede presentarse constipación.

Interacciones: No se recomienda el empleo concomitante de productos que contienen hierro y tetraciclinas, ya que interfieren mutuamente con la absorción. Si se requiere, se debe administrar los 2 medicamentos de manera separada (se recomienda un intervalo de por lo menos 2 horas). Natele Easy Gels no se debe administrar a pacientes con enfermedades de Parkinson bajo tratamiento con levodopa pura.

Embarazo y lactancia: El hierro, las vitaminas y las sales minerales que contiene Natele Easy Gels proveen el suplemento requerido durante el embarazo y la lactancia.

Natele Easy Gels es bien tolerado y las cápsulas se pueden tomar a cualquier hora, con o sin alimentos, sin que la

Sobredosificación: En caso de ingestios accidental o inadvertida de una dosis mayor a la recomendada, se debe consultar inmediatamente al médico

Incompatibilidades: No aplicable

Vía de administración: Oral

Condición de venta: Sin formula médica

Norma farmacológica: 21.4.2.3.N30

3.11.3. FLOBACT - D

Expediente : 19955026
Radicado : 2015140602
Fecha : 23/10/2015
Fecha CR : 03/10/2016
Interesado : El Grupo Técnico de Medicamentos de la Dirección de Medicamentos

Composición:Cada ml. de suspensión oftálmica contiene: dexametasona acetato (equivalente a 1,0 mg de dexametasona base), ciprofloxacina clorhidrato (equivalente a 3,0 mg de ciprofloxacina base).

Forma Farmacéutica: Suspensión Oftálmica.

Indicaciones: Infecciones bacterianas del segmento anterior del ojo causadas por gérmenes sensibles a la ciprofloxacina, con componente inflamatorio

Contraindicaciones y Advertencias: Hipersensibilidad al medicamento, lesiones tuberculosas o virales de la córnea y la conjuntiva y aquellas ocasionadas por hongos, glaucoma y cataratas.

El Grupo de Registros sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos, solicita a los Comisionados emitir concepto sobre actualización de Indicaciones , Contraindicaciones, precauciones y Advertencias incluyendo su condición de venta , para el producto de la referencia, teniendo presente que el producto corresponde a un Registro sanitario en Renovación y en la búsqueda realizada en entidades de referencia , la combinación de activos en forma farmacéutica suspensión no fue encontrada. Si bien el producto se encuentra incluido en Normas farmacológicas, esto fue desde el año 1994 y desde entonces no se observan actualizaciones de la

información farmacológica. El peticionario anexa información para soportar la aprobación del producto.

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. OXIGENO MEDICINAL 93%

Radicado : 16118005
Fecha : 04/11/2016

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos, incluir en norma farmacológica el oxígeno medicinal al 93%. Lo anterior teniendo presente que:

- 1) A la fecha se han otorgado registros sanitarios para oxígeno medicinal al 93% V/V
- 2) La USP actual vigente acepta el producto Oxígeno al 93%

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda incluir oxígeno medicinal al 93% V/V forma farmacéutica gas en la Norma Farmacológica 16.7.0.0.N20.

3.11.5. CIDETOX® 125 mg CÁPSULAS CIDETOX® ELIXIR

Expediente : 20027951 / 20023159
Radicado : 2016048640 / 2015125646
Fecha RCR : 22/08/2016
Interesado : LabQuifar LTDA

Composición:

Cada cápsula de gelatina dura contiene teofilina en Microgránulos de Liberación Sostenida al 75 %, 166.67 mg, equivalente a teofilina 125 mg.
Cada 100 mL de elixir contiene teofilina anhidra 533 mg

Forma farmacéutica: Cápsula de Gelatina Dura de Liberación Prolongada.
Elixir

Indicaciones: Broncodilatador.

Contraindicaciones: Adminístrese con precaución en ancianos y en niños, en enfermedad cardíaca o hepática y en pacientes con úlcera péptica.

El Grupo de Registros Sanitarios solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos, conceptuar sobre la información farmacológica allegada en la renovación de los productos, dado que no se encuentra conceptuada en Actas e incluyen las mismas contraindicaciones y advertencias a diferentes formas farmacéuticas; Elixir, Cápsulas de Gelatina Dura y Ampollas.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que las Contraindicaciones y las Advertencias y precauciones para los productos de la referencia, deben quedar así:

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo, a las bases xánticas o a alguno de los excipientes.
- Taquiarritmia aguda.
- Infarto de miocardio reciente.

Advertencias y precauciones:

Teofilina debe utilizarse con precaución, ajustando individualmente la dosis. Los controles periódicos de los niveles plasmáticos contribuyen a la optimización y seguridad del tratamiento.

Se deberá tener máxima precaución en pacientes con: Angina inestable - Tendencia a taquiarritmia - Hipertensión severa - Cardiomiopatía obstructiva hipertrófica - Hipertiroidismo - Trastornos convulsivos (epilepsia) - Úlcera gástrica y/o duodenal - Porfiria - Insuficiencia hepática y renal. En estos casos únicamente se utilizará este medicamento en caso de ser estrictamente necesario.

Debe prestarse especial precaución en todos aquellos pacientes que puedan tener alterada la eliminación de la teofilina, como en los siguientes casos:

- Personas con múltiples patologías, pacientes gravemente enfermos y/o pacientes en cuidados intensivos (por ejemplo, con edema pulmonar agudo, sepsis o shock) conlleva un aumento del riesgo de intoxicación y por tanto debe controlarse mediante una monitorización terapéutica del fármaco.
- Pacientes con insuficiencia hepática, insuficiencia cardíaca congestiva y las personas de edad avanzada (mayores de 60 años) y niños menores de 1 año,

eliminan la teofilina a velocidad inferior a lo normal, luego deberán emplearse dosis inferiores.

- Los pacientes fumadores tiene aumentada la eliminación hepática de teofilina por lo que este tipo de pacientes pueden precisar dosis superiores del preparado, y/o intervalos de dosificación más cortos.
- Se debe tomar en cuenta el tratamiento previo con otros medicamentos que contienen teofilina.

La aparición de sintomatología gastrointestinal (náuseas, vómitos, etc.) o nerviosa (irritación, insomnio) no es indicativo fiable de sobredosificación. El medio más seguro de control es la medida de los niveles plasmáticos de teofilina.

Las formulaciones de liberación sostenida no son intercambiables entre sí, debido a sus perfiles farmacocinéticos diferentes. Se requiere un reajuste previo de la pauta posológica.

Para la presentación de liberación prolongada:

Este medicamento contiene sacarosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, malabsorción de glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento.

Interferencia con pruebas analíticas

La teofilina puede interferir en las determinaciones de ácido úrico, de catecolaminas urinarias y de ácidos grasos libres en plasma. Los métodos espectrofotométricos de determinación de los niveles séricos de teofilina pueden ser alterados por: fenilbutazona, furosemida, probenecid, teobromina. Las bebidas de té, café o cola, el chocolate y el paracetamol pueden inducir valores altos falsos de teofilinemia

Embarazo

Debe evitarse el uso de la teofilina en el primer trimestre del embarazo ya que no se dispone de suficiente experiencia en la administración de este preparado durante este período. La administración durante el segundo y el tercer trimestre del embarazo se hará únicamente en aquellos casos donde el beneficio a obtener justifique el posible riesgo y siempre bajo estrecha supervisión médica, ya que la teofilina atraviesa la placenta y puede producir efectos simpaticomiméticos en el feto. A medida que avanza el estado de gestación, pueden disminuir la unión a proteínas plasmáticas y el aclaramiento de la teofilina, por lo que puede ser necesaria una reducción de la dosis para evitar los efectos adversos. Aunque la teofilina puede inhibir las contracciones uterinas, parece que no prolonga el parto en mujeres asmáticas.

Lactancia

La teofilina pasa a la leche materna, de forma que las concentraciones séricas en el lactante pueden alcanzar niveles terapéuticos. En general no se recomienda su uso durante este periodo. Si se administra este fármaco a mujeres en periodo de lactancia se deberán emplear las mínimas dosis terapéuticas posibles, debiéndose advertir a las madres que la lactancia se debe realizar antes de tomar la dosis de teofilina que corresponda, además de los posibles síntomas que pueden manifestarse en el niño como taquicardia o hiperexcitabilidad.

3.12. ACLARACIONES

3.12.1. LIFERTRON PLUS

Expediente : 19949361
 Radicado : 2015093635
 Fecha : 2015/10/13
 Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

Composición: DI- Alfatocoferil Acetato / Vitamina E Sintética (Equivalente A 400,00ui De Vitamina E) - Vitamina A Palmitato (1,700,000ui) (Equivalente A 5000,00ui De Vitamina A) - L (+) Selenio metionina 5000,00 Mcg/G (Equivalente A 200,00mcg De Selenio) - Óxido De Zinc 80.35% Zn (Plomo <10ppm) (Equivalente A 40,00mg De Zinc) –

Forma farmacéutica: Cápsula blanda

Indicaciones: Deficiencia de vitaminas A y E, minerales, zinc y selenio.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes. Hipervitaminosis A y E.

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, conceptuar sobre la composición cualicuantitativa (concentración de vitaminas y minerales) del producto, sus Indicaciones, contraindicaciones y advertencias y condición de venta, dando cumplimiento a lo establecido en la norma farmacológica 21.4.2.3 N10 y teniendo en cuenta que la cantidad reportada sobrepasan los valores de referencia diarios pero no el Nivel de ingesta máximo tolerable para suplementos dietarios establecidos en el anexo 1 del Decreto 3863 de 2008; es necesario contar con dicha información para continuar con el proceso de evaluación de la solicitud de renovación del Registro Sanitario allegada bajo radicado No. 2015093635 del 22/07/2015, expediente:

19949361. La información farmacológica solicitada actualmente es la siguiente: Indicaciones (del registro): Suplemento de dietas deficientes en los componentes de la fórmula, complemento dietético. Contraindicaciones y advertencias: Ninguna conocida. Condición de venta: Con receta médica Tener en cuenta los conceptos de la Sala Especializada emitidos para este mismo producto: Acta No. 34 de 2004 numeral 2.3.3.

Concepto: La Comisión Revisora no acepta el producto por cuanto se desconocen patologías generadas por deficiencias selectivas de los componentes de la fórmula propuesta, adicionalmente la concentración de zinc supera lo aceptado en Norma Farmacológica. Acta No. 09 de 2005 numeral 2.12.1

Concepto: Revisada la información presentada por el interesado para el producto en respuesta, al Acta No. 34 de 2004 numeral 2.3.3 la Comisión Revisora, la considera adecuada y recomienda su aceptación. La respuesta que allegó el interesado con respecto a lo conceptuado en el Acta No. 34 de 2004 numeral 2.3.3 fue la siguiente: El laboratorio Procaps S.A. solicita la inclusión de su producto en normas, dado que existe el producto Acevital Tabletas de Laboratorios Lutecia De Colombia S.A., el cual contiene los mismos principios activos y en las misma cantidades que el producto de Procaps y para el cual el INVIMA concedió Registro Sanitario número INVIMA 2002M-0001858. Se informa a la Sala Especializada que actualmente el Registro Sanitario citado por el interesado está cancelado desde el año 2011.

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.

3.12.2. PEDIAVIT JALEA

Expediente : 19942637
 Radicado : 15115069
 Fecha : 28/10/2015
 Interesado : Procaps S.A.

Composición: Cada 100 mL contiene ácido ascórbico 1000 mg, gluconato ferroso dihidrato (equiv. a 16 mg/5mL de hierro) 2764 mg, nicotinamida 200 mg, piridoxina clorhidrato (vitamina B6) (equiv. a 1,3mg/5mL de piridoxina) 32 mg, riboflavina 5 fosfato sódica (equiv. a 2mg/5mL de riboflavina) 54,8 mg, tiamina clorhidrato (equiv. a 2,0mg/5mL de tiamina) 50,8 mg, vitamina A palmitato (equivalente a 3400UI/5ml de vitamina A) 40 mg, cianocobalamina(vitamina B12) (1:1000) (equivalente. a 5 µg/5 mL de cianocobalamina) 100 mg, vitamina E sintética/ DL-alfatocoferil acetato (equiv. a

8,33UI/5mL de vitamina E 166,6 mg, vitamina D3 1000000UI/g (equiv.a 500UI/5mL de vit. D) 10 mg

Forma farmacéutica: Jalea

Indicaciones: Suplemento vitamínico con hierro

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, respuesta al concepto emitido en el Acta No. 08 de 2015, numeral 3.12.24, con el fin de justificar el uso del producto Pediavit Jalea como suplemento vitamínico para niños menores de dos años.

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

3.12.3. PEDIAVIT ZINC

Expediente : 19940150
Radicado : 2013084392
Fecha : 2013/07/30
Fecha CR : 2015/10/19
Interesado : Procaps S.A.

Composición:

Cada mL de solución oral contiene:

Ácido ascórbico 100mg. D-pantenol (Dexpantenol) 4.90 mg. Gluconato ferroso dihidrato 42.84 mg equivalente a hierro elemental 5.00 mg, Nicotinamida 20 mg, Piridoxina clorhidrato (vitamina B6) 1.50 mg, Riboflavina 5 fosfato sódica 3.4364 mg equivalente a Riboflavina Base 2.50 mg, Tiamina clorhidrato 3.00 mg, Vitamina A palmitato (1.700.000 U.I.)/5 mg equivalente a Vitamina A 8500 U.I. Vitamina B12 (1:1000) equivalente a Cianocobalamina 6 µg, Vitamina D3 (1.000.000 UI/g) 1.7 mg equivalente a Vitamina D 1700 U.I., Sulfato de zinc monohidratado equivalente a zinc 11.25 mg.

Forma farmacéutica: Solución oral

Indicaciones: Suplemento vitamínico con minerales.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes.

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora repuesta al auto generado por concepto emitido mediante Acta No. 07 de abril de 2015 numeral 3.1.2.1 de la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, con el fin de que se confirme la inclusión de la norma farmacológica, Indicaciones, contraindicaciones y condición de venta y si es posible la dosificación.

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.

3.12.4. FLUVESTRAN

Radicado : 16128661

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 02 de 2017, numeral 3.6.2., en el sentido de indicar que el radicado correcto para este producto es el No. 16128661 y no como aparece en el Acta mencionada.

3.16. UNIFICACIONES

3.16.1. ELETRIPTAN

Radicado : 2015164785
Expediente : 20103203
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo hidrobromuro de eletriptano equivalente a eletriptan en las siguientes concentraciones y formas farmacéuticas:

Composición:

Hidrobromuro de eletriptano equivalente a eletriptan 20mg.
Hidrobromuro de eletriptano equivalente a eletriptan 40mg.
Hidrobromuro de eletriptano equivalente a eletriptan 80mg.

Forma farmacéutica: Comprimidos por 20, 40 y 80 mg

Indicaciones:

Tratamiento agudo de la migraña con o sin aura en adultos.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a cualquier componente de la preparación.
Insuficiencia hepática grave.

Pacientes con hipertensión no controlada.

Pacientes con cardiopatía coronaria confirmada, incluyendo cardiopatía isquémica (angina de pecho, infarto de miocardio previo o isquemia silenciosa confirmada), síntomas objetivos o subjetivos de cardiopatía isquémica o angina de Prinzmetal.
Pacientes con patología vascular periférica.

Síndrome Wolff-Parkinson-White o arritmias asociadas con cualquier otro desorden de la conducción eléctrica del corazón
Pacientes con historia de accidente cerebrovascular (ACV) o episodio isquémico transitorio (EIT).

Administración concomitante de ergotamina y sus derivados (incluida la metisergida) y otros agonistas de los receptores 5-HT_{1d} con eletriptano.
Embarazo, lactancia y niños menores de 18 años.
Dentro de las 48 horas siguientes al tratamiento con los siguientes inhibidores CYP3A4: Ketoconazol, itraconazol, eritromicina, claritromicina, amprenavir, ritonavir, indinavir, squinavir, nelfinavir y nefazodona.

Precauciones y advertencias:

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a galactosa, de insuficiencia de lactasa de Lapp o de malabsorción de glucosa o galactosa, no deben tomar este medicamento. Este medicamento puede producir reacciones alérgicas porque contiene laca de aluminio de color amarillo anaranjado (E110).

Puede provocar asma, especialmente en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico.

Eletriptan no debe utilizarse junto con inhibidores potentes de CYP3A4, p. ej. ketoconazol, itraconazol, eritromicina, claritromicina, josamicina e inhibidores de la proteasa (ritonavir, indinavir y nelfinavir).

Eletriptan debe ser utilizado solamente cuando se haya establecido un diagnóstico claro de migraña. Eletriptan no está indicado para el tratamiento de la migraña hemipléjica, oftalmopléjica o basilar. Eletriptan no debe ser administrado para el tratamiento de las cefaleas “atípicas”, p. ej. Cefaleas que pueden estar relacionadas con una patología posiblemente grave (ictus, rotura de aneurisma) en los que la vasoconstricción cerebrovascular puede ser perjudicial. Eletriptán puede asociarse a síntomas transitorios incluyendo dolor y opresión torácicos que pueden ser intensos y extenderse a la garganta. Si tales síntomas se consideraran indicativos de cardiopatía isquémica, no debe administrarse ninguna dosis adicional y se debe realizar una evaluación adecuada.

Pacientes con insuficiencia cardiaca

Eletriptan no debe administrarse sin una evaluación previa en pacientes con una posible enfermedad cardiaca no diagnosticada ni en pacientes con riesgo de enfermedad coronaria (EC) (p.ej. pacientes con hipertensión, diabéticos, fumadores o sometidos a un tratamiento de sustitución de la nicotina, varones mayores de 40 años, mujeres postmenopáusicas y pacientes con antecedentes familiares importantes de EC). Puede que los exámenes cardiacos no identifiquen a todos los pacientes que padecen una enfermedad cardiaca y, en casos muy raros, han aparecido alteraciones cardiacas graves en pacientes sin enfermedad cardiovascular subyacente cuando se han administrado agonistas 5-HT₁. Los pacientes en los que la EC está establecida no deben ser tratados con ELETRIPTAN. Los agonistas del receptor 5-HT₁ se han asociado con vasoespasmo coronario. Se han comunicado casos raros de isquemia o infarto miocárdicos con agonistas del receptor 5-HT₁. Las reacciones adversas pueden ser más frecuentes durante la utilización simultánea de triptanes con preparados medicinales que contengan la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*). Dentro del intervalo de dosis clínicas, se han observado incrementos ligeros y transitorios de la presión arterial con dosis de eletriptán de 60 mg o superiores. Sin embargo, en el programa de ensayos clínicos, estos incrementos no se asociaron con secuelas clínicas. El efecto fue mucho más pronunciado en sujetos con daño renal y en ancianos. En pacientes con daño renal, el intervalo de las medias de los incrementos máximos de la presión arterial sistólica fue de 14-17 mmHg (normal 3 mmHg) y para la presión arterial diastólica fue de 14-21 mmHg (normal 4 mmHg). En ancianos, el incremento máximo medio de la presión arterial sistólica fue de 23 mmHg comparado con 13 mmHg en adultos jóvenes (placebo 8 mmHg). También se han recibido notificaciones post-comercialización de aumentos en la presión arterial en pacientes que estaban tomando dosis de 20 y de 40 mg de eletriptán, en pacientes que no sufrían daño renal y que no eran ancianos.

Cefalea por sobremedicación

El uso prolongado de cualquier analgésico para el tratamiento de la cefalea puede agravarlas. Si sospecha o experimenta esta situación se debe buscar ayuda médica y discontinuar el tratamiento. El diagnóstico de la cefalea por sobremedicación puede sospecharse en pacientes que sufren cefaleas frecuentes o diarias a pesar del (o debidas al) uso habitual de medicamentos antimigrañosos.

Síndrome serotoninérgico: Se han notificado casos de síndrome serotoninérgico (incluyendo alteraciones del estado mental, inestabilidad autónoma y anomalías neuromusculares) tras la administración concomitante de triptanes con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRSs) o inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSNs). Estas reacciones pueden ser graves. Si el tratamiento concomitante de eletriptán y un ISRS o IRSN está justificado clínicamente, se aconseja una monitorización cuidadosa del paciente, especialmente al inicio del tratamiento, al incrementar la dosis, o si se añade algún otro medicamento serotoninérgico.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se dispone de datos clínicos sobre exposición a Eletriptan en el embarazo. Los estudios en animales no indican efectos perjudiciales directos o indirectos relativos al embarazo, desarrollo embrio/fetal, parto o desarrollo postnatal. Eletriptan debería utilizarse en el embarazo sólo si es estrictamente necesario.

Lactancia

Eletriptán se excreta en la leche materna. En un estudio de 8 mujeres que recibieron una dosis única de 80 mg, la cantidad total media de eletriptán en la leche materna de este grupo a lo largo de 24 horas fue del 0,02% de la dosis. Sin embargo, debe tenerse precaución cuando se considere la administración de Eletriptan a mujeres en periodo de lactancia. La exposición del niño puede minimizarse evitando la lactancia durante las 24 horas posteriores al tratamiento.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Eletriptan sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es moderada. La migraña o el tratamiento con Eletriptan pueden producir somnolencia o mareo en algunos pacientes. Debe advertirse a los pacientes que evalúen su capacidad para realizar tareas complejas, como conducir, durante los ataques de migraña y tras la administración de Eletriptan.

Dosificación:

Los comprimidos de Eletriptan deben administrarse tan pronto como sea posible tras el inicio de la cefalea migrañosa, aunque también son eficaces si se toman con posterioridad durante el ataque de migraña.

Eletriptan, administrado durante la fase de aura, no ha demostrado que prevenga la cefalea migrañosa y por tanto, Eletriptan sólo debe administrarse durante la fase de cefalea de la migraña. Los comprimidos de Eletriptan no deben utilizarse de manera preventiva.

Adultos (18-65 años)

La dosis inicial recomendada es de 40 mg. Si la cefalea reaparece en menos de 24 horas: Si la cefalea migrañosa vuelve a aparecer en las 24 horas siguientes a una respuesta inicial, una segunda dosis de Eletriptan igual a la anterior se ha mostrado eficaz para tratar la recurrencia. Si es necesario tomar una segunda dosis, ésta no deberá tomarse durante las 2 horas posteriores a la dosis inicial. Si no se obtiene respuesta: Si un paciente no obtiene respuesta a su cefalea en 2 horas con la primera dosis de Eletriptan, no debería tomar una segunda dosis para el mismo ataque, ya que los ensayos clínicos no han establecido adecuadamente la eficacia con la segunda dosis. Los ensayos clínicos realizados muestran que los pacientes que no responden al tratamiento de un ataque pueden aún responder al tratamiento de un ataque posterior. Los pacientes que no obtengan una eficacia satisfactoria con 40 mg (p.ej., con buena tolerabilidad pero sin respuesta al tratamiento en 2 ataques de 3), podrán ser tratados eficazmente con 80 mg en ataques de migraña posteriores. No se debe administrar una segunda dosis de 80 mg en las siguientes 24 horas. La dosis máxima diaria no deberá ser superior a 80 mg.

Pacientes de edad avanzada

La eficacia y seguridad de eletriptán en pacientes mayores de 65 años no ha sido evaluada sistemáticamente dado el escaso número de estos pacientes incluidos en los ensayos clínicos. Por tanto, no se recomienda el uso de Eletriptan en ancianos.

Población pediátrica

Adolescentes (12-17 años) No se ha establecido la eficacia de Eletriptan en adolescentes de 12 y 17 años.

Pacientes con daño hepático

No se requieren ajustes de dosis en pacientes con daño hepático leve o moderado. Puesto que Eletriptan no se ha estudiado en pacientes con daño hepático grave, está contraindicado en estos pacientes. Pacientes con daño renal Puesto que los efectos de Eletriptan sobre la presión arterial se incrementan en caso de daño renal, se recomienda una dosis inicial de 20 mg en pacientes con daño renal leve o moderado. La dosis máxima diaria no debe exceder los 40 mg. Eletriptan está contraindicado en pacientes con daño renal grave.

Forma de administración Los comprimidos se ingerirán enteros con un poco de agua.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Eletriptan se ha administrado en ensayos clínicos a más de 5.000 sujetos, que tomaron una o dos dosis de Eletriptan 20, 40 u 80 mg. Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia fueron astenia, somnolencia, náuseas y mareo. En los ensayos clínicos aleatorizados en los que se utilizaron dosis de 20, 40 y 80 mg, se ha mostrado una tendencia dosis-dependiente de la incidencia de acontecimientos adversos.

Lista tabulada de reacciones adversas

En pacientes que fueron tratados con dosis terapéuticas en ensayos clínicos, se notificaron las siguientes reacciones adversas (con una incidencia $\geq 1\%$ y superior a placebo). Los acontecimientos se categorizan según la frecuencia como frecuentes ($\square 1/100$, $<1/10$), poco frecuentes ($\square 1/1.000$, $<1/100$) o raras ($\square 1/10.000$, $<1/1.000$).

<i>Clasificación de órganos del sistema MedDRA</i>	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Infecciones e infestaciones	faringitis y rinitis		infección del tracto respiratorio
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			linfadenopatía
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		anorexia	
Trastornos psiquiátricos		pensamiento anormal, agitación, confusión, despersonalización, euforia, depresión e insomnio	labilidad emocional

Trastornos del sistema nervioso	somnolencia, dolor de cabeza, mareo, hormigueo o sensación anormal, hipertonia, hipoestesia y miastenia	temblor, hiperestesia, ataxia, hipocinesia, alteraciones del habla, estupor y perversión del gusto	
Trastornos oculares		visión anormal, dolor ocular, fotofobia y trastorno de la lagrimación	conjuntivitis
Trastornos del oído y del laberinto	vértigo	dolor de oído, acúfenos	
Trastornos cardiacos	palpitaciones y taquicardia		bradicardia
Trastornos vasculares	rubefacción	trastorno vascular periférico	shock

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	sensación de opresión en la garganta	disnea, trastorno respiratorio y bostezos	asma y alteración de la voz
Trastornos gastrointestinales	dolor abdominal, náuseas, boca seca y dispepsia	diarrea y glositis	estreñimiento, esofagitis, edema de la lengua y eructos
Trastornos hepatobiliares			hiperbilirrubinemia e incremento de AST
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	sudoración	erupción y prurito	trastornos de la piel y urticaria
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	dolor de espalda, mialgia	artralgia, artrosis y dolor óseo	artritis, miopatía y sacudidas musculares
Trastornos renales y urinarios		frecuencia urinaria aumentada, alteración del tracto urinario y poliuria	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			dolor de mama y menorragia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	sensación de calor, astenia, síntomas torácicos (dolor, sensación de opresión, presión), escalofríos y dolor	malestar general, edema de cara, sed, edema y edema periférico	

Los acontecimientos adversos frecuentes observados con eletriptán son los típicos acontecimientos adversos notificados con los agonistas del receptor 5-HT₁, como clase.

Durante la experiencia post-comercialización se han notificado las siguientes reacciones adversas:

Trastornos del sistema inmunológico: reacciones alérgicas, algunas de las cuales pueden ser graves, incluyendo angioedema.

Trastornos del sistema nervioso: síndrome serotoninérgico, casos raros de síncope, accidente cerebrovascular.

Trastornos vasculares: hipertensión.

Trastornos cardíacos: isquemia o infarto de miocardio, arteriospasma coronario.
Trastornos gastrointestinales: al igual que ocurre con otros agonistas 5HT 1B/1D, se han notificado casos raros de colitis isquémica, vómitos.

Interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efecto de otros medicamentos sobre eletriptán

En los ensayos clínicos pivotaes de eletriptán no se han notificado evidencias de interacciones con beta-bloqueantes, antidepresivos tricíclicos, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, y flunarizina, pero no se dispone de datos de estudios clínicos formales de interacción con estos medicamentos.

El análisis farmacocinético de la población incluida en los ensayos clínicos ha sugerido que es improbable que los siguientes medicamentos (beta-bloqueantes, antidepresivos tricíclicos, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, terapia hormonal sustitutiva a base de estrógenos, anticonceptivos orales que contengan estrógenos, y bloqueantes de los canales de calcio) tengan algún efecto sobre las propiedades farmacocinéticas de eletriptán.

Eletriptán no es un sustrato de la MAO. Por consiguiente, no es de esperar que exista una interacción entre eletriptán y los inhibidores de la MAO. Por tanto, no se han llevado a cabo estudios formales de interacción.

En estudios clínicos con propranolol (160 mg), verapamilo (480 mg) y fluconazol (100 mg) la C_{max} de eletriptán se incrementó 1,1 veces, 2,2 veces y 1,4 veces respectivamente. El aumento del AUC de eletriptán fue de 1,3 veces, 2,7 veces y 2,0 veces respectivamente. Estos efectos no se consideran clínicamente significativos puesto que no hubo aumentos asociados de la presión arterial ni de los acontecimientos adversos en comparación con la administración de eletriptán sólo.

En estudios clínicos con eritromicina (1000 mg) y ketoconazol (400 mg), inhibidores específicos y potentes de CYP3A4, se observaron aumentos significativos en la C_{max} (2 y 2,7 veces) y en el AUC (3,6 y 5,9 veces) de eletriptán, respectivamente. Este aumento de la exposición se asoció con un incremento en la t_{1/2} de eletriptán

desde 4,6 a 7,1 horas para eritromicina y de 4,8 a 8,3 horas para ketoconazol (ver sección 5.2). Por tanto, ELETRIPTAN no debe utilizarse junto con inhibidores potentes de CYP3A4, p.ej. ketoconazol, itraconazol, eritromicina, claritromicina, josamicina e inhibidores de la proteasa (ritonavir, indinavir y nelfinavir).

En ensayos clínicos con cafeína/ergotamina oral administradas 1 y 2 horas después de eletriptán, se observaron pequeños, aunque aditivos, incrementos en la presión arterial, que son predecibles teniendo en cuenta la farmacología de ambos medicamentos. Por consiguiente, se recomienda que los fármacos que contengan tanto ergotamina como derivados ergóticos (p. ej. dihidroergotamina) no se administren en las 24 horas siguientes a la administración de eletriptán. Asimismo, deben transcurrir al menos 24 horas desde la administración de un medicamento que contenga ergotamina antes de la administración de eletriptán.

Efecto de eletriptán sobre otros medicamentos

Condición De Venta: Con fórmula Médica

Vía de Administración: Oral

3.16.2. MITOMICINA 5 mg 20 mg

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo mitomicina en las siguientes concentraciones y formas farmacéuticas:

Composición: cada frasco contiene Mitomicina 5 mg, 20 mg más excipientes

Forma farmacéutica: polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Tratamiento paliativo de adenocarcinoma gástrico, pancreático, colorectal, carcinoma de célula hepática. Cáncer superficial de vejiga, carcinoma de células escamosas de cuello uterino.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al medicamento o alguno de sus excipientes. Trombocitopenia. Trastornos de la coagulación o aumento de hemorragia de cualquier etiología. Embarazo y Lactancia. Insuficiencia renal.

Precauciones y advertencias:

Antes del tratamiento con Mitomicina debe evaluarse la función renal ya que este medicamento está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal. Puede ocurrir toxicidad renal por lo que se recomienda Monitoreo continuo.

Debe administrarse bajo supervisión de un médico experimentado en quimioterapia citotóxica del cáncer. La supresión de la médula ósea, particularmente trombocitopenia y / o leucopenia son las reacciones adversas más comunes y más grave. Durante el tratamiento y por lo menos durante las siete semanas siguientes se debe hacer controles hemáticos. En caso de presentarse alteraciones se debe evaluar la interrupción. Adicionalmente puede presentarse infección debida a la inmunosupresión, en ocasiones grave y a veces fatal. No debe repetirse la dosificación a menos que el recuento de leucocitos esté por encima de $3,0 \times 10^9$ /litro o más y el recuento plaquetario sea de $90,0 \times 10^9$ /litro o superior. El máximo descenso se produce, generalmente, alrededor de la cuarta semana de tratamiento y la toxicidad es acumulativa, incrementándose el riesgo después de cada ciclo de tratamiento. Si la progresión de la enfermedad continúa después de dos ciclos de tratamiento, debe interrumpirse la administración del fármaco, ya que la oportunidad de obtener respuesta es entonces mínima.

Se ha descrito síndrome hemolítico urémico en relación con el aumento del riesgo con dosis de 60 mg o más; así como la transfusión de productos sanguíneos, puede exacerbar los síntomas; se recomienda seguimiento continuo.

Puede producirse ulceración local y celulitis por extravasación tisular durante la inyección intravenosa, por lo que la administración debe ser extremadamente cuidadosa. En el caso de producirse extravasación tisular después de la inyección intravenosa, se recomienda infiltrar inmediatamente en el área afectada 5 ml de una solución de bicarbonato sódico al 8,4% seguido de una inyección de 4 mg de dexametasona. Puede ser de algún valor la inyección sistémica de 200 mg de vitamina B6 para promover la regeneración de los tejidos dañados.

La piel no debe ponerse en contacto con el producto. La persona que administra la inyección de mitomicina debe evitar que el producto en polvo o en solución se ponga en contacto con su piel. En caso de que este hecho se produjera, debe lavarse varias veces con una solución de bicarbonato sódico al 8,4% y después con agua y jabón. No deben emplearse cremas de manos u otras preparaciones emolientes porque pueden ayudar a la penetración de trazas de mitomicina en el tejido epidérmico.

En caso de contacto con los ojos, éstos deben lavarse varias veces con loción oftálmica de bicarbonato sódico y examinarse durante algunos días por si existe daño en la córnea. Si éste se produce, debe aplicarse el tratamiento apropiado.

Este medicamento contiene 9,5 mg de sodio por cada mg de mitomicina. Lo que debe ser tenido en cuenta en pacientes con dietas pobres en sodio.

Embarazo: la mitomicina está contraindicado durante el embarazo. Se han observado cambios teratológicos en los estudios con animales. Se desconoce el efecto de en la fertilidad. Se recomienda a las mujeres en edad fértil que estén recibiendo un tratamiento con mitomicina, la utilización de un método anticonceptivo adecuado.

Lactancia: Se desconoce si la mitomicina se distribuye a la leche materna. Debido al riesgo potencial de reacciones adversas graves en lactantes, la lactancia debe interrumpirse durante el tratamiento con mitomicina.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: La influencia de mitomicina sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinaria peligrosa es moderada. Se ha observado, en raras ocasiones, debilidad generalizada y letargia. Si los pacientes se vieran afectados deben evitar conducir vehículos y utilizar maquinaria peligrosa.

El uso simultáneo con medicamentos que producen discrasia sanguínea pueden aumentar el efecto depresor de la médula ósea, se requiere ajuste de dosis.

El uso concomitante con doxorubicina puede aumentar la cardiotoxicidad, requiere ajuste de dosis.

Existe riesgo de replicación de disminución de mecanismos de respuesta inmunológica. Se debe evitar vacunas de virus vivos, así como evitar contacto estrecho con personas con vacuna oral de poliovirus.

No se debe administrar en pacientes con varicela y/o herpes zoster existente o reciente.

Precauciones de dosificación:

No se debe administrar vía intramuscular ni subcutánea ya que produce necrosis local. No se debe administrar por vía intra-arterial.

Solo debe administrarse un ciclo adicional cuando se hayan comprobado los niveles de elementos circulantes en sangre. Después de 2 ciclos es probable que no respondan.

En caso de disminución de recuento de leucocitos o plaquetas se debe interrumpir hasta la normalización.

Dosificación:

Administración intravenosa: debe llevarse a cabo lo más lentamente posible teniendo en cuenta el riesgo de extravasación.

Dosis usual de 10 a 20 mg/m². En intervalos de 1 a 6 semanas, dependiendo del esquema.

Se recomienda evaluar la toxicidad y mielosupresión realizando hemogramas de control antes de cada ciclo. En caso de presentarse efecto toxico se debe reducir la dosis.

Cáncer gástrico y páncreas, Adenocarcinoma diseminado, en combinación con otros agentes

20 mg / m (2) / dosis IV cada 6 a 8 semanas.

Tratamiento de tumores superficiales de la vejiga urinaria: Dosis usual de 10 a 40 mg disueltos en 20- 40 ml de agua para inyección. Se instila en la vejiga a través de un catéter uretral, 1 a 3 veces por semana, hasta 20 dosis. La dosis administrada debe ser retenida por al menos 1 hora. Debe vaciarse con precaución con el fin de evitar contacto local en ingle o genitales.

Prevención de recidivas de tumores superficiales de la vejiga: dosis de 4 a 10 mg instilada dentro de la vejiga a través de un catéter uretral 1 a 3 veces por semana.

La dosis debe ajustarse a la edad y condiciones del paciente.

Pacientes con insuficiencia renal: Antes del tratamiento debe evaluarse la función renal ya que este medicamento está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal.

Pacientes con insuficiencia hepática: no está recomendado en pacientes con insuficiencia hepática debido a la ausencia de experiencia y datos sobre seguridad y eficacia en este grupo de pacientes.

Administración en niños: no está recomendado en niños debido a la ausencia de experiencia y datos sobre seguridad y eficacia en este grupo de pacientes.

Reacciones adversas:

La frecuencia estimada de las reacciones adversas se ha clasificado de la manera siguiente: **Muy frecuentes** ($\geq 1/10$); **frecuentes** ($\geq 1/100$, $< 1/10$); **poco frecuentes** ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); **raras** ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); **muy raras** ($< 1/10.000$, incluyendo casos aislados).

Los efectos adversos de mitomicina son, en general, frecuentes y moderadamente importantes. Las reacciones adversas son más frecuentes con dosis totales superiores a 50 mg/m². Las más características son:

Trastornos del sistema inmunológico: *Frecuentes:* fiebre, y prurito.

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo: *Frecuentes:* alopecia, prurito, necrosis y dolor en el punto de inyección.

Trastornos vasculares: *Frecuente:* tromboflebitis.

Trastornos gastrointestinales: *Muy frecuentes:* náuseas y vómitos. *Frecuentes:* anorexia, úlcera bucal. Algunas veces se experimentan náuseas y vómitos

inmediatamente después del tratamiento, pero generalmente son leves y de corta duración.

Trastornos renales y urinarios: *Frecuentes:* incremento de los valores de creatinina sérica y/o incremento de los valores de nitrógeno ureico en sangre. Se ha presentado, ocasionalmente, toxicidad renal grave después del tratamiento, por lo que la función renal debe monitorizarse antes de empezar el tratamiento y después de cada ciclo.

Trastornos del sistema nervioso: *Frecuente:* parestesia.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: *Poco frecuentes o raros:* hemoptisis, disnea, tos y neumonía. Se ha registrado toxicidad pulmonar (disnea, tos no productiva y evidencia radiográfica de infiltraciones pulmonares) y fiebre.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: *Muy frecuentes:* anemia aplásica a las 2-4 semanas del inicio: trombocitopenia y leucopenia ($<4.000/\text{mm}^3$) *Poco frecuente o raro:* anemia. Coagulación intravascular diseminada.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Pueden producirse ulceración local y celulitis por extravasación tisular durante la inyección intravenosa, por lo que la administración debe ser extremadamente cuidadosa.

Se ha registrado sangrado, erupciones y úlceras bucales. En raras ocasiones, se ha comunicado debilidad general y letargia.

También se ha notificado Síndrome Urémico Hemolítico: consiste en anemia hemolítica microangiopática trombocitopenia ($<100.000/\text{mm}^3$), insuficiencia renal irreversible, edema pulmonar e hipertensión, con alta mortalidad.

Otras reacciones comunicadas son: estomatitis, neumonitis intersticial, fibrosis pulmonar, cefalea, visión borrosa, confusión, somnolencia, síncope, fatiga, hematemesis y diarrea

Interacciones:

Se debe administrar con precaución en pacientes que han recibido otro tratamiento antineoplásico. Se ha descrito la aparición de cardiotoxicidad en pacientes que habían recibido anteriormente un tratamiento con Doxorubicina. Se ha descrito la aparición de broncoespasmo en relación con la administración conjunta con alcaloides de la vinca (Vinblastina). También se ha referido un incremento del riesgo de síndrome hemolítico-urémico en pacientes en los que se administró concomitantemente Fluoruracilo o Tamoxifeno

Condición de venta: Con fórmula médica, intrahospitalaria

Vía de administración: intravenosa

3.16.3. NITAZOXANIDA

Radicado : 16077430

Interesado : Rociphar S.A.S.

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo Nitazoxanida en las siguientes concentraciones y formas farmacéuticas:

Suspensión oral 20 mg/mL

Polvo para reconstituir a suspensión oral cada 33.3 g para reconstituir a 100 mL de suspensión contiene nitazoxanida 2 g.

Polvo para reconstituir a suspensión oral cada 24,9 g de polvo para reconstituir a 100mL de suspensión contiene Nitazoxanida 2 g.

Polvo para reconstituir a suspensión oral cada 30 g de polvo para reconstituir a 100mL de suspensión contiene Nitazoxanida 2 g.

Tableta dispersable 100mg

Tableta dispersable 250mg

Tableta dispersable 200 mg.

Tableta recubierta 500mg

Cápsula blanda 500 mg

Tableta 500 mg

Forma farmacéutica:

Suspensión oral

Polvo para reconstituir a suspensión oral

Tableta dispensable

Capsula blanda

Tableta

Indicaciones:

Nitazoxanida está indicado en criptosporidiasis, giardiasis, amebiasis, ascaridiasis y tricocefalosis.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Niños menores de 1 año de edad.

Advertencias y Precauciones:

Puede producir náuseas algunas veces acompañadas de cefalea y anorexia y ocasionalmente vómito, malestar epigástrico inespecífico y dolor abdominal tipo cólico. Nitazoxanida puede exacerbar la gastritis, en particular el dolor epigástrico, por lo que se sugiere se administre junto con los alimentos.

Ocasionalmente puede presentarse pigmentación amarilla en conjuntivas y en orina, que desaparecen al suspender el tratamiento.

Embarazo: La Nitazoxanida está clasificada dentro de la Categoría B de riesgo en el embarazo. Los estudios de reproducción en ratas y en conejos a dosis 200 veces la dosis usual en los seres humanos, no mostraron evidencias de teratogenicidad, embriotoxicidad ni fetotoxicidad, sin embargo, no hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Puesto que la experiencia en animales no siempre puede predecir la respuesta en humanos, por razones de seguridad, sólo se utilizará durante el embarazo si es absolutamente necesario.

Lactancia: No existen datos acerca de la excreción de la Nitazoxanida en la leche humana. No se puede excluir el riesgo para los lactantes: la evidencia disponible y / o el consenso de expertos no es concluyente o es inadecuado para determinar el riesgo cuando se utiliza Nitazoxanida durante la lactancia. El médico deberá evaluar los beneficios contra los riesgos potenciales del tratamiento para la madre antes de prescribir Nitazoxanida y, si es estrictamente necesario, recomendar la suspensión de la lactancia durante el tratamiento.

Uso geriátrico: Los estudios clínicos con Nitazoxanida incluyeron pacientes geriátricos, sin que se hayan informado datos que sugieran la necesidad de modificar la posología durante su administración en estos pacientes. Sin embargo, se recomienda administrarla con precaución, teniendo en cuenta la posible disminución de algunas funciones vitales.

Uso en insuficiencia hepática y renal: No se han realizado experiencias clínicas en pacientes con estas características. Se recomienda administrarlo con precaución.

Dosificación y Grupo Etario:

En terminos generales, se recomienda la dosis de 7,5 mg/kg cada 12 horas, durante 3 días.

Como orientación posológica puede utilizarse la siguiente dosificación:

Tabletas:

- **Adultos y niños de 12 o más años de edad: 1 tableta de 500 mg de Nitazoxanida cada 12 horas, durante 3 días.**

Suspensión:

- Niños de 1 a 3 años: 100 mg de Nitazoxanida cada 12 horas, durante 3 días.
- Niños de 4 a 11 años: 200 mg de Nitazoxanida cada 12 horas, durante 3 días.
- Niños de 12 a 15 años: 300 mg de Nitazoxanida cada 12 horas, durante 3 días.
- Adultos y niños de 12 o más años de edad: 500 mg de Nitazoxanida cada 12 horas, durante 3 días.

Con el fin de favorecer la absorción y evitar posibles molestias gastrointestinales, se recomienda ingerir Nitazoxanida junto con las comidas.

Vía de Administración:

Vía oral.

Interacciones:

El metabolito activo de la Nitazoxanida presenta una elevada unión a las proteínas del plasma, se recomienda administrar la Nitazoxanida con precaución a pacientes en tratamiento con cumarínicos o warfarina pues puede incrementar los niveles plasmáticos de estos últimos, alargando el tiempo de protrombina. La Nitazoxanida no ejerce efectos inhibitorios sobre las enzimas del citocromo P450, por lo cual son improbables las interacciones con drogas metabolizadas por estas enzimas.

Efectos Adversos:

Los efectos adversos más comunes asociados con la nitazoxanida son: dolor abdominal, diarrea, náuseas, vómitos y dolor de cabeza. Otros efectos adversos menos comúnmente reportados incluyen anorexia, fiebre, flatulencia, malestar epigástrico, vértigo, debilidad, prurito y mareos. Excepcionalmente se ha reportado rash cutáneo y coloración amarillenta asintomática de la orina, e incluso del eyaculado y las escleróticas, sin valor patológico, que revirtió espontáneamente al finalizar el tratamiento. Se ha observado un aumento de los valores de creatinina y de enzimas hepáticas.

Condición de Venta: con formula facultativa.

3.9. MEDICAMENTOS VITALES NO DISPONIBLES

3.9.01. El 06 de diciembre 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 Urgencia Clínica, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016172859 del 01 de diciembre de 2016 allegado por Audifarma S.A. / Share Para el producto Inhibidor C1 esterasa 500UI polvo liofilizado.

CONCEPTO. Revisada la información allegada se evidencia que se agotaron las alternativas disponibles en el mercado para la patología del paciente, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del producto solicitado en este caso particular. Se requiere monitorización de los resultados con el uso de este medicamento y detección oportuna de los eventos adversos asociados. Se recomienda revisar la siguiente información www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.02. El 06 de diciembre 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 mediante Correspondencia del 02/12/2016 solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016133938 del 22 de septiembre de 2016 allegado por Strenuus Marketing S.A. Para el Sofosbuvir 400 mg tableta, frasco x 28 tabletas, 4 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, ampliando la historia clínica, allegando el reporte en físico de genotipificación, carga viral y teniendo en cuenta los efectos adversos presentados de prurito, insomnio, depresión con el uso de Interferon + Ribavirina + Telaprevir disponibles en el mercado 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. Se le informa al interesado que mediante Resolución 1403/2007 ya se encontraba establecido el procedimiento para el reporte de RAM.

3.9.03. El 06 de diciembre 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 2016173144 del 02 de diciembre de 2016 allegado por Orphan Drugs Pharmaceutical S.A.S. Para el Sofosbuvir 400 mg tableta, frasco x 28 tabletas, 3 frascos.

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 describe:

1. Allegar la información reportada al programa Nacional de farmacovigilancia mediante FOREAM o el aplicativo, frente a la información de la presentación de un evento adverso asociado al uso de un medicamento en este caso leucopenia y trombocitopenia severa con el uso del Boceprevir + interferón PEG+ Ribavarina.
2. Allegar reporte de evaluación por psiquiatría, donde se describa si el paciente está recibiendo algún tipo de tratamiento para su patología.

3.9.04. El 06 de diciembre 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 2016173166 del 02 de diciembre de 2016 allegado por Recordati Rare Diseases Colombia S.A.S. Para el producto Cisteamina clorhidrato 0,55% colirio oftálmico, cystadrops 12 frascos.

CONCEPTO. Revisada la información allegada que no se dispone de alternativas en el mercado para el manejo de Cistinosis Ocular. Teniendo en cuenta el balance riesgo beneficio del grupo de médicos especialistas tratantes, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado continuar 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

3.9.05. El 06 de diciembre 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 2016168563 del 24 de noviembre de 2016 allegado por Dumian Medical. Para el

producto Biotina cyto B7-Riboflavina Cyto B2, 343mg/G frasco x 100g- Ubiquinol Cyto Q 800mg/mL, sobre x 10mL- Ribosa Cytose 250 mg x frasco- Levocarnitina suspensión frasco x 120mL 100 mg/mL L-Carnitina 10% - Creatina Cytotine frasco 480 mL.

CONCEPTO. Revisada la información allegada por médico tratante, se evidencia buena tolerancia y adecuada respuesta del menor, con el uso de los productos solicitados, en virtud de lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del producto en este caso particular que requiere monitoreo con pruebas objetivas, de la tolerancia y los resultados atribuibles a los productos autorizados que se informaran al INVIMA.

3.9.06. El 06 de diciembre 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 2016173148 del 02 de diciembre de 2016 allegado por Orphan Drugs Pharmaceutical S.A.S. Para el Sofosbuvir 400 mg tableta.

CONCEPTO. Revisada la información allegada, se evidencia que no disponen de alternativas terapéuticas en el mercado para las patologías del paciente, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del producto solicitado en este caso particular. Se requiere monitorización de los resultados con el uso de este medicamento y detección oportuna de los eventos adversos asociados. Se recomienda revisar la siguiente información www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.07. El 06 de diciembre 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 2016173169 del 02 de diciembre de 2016 allegado por Recordati Rare Diseases Colombia S.A.S. Para el producto Cisteamina clorhidrato 0,55% colirio oftálmico, cystadrops frasco 5mL.

CONCEPTO. Revisada la información allegada se evidencia que no se dispone de alternativas en el mercado para la patología del paciente (Cistinosis ocular), teniendo en cuenta el balance riesgo beneficio del grupo de médicos especialistas tratantes, 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. Para próxima solicitud de continuidad

deben presentar los resultados de concentración de cistina intraleucocitaria. Se recomienda monitorización permanente durante el uso del producto solicitado (incluye los mecanismos mediante los cuales se garantizara la adherencia al tratamiento solicitado teniendo en cuenta los antecedentes del paciente donde este habría sido suministrado de forma irregular) 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

3.9.08. El 06 de diciembre 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 2016173481 del 02 de diciembre de 2016 allegado por Biomedical Pharma Ltda. Para el producto Cidofovir 75mg/mL, concentrado para solución para perfusión Heritage®.

CONCEPTO. Revisada la información allegada se evidencia que se agotaron las alternativas disponibles en el mercado para la patología del paciente, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos Y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del producto solicitado en este caso particular. Se requiere monitorización de los resultados con el uso de este medicamento y detección oportuna de los eventos adversos asociados. Se recomienda revisar la siguiente información www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.09. El 06 de diciembre 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 mediante Correspondencia, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016143925 del 12 de octubre de 2016 allegado por Audifarma S.A. / Share Para el producto Inhibidor C1 esterasa 500UI polvo liofilizado, 52 cajas, que equivalen a 104 viales (CINRYZE).

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 estado actual del paciente y de los indicadores paraclínicos con que cursa, 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**

3.9.10. El 06 de diciembre 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 mediante Correspondencia, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016136304 del 27 de septiembre de 2016 allegado por Strenuus Marketing S.A. Para el producto Tolvaptan 15mg, caja por 10 comprimidos, SAMSCA®.

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 historia clínica, allegando los criterios dx mediante los cuales descartaron otros diagnósticos diferenciales, reporte de copias de estudios de imagenología que describa el tamaño y número de quistes por riñón, ampliación de antecedentes personales, familiares, resultados del seguimiento del número de quistes, allegan el plan de monitorización para el uso del producto solicitado y aclaran dosis propuesta 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

3.9.11. El 06 de diciembre 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 mediante Correspondencia, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016128221 del 13 de septiembre de 2016 allegado por Quick Pharmacy Group. Para el producto Tolvaptan 15mg, caja por 10 Tabletas, 18 cajas,

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 historia clínica, describen los criterios mediante los cuales se realizó el diagnóstico y se descartaron los diagnósticos diferenciales, allegan reporte de estudio ecográfico. 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

3.9.12. El 06 de diciembre 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 mediante Correspondencia, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016141747 del 10 de octubre de 2016 allegado por Audifarma S.A. Para el producto Riboflavina 343mg/g polvo, CYTOB2® 1 frasco 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 no dio respuesta satisfactoria al requerimiento, ampliando la historia clínica, no describen a cual tipo de trastornos relacionados con la Biogénesis Peroxisomal corresponde la paciente, no allegan evidencia científica robusta sobre la eficacia y seguridad del medicamento solicitado en este caso en particular por lo tanto no se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular

3.9.13. El 06 de diciembre 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 mediante Correspondencia, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016142548 del 10 de octubre de 2016 allegado por Strenuus Marketing S.A.S. Para el producto Tolvaptan 15mg, caja por 10 Tabletas, 18 cajas 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 historia clínica, describiendo los criterios mediante los cuales se descartaron otros diagnósticos diferenciales, allegando reporte en físico de estudios imagenológicos, ampliación de antecedentes personales y familiares, allegan el plan de monitorización para el uso del producto solicitado 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 09 de diciembre 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 2016174768 del 06 de diciembre de 2016 allegado por Dumian medical S.A.S. Para el producto D- RIBOSA 1 g POLVO (Cytose ®) y Biotina insípida concentrada (Cyto B7®)

CONCEPTO. Revisada la información allegada se evidencia que se trata de menor con déficit de Holocarboxilasa sintetasa hospitalizada por en unidad de cuidado intensivo pediátrico, donde el grupo de cuidado médico ha realizado el balance riesgo beneficio, prescribiendo Biotina y D Ribosa como parte del tratamiento complementario de 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. Para próxima solicitud de continuidad se requiere el reporte de indicadores con que monitorizan los resultados del uso de los productos solicitados. 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

3.9.15. El 06 de diciembre 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 solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016146830 del 18 de octubre de 2016 allegado por Audifarma S.A. Para el producto Creatina suspensión oral 1,5g/15ml botella por 480ml tres botellas 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 no dio respuesta satisfactoria al requerimiento, ampliando la historia clínica, no describen a cual tipo de trastornos relacionados con la Biogénesis Peroxisomal corresponde la paciente , no allegan evidencia científica robusta sobre la eficacia y seguridad del medicamento solicitado en este caso en particular por lo tanto no se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular.

3.9.16. El 06 de diciembre 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 correspondiente al radicado 2016128224 del 13 de septiembre de 2016 allegado por Quick Pharmacy Group Para el producto Tolvaptan 15mg, caja por 10 Tabletas, 18 cajas para paciente específico

CONCEPTO. Revisada la información allegada con el recurso de reposición (carta de médico tratante y copia de la Historia Clínica 01/12/2016), la Sala Especializada de Medicamentos y productos biológicos de la Comisión Revisora del Invima, encuentra que persisten las condiciones de la negación al no establecer en forma explícita el descarte de otros diagnósticos diferenciales, no disponer de información de número y tamaño de quistes, que permitan hacer seguimiento a la enfermedad y un plan de gestión de riesgos para el manejo oportuno de los eventos asociados al uso del medicamento solicitado 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. Se ratifica la negación para este caso en particular.

3.9.17. El 06 de diciembre 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 mediante Correspondencia, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016142551 del 10 de octubre de 2016 allegado por Strenuus Marketing S.A.S. Para el producto Tolvaptan 15mg, caja por 10 Tabletas, 18 cajas 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 historia clínica, describiendo los criterios clínicos, paraclínicos para la realización del diagnóstico de enfermedad poliquística renal del adulto, allegan los criterios mediante los cuales descartaron otros diagnósticos diferenciales, allegan copia del reporte del estudio imagenológico, allegan el plan de monitorización para el uso del producto solicitado 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

3.9.18. El 09 de diciembre 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 solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016174813 del 06 de diciembre de 2016 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A.S Para el producto Sofosbuvir 400 mg tableta 6 frascos por 28 tabletas para paciente específico.

CONCEPTO. Revisada la información disponible, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible, institucional y actualizada, realizada por el médico tratante donde se describa los antecedentes, el examen físico completo, estado funcional del paciente, los tratamientos recibidos por el paciente previamente, especificando la dosis, duración y resultado de los mismos, y en caso de haber presentado eventos adversos, allegar reporte al programa Nacional de Farmacovigilancia relacionado con la presentación de evento adverso con el uso del medicamento 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. Además, allegar resultados de carga viral y laboratorios recientes, incluyendo pruebas de función hepática, recuento plaquetario y nivel de albumina, copia de biopsia hepática reciente, copia de resultados de imágenes diagnósticas, y/o ampliar la información acerca de los criterios clínicos y paraclínicos y adjuntar evidencia científica robusta que soporte la no utilización de alternativas de medicamentos para la Hepatitis C recurrente posterior a trasplante hepático con autorización para su comercialización en el país (Régimen con Interferón/Ribavirina y otro medicamento, o Simeprevir, Boceprevir, Telaprevir Daclatasvir, Asunaprevir).

3.9.19. El 09 de diciembre 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 solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016174953 del 06 de diciembre de 2016 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A.S Para el producto Sofosbuvir 400 mg tableta 6 frascos por 28 tabletas para paciente específico.

CONCEPTO. Revisada la información disponible, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible, institucional y actualizada, realizada por el médico tratante donde se describa el examen físico completo, estado funcional del paciente, los tratamientos recibidos por el paciente previamente, especificando la dosis, duración y resultado de los mismos, y en caso de haber presentado eventos adversos, allegar reporte al programa Nacional de Farmacovigilancia relacionado con la presentación de evento adverso con el uso del medicamento 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. Además, allegar resultados de laboratorios recientes, incluyendo pruebas de función hepática y nivel de albumina, copia de resultados de imágenes diagnósticas hepáticas, y/o ampliar la información acerca de los criterios clínicos y paraclínicos y adjuntar evidencia científica robusta que soporte la no utilización de alternativas de medicamentos para la Hepatitis C Genotipo 1b en pacientes recaedores con autorización para su comercialización en el país (Régimen Rivabirina/Simeprevir, por ejemplo).

3.9.20. El 09 de diciembre 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 solicita para Urgencia Clínica emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016174839 del 06 de diciembre de 2016 allegado por Gador SAS. Para el producto Sofosbuvir 400 mg tableta 3 frascos por 28 tabletas 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 donde se describa:

1. Ampliación de historia clínica donde se describa si la paciente ha utilizado algún tipo de tratamiento para su patología.
2. Allegar reporte de paraclínicos actualizados (Hemograma, GOT, GPT)
3. Allegar reporte en físico de Fibroscan

3.9.21. El 09 de diciembre 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 solicita para Urgencia Clínica emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016174336 del 06 de diciembre de 2016 allegado por Orphan Drugs Pharmaceutical S.A.S. Para el producto Sofosbuvir 400 mg tableta 3 frascos por 28 tabletas para paciente específico.

CONCEPTO. Revisada la información disponible, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible, institucional y actualizada, realizada por el médico tratante donde se describa el examen físico completo, antecedentes personales y familiares, todos los tratamientos recibidos por el paciente previamente, especificando la dosis, duración y resultado de los mismos, y en caso de haber presentado eventos adversos, allegar reporte al programa Nacional de Farmacovigilancia relacionado con la presentación de evento adverso con el uso del medicamento 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. Además, allegar resultados de laboratorios recientes, incluyendo pruebas de función hepática, hemograma y nivel de albumina, copia de resultados de imágenes diagnósticas hepáticas recientes, y/o ampliar la información acerca de los criterios clínicos y paraclínicos y adjuntar evidencia científica robusta que soporte la no utilización de alternativas de medicamentos para la Hepatitis C Genotipo 1b en pacientes recaedores con autorización para su comercialización en el país (Régimen Interferón /Rivabirina/Simeprevir, por ejemplo). Describir diagnóstico en la formula médica.

3.9.22. El 09 de diciembre 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 solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016174766 del 06 de diciembre de 2016 allegado por Dumian Medical. Para el producto Ribosa por 200g - Cytose Frasco por 200g.

CONCEPTO. Revisada la información disponible, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar: 1. Historia clínica legible, institucional y actualizada, realizada por el médico tratante donde se describa su especialidad, la fecha de atención del paciente, el motivo de consulta, la enfermedad actual, los antecedentes, el examen físico completo, estado funcional del paciente, los tratamientos recibidos por el paciente previamente, especificando la dosis, duración y resultado de los mismos. 2. Copias de los resultados de los exámenes paraclínicos que confirmen los diagnósticos mencionados y el estado metabólico actual del paciente. 3. Adjuntar la evidencia científica que respalde el uso del medicamento solicitado. 4. Revaluar la cantidad de medicamento solicitado, teniendo en cuenta que su indicación es solo en crisis no de uso diario. 5. Describir la indicación de solicitud del medicamento en la fórmula médica. 6. Describir en la solicitud de autorización de importación la forma farmacéutica.

3.9.23. El 09 de diciembre 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 solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016174963 del 06 de diciembre de 2016 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A.S. Para el producto hidrocortisona de 10mg tableta – Cortef por 100 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 describa y o allegue: 1. Reporte al programa nacional de

Farmacovigilancia del presunto fallo terapéutico con el uso de la Hidrocortisona que han usado. Se debe informar el nombre del producto, el registro sanitario y el lote2. Adjuntar paraclínicos con el uso de los medicamentos multifuente y con el solicitado Sin embargo frente a la orden judicial se debe obrar en concordancia y aprobar la importación. Se aclara que el medicamento solicitado no tiene ninguna indicación que la ranura de la tableta sea de partición, por tanto no se puede recomendar la división de la tableta.

3.9.24. El 09 de diciembre 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 solicita Urgencia Clínica para emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016174838 del 06 de diciembre de 2016 allegado por Gador SAS. Para el producto Sofosbuvir 400mg tableta, 3 frascos por 28 tabletas.

CONCEPTO. Revisada la información disponible, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible, institucional y actualizada, realizada por el médico tratante donde se describa el examen físico completo, estado funcional del paciente, los tratamientos recibidos por el paciente previamente, especificando la dosis, duración y resultado de los mismos, y en caso de haber presentado eventos adversos, allegar reporte al programa Nacional de Farmacovigilancia relacionado con la presentación de evento adverso con el uso del medicamento 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. Además, allegar resultados de carga viral y laboratorios recientes, incluyendo pruebas de función hepática, recuento plaquetario y nivel de albumina, copia de resultados de imágenes diagnósticas, y/o ampliar la información acerca de los criterios clínicos y paraclínicos y adjuntar evidencia científica robusta que soporte la no utilización de alternativas de medicamentos para la Hepatitis C con autorización para su comercialización en el país (Régimen con interferón o sin interferón; Boceprevir, Telaprevir Daclatasvir, Asunaprevir).

3.9.25. El 09 de diciembre 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 solicita Urgencia Clínica para emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016174340 del 06 de diciembre de 2016 allegado por Orphan Drugs Pharmaceutical S.A.S. Para el producto Sofosbuvir 400mg tableta, 3 frascos por 28 tabletas.

CONCEPTO. Revisada la información allegada se evidencia que se agotaron las alternativas disponibles en el mercado para el tratamiento de la Hepatitis viral C con cirrosis y genotipo 2 y 4, 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.

3.9.26. El 09 de diciembre 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 solicita Urgencia Clínica para emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016174621 del 06 de diciembre de 2016 allegado por Tecnofarma. Para el producto Pomalidomina 4mg cápsula, caja x 21 cápsulas. Pomalyst®.

CONCEPTO. Revisada la información allegada, se evidencia buena tolerancia y adecuada respuesta con el uso del producto solicitado, en virtud de lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado continuar con el uso del producto en este caso particular. 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. Para el segundo ciclo de tratamiento, debe realizar. En revisión periódica de la seguridad de Pomalidomida en lo referente a toxicidad hepática grave, insuficiencia cardíaca y enfermedad pulmonar intersticial, para nuevo ciclo de tratamiento.

3.9.27. El 09 de diciembre 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 solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016174850 del 06 de diciembre de 2016 allegado por Audifarma S.A. Para el producto Tolvaptan de 15mg, caja x 10 tabletas. Samsca®.

CONCEPTO. Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el

un paciente. Se recuerda que se dispone del mecanismo de solicitud por paciente específico, que se analiza en forma particular.

3.9.30. El 12 de diciembre 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, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016158553 del 08 de noviembre de 2016 allegado por Global Market Alliance S.A.S. Para el producto Pirfenidona 200mg tabletas, caja por 10 tabletas 18 cajas para paciente específico.

CONCEPTO. Revisada la información allegada y el estado de los medicamentos con registro sanitario vigente para el manejo de la Fibrosis Pulmonar Idiopática se evidencia que ya se cuenta en el país con medicamento con Registro Sanitario Vigente con las siguientes indicaciones aprobadas : tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática (FPI) leve a moderada en adultos, lo que conlleva a que el producto solicitado no cumple en este momento con los requisitos vigentes para ser considerado como Medicamento Vital No disponible según el Decreto 481 de 2004. Por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora no recomienda el uso del producto para este caso particular.

3.9.31. El 12 de diciembre 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, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016139823 del 05 de octubre de 2016 allegado por Audifarma S.A. / Shire Colombia S.A.S. Para el producto Hormona paratiroidea recombinante polvo estéril para reconstruir 80mg/1.13mL. 6 Q

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, ampliando la historia clínica en cuanto a las razones para no usar las hormonas recombinantes existente (Hormona recombinante humana paratiroidea (1-34) y RHRPT, por lo tanto no se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular.

3.9.32. El 12 de diciembre 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, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016150653 del 25 de noviembre de 2016 allegado por HB

Human BioScience S.A.S Para el producto Daunorubicina Liposomal 50mg/25mL, 12 viales.

CONCEPTO. CONCEPTO. Revisada la información allegada se evidencia que no 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 no recomienda el uso del producto para este caso particular.

3.9.33. El 12 de diciembre 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 solicita Urgencia Clínica para emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016175430 del 07 de diciembre de 2016 allegado por Medicarte S.A. Para el producto Sofosbuvir 400mg tableta por 84 tabletas.

CONCEPTO. Revisada la información allegada se evidencia que se agotaron las alternativas disponibles en el mercado para la patología del paciente, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del producto solicitado en este caso particular. Se requiere monitorización de los resultados con el uso de este medicamento y detección oportuna de los eventos adversos asociados. Se recomienda revisar la siguiente información www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos.

3.9.34. El 12 de diciembre 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 solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016175885 del 07 de diciembre de 2016 allegado por Audifarma S.A. Para el producto Cisteamina bitartrato 25mg cápsula. Cisteamina bitartrato 75mg cápsula. 12 frascos por 60; 3 frascos por 250 cápsulas.

CONCEPTO. Revisada la información allegada, se evidencia buena tolerancia y mejoría de parámetros de la función renal 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. Para próxima continuidad se requiere resultados de niveles de Cistina intraleucocitaria. 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

3.9.35. El 12 de diciembre 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 solicita Urgencia Clínica para emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016177139 del 09 de diciembre de 2016 allegado por Genzyme de Colombia Ltda. Para el producto Vandetanib 100mg tableta, 37 cajas x 30 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. 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.

3.9.36. El 12 de diciembre 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 solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016177010 del 09 de diciembre de 2016 allegado por Vitalchem Laboratories de Colombia S.A. Para el producto Ataluren 250mg. Polvo granulado para reconstituir a suspensión oral, 12 cajas.

CONCEPTO. Revisada la información allegada, se evidencia adecuada tolerancia y mejoría clínica con el uso de Ataluren, para el próximo control debe allegar nuevos estudios de secuenciación del gen para determinar el tipo de mutación y así definir la continuidad del medicamento en vista del balance riesgo beneficio y los resultados obtenidos hasta el momento la Sala Especializada de medicamentos productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado continuar con el uso del producto 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

3.9.37. El 12 de diciembre 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 solicita

emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016176320 del 09 de diciembre de 2016 allegado por Dumian Medical Para el producto Biotina insípida concentrada 5mg/mL.

CONCEPTO. Revisada la información allegada por médico tratante, se evidencia buena tolerancia y adecuada respuesta del menor, con el uso de los productos solicitados, en virtud de lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del producto en este caso particular que requiere monitoreo con pruebas objetivas, de la tolerancia y los resultados atribuibles a los productos autorizados que se informaran al INVIMA.

3.9.38. El 12 de diciembre 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 solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016176997 del 09 de diciembre de 2016 allegado por Vitalchem Laboratories de Colombia S.A. Para el producto Ataluren 100mg, 250mg Polvo granulado para reconstituir a suspensión oral, Translarna®.

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

3.9.39. El 12 de diciembre 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 solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016177003 del 09 de diciembre de 2016 allegado por Vitalchem Laboratories de Colombia S.A. Para el producto Ataluren 250mg Polvo granulado para reconstituir a suspensión oral, Translarna®.

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, medición con mecanismos objetivos de la evolución del paciente con el 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

3.9.40. El 12 de diciembre 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 solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016177134 del 09 de diciembre de 2016 allegado por Genzyme de Colombia Ltda. Para el producto Vandetanib 100mg tableta, 37 cajas.

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. 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

3.9.41. El 12 de diciembre 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 solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016177065 del 09 de diciembre de 2016 allegado por Strenuus Pharmaceutical Marketing S.A.S. Para el producto Cloruro de potasio 20MEQ, tableta Klor-Con, frasco x 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

3.9.42. El 14 de diciembre 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 solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016178914 del 13 de diciembre de 2016 allegado por Bristol-Myers Squibb de Colombia S.A. Para el producto Nivolumab 100mg/mL solución inyectable para infusión intravenosa-OPDIVO®.

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

3.9.43. El 14 de diciembre 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 solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016178672 del 13 de diciembre de 2016 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A.S. Para el producto epinefrina solución inyectable 0,3mL/2mL. 2 cajas por 2 autoinyectores.

CONCEPTO. Revisada la información allegada, y a pesar de las reagudizaciones que ha presentado la paciente y teniendo en cuenta el balance riesgo beneficio 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.

Para las próximas solicitudes debe allegar las pruebas ordenadas por médico tratante.

3.9.44. El 14 de diciembre 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 solicita Urgencia Clínica para emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016178976 del 13 de diciembre de 2016 allegado por Quality Soluciones

Integrales S.A.S. Para el producto Benzoato de Sodio, solución inyectable 2 g, 10mL; benzoato de sodio, 500mg oral, 10 ampollas, 9 frascos.

CONCEPTO. Revisada la información allegada se evidencia que no se cuenta con alternativas disponibles en el mercado para la patología del paciente (trastorno del ciclo de la urea) y teniendo en cuenta el balance riesgo beneficio del equipo de cuidado médico, 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.

3.9.45. El 14 de diciembre 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, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016149308 del 21 de octubre de 2016 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A.S. el 13 de diciembre de 2016 Para el producto Ubiquinol Liposomal 80mg/10mL, solución oral, caja por 30 sobres, 48 cajas.

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 historia clínica en cuanto al medicamento recibido, concentración, forma farmacéutica, dosis, duración, describen reportes de seguimiento al diagnóstico del paciente mediante imágenes y pruebas neuropsicológicas, adjuntan reportes bibliográficos evidenciando buena tolerancia y adecuada respuesta 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.

3.9.46. El 15 de diciembre 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 solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016173163 del 12 de diciembre de 2016 allegado por Recordati Rare Diseases Colombia S.A.S. Para el producto Hemina Humana 7mg/mL para solución para varios pacientes.

CONCEPTO. Revisada la información allegada se evidencia que el producto no cumple con los requisitos vigentes para ser considerado como Medicamento Vital No disponible. No se encuentra en normas farmacológicas, no adjuntaron evidencia que soportara que se trate de un medicamento indispensable e irremplazable para un grupo de pacientes por lo anterior la Sala especializada de medicamentos y productos Biológicos no aprueba la solicitud. Cabe aclarar que el producto Hemina Humana en la concentración de 25mg/ML cuenta con registro sanitario vigente INVIMA 2010M-0011655.

3.9.47. El 15 de diciembre 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 2016179400 del 02 de diciembre de 2016 allegado por Orphan Drugs Pharmaceutical S.A.S. Para el Sofosbuvir 400 mg tableta caja por 29 tabletas, Sovaldi®.

CONCEPTO. Revisada la información allegada se evidencia que no se agotaron las alternativas disponibles en el mercado para la patología del paciente 8 Ombitasvir/paritaprevir/Ritonavir), luego no se cumple con los criterios del Decreto 481 de 2004 para considerar el medicamento Sofosbuvir como un vital no disponible por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que no está suficientemente justificado el uso del producto solicitado en este caso particular.

3.9.48. El 15 de diciembre 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 correspondiente al radicado 2016136306 del 27 de septiembre de 2016 allegado por Quick Pharmacy Group S.A.S Para el producto Tolvaptan 15mg Tabletas, caja por 10 tabletas Samsca®

CONCEPTO. Revisada la información allegada con el recurso de reposición, donde se precisan los antecedentes familiares y el plan de manejo (carta de médico tratante y copia de la Historia Clínica 12/12/2016) se evidencia la confirmación de la Poliquistosis Renal y la disponibilidad de un plan de seguimiento. 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

3.9.49. El 15 de diciembre 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 correspondiente al radicado 2016136305 del 27 de septiembre de 2016 allegado por Quick Pharmacy Group S.A.S Para el producto Tolvaptan 15mg Tabletas, caja por 10 tabletas Samsca®

CONCEPTO. Revisada la información allegada con el recurso de reposición, donde se precisan los antecedentes familiares y el plan de manejo (carta de médico tratante y copia de la Historia Clínica 12/12/2016) se evidencia la confirmación de la Poliquistosis Renal y la disponibilidad de un plan de seguimiento. 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

3.9.50. El 15 de diciembre 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 2016179670 del 14 de diciembre de 2016 allegado por Strenuus Pharmaceutical Marketing. Para el producto Sofosbuvir 400 mg tableta, caja por 28 tabletas Hepcinat®

CONCEPTO. Revisada la información allegada se evidencia que se agotaron las alternativas disponibles en el mercado para la patología del paciente (Hepatitis C postrasplante), 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

3.9.51. El 15 de diciembre 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

2016179667 del 14 de diciembre de 2016 allegado por Strenuus Pharmaceutical Marketing. Para el producto Anagrelide 0,5 mg capsula Teva®

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.El interesado debe allegar la información reportada al programa Nacional de farmacovigilancia mediante FOREAM o el aplicativo, frente a la información de la presentación de un evento adverso asociado al uso de un medicamento en este caso hidroxurea y sus efectos colaterales de (mucositis, náuseas, cefalea, vómito).

2. Allegar los indicadores clínicos y paraclínicos de seguimiento.

2. Allegar reporte de paraclínicos actualizados hasta la fecha.

3.9.52 El 06 de diciembre 2017, 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, emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016171905 del 30 de noviembre de 2016 allegado por Audifarma S.A. Para el producto L-citrulina polvo al 99%.

CONCEPTO. Revisada la información disponible, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible, institucional y actualizada, realizada por el médico tratante donde se describa el examen físico completo, el estado funcional del paciente y se aclare si ha recibido el medicamento solicitado en los últimos seis meses, el cual fue autorizado previamente con el radicado 2016060092, la tolerabilidad y los hallazgos objetivos clínicos y paraclínicos de los beneficios obtenidos por el paciente con su uso que justifiquen la continuidad del mismo. Corregir el nombre del paciente en la solicitud de autorización de importación, y describir el nombre, número de identificación del paciente y la indicación en la fórmula médica, ya que en la que allegan no se encuentra.

3.9.53. El 23 de diciembre 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, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016154242 del 16 de noviembre de 2016 allegado por HB Human BioScience S.A.S Para el producto Daunorubicina Liposomal 50mg/25mL, 24 viales para paciente específico.

CONCEPTO. Revisada la información allegada se evidencia que no 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 no recomienda el uso del producto para este caso particular.

3.9.54. El 15 de diciembre 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, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016139271 del 14 de diciembre de 2016 allegado por Global Marketing Alliance Para el producto Pirfenidona 200mg Tableta para paciente específico.

CONCEPTO. Revisada la información allegada y el estado de los medicamentos con registro sanitario vigente para el manejo de la Fibrosis Pulmonar Idiopática se evidencia que ya se cuenta en el país con medicamento con Registro Sanitario Vigente con las siguientes indicaciones aprobadas : tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática (FPI) leve a moderada en adultos, lo que conlleva a que el producto solicitado no cumple en este momento con los requisitos vigentes para ser considerado como Medicamento Vital No disponible según el Decreto 481 de 2004. Por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora no recomienda el uso del producto para este caso particular. Se aclara que no existe reporte de desabastecimiento hasta la fecha actual.

3.9.55. El 11 de enero de 2017, 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 2017001800 del 10 de enero de 2017 allegado por Recordati Rare Diseases Colombia S.A.S. Para el producto Bitartrato de Cisteamina x 75 mg

CONCEPTO. Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible e institucional, realizada por el médico tratante donde se describa:

1. Ampliación de historia clínica donde se indiquen los criterios clínicos, paraclínicos para el diagnóstico de la patología.
2. Ampliación de antecedentes personales, familiares, farmacológicos.
3. No hay información de que mecanismos agotaron para mejorar la adherencia al tratamiento con la Cisteamina disponible en el país (papel de paciente, cuidadores, programa de pacientes que reciben la Cisteamina?)
4. No se allega la información del reporte obligatorio de la RAM referida al programa Nacional de Farmacovigilancia)
5. No allegan los niveles de cistina intraleucocitaria que muestren estado actual del paciente

6. Allegar reporte en físico de paraclínicos donde se evidencie el estado funcional del paciente

7. Allegar el plan de la gestión de riesgo para el uso del producto solicitado

3.9.56. El 15 de diciembre 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, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016153355 del 31 de octubre de 2016 allegado por Shire/Audifarma Para el producto Inhibidor C1 Esterasa 500Ui polvo liofilizado, 48 viales. (Cinryze®)

CONCEPTO. Revisada la información allegada y teniendo en cuenta que no existe evidencia robusta que soporte la seguridad y eficacia del producto en este grupo etareo, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora no recomienda el uso del producto para este caso particular.

3.9.57. El 16 de diciembre 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 solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016180170 del 15 de diciembre de 2016 allegado por Gestifarma S.A.S Para el producto Pirfenidona 200mg tableta – Pirfenex® caja por 30 tabletas.

CONCEPTO. Revisada la información allegada y el estado de los medicamentos con registro sanitario vigente para el manejo de la Fibrosis Pulmonar Idiopática se evidencia que ya se cuenta en el país con medicamento con Registro Sanitario Vigente (INVIMA 2016M-0017526) con las siguientes indicaciones aprobadas : tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática (FPI) leve a moderada en adultos, lo que conlleva a que el producto solicitado no cumple en este momento con los requisitos vigentes para ser considerado como Medicamento Vital No disponible según el Decreto 481 de 2004. Por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora no recomienda el uso del producto para este caso particular. Se aclara que no existe reporte de desabastecimiento hasta la fecha.

3.9.58. El 16 de diciembre 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 solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016180305 del 15 de diciembre de 2016 allegado por Yenny Carolina Garzon Rocha. Para el producto Palbociclib 125mg capsula-lbrance frasco por 21 capsulas.

CONCEPTO. Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que los interesados no han soportado que el medicamento solicitado cumpla con los criterios para ingresar el medicamento al listado de vitales no disponibles y que ahora solicitan sea autorizado como Vital no disponible para más de un paciente. No hay soportes de que sea único e irremplazable y ya se dispone en el listado en mención de radiofármacos con la misma indicación. Por lo anterior al no cumplir con los criterios del Decreto 481 del 2004, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos ratifica que no se encuentra justificado su uso. Se invita a que tramiten el Registro Sanitario de nuevo.

3.9.61. El 15 de diciembre 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, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016166573 del 14 de diciembre de 2016 allegado por Vitalchem Laboratories de Colombia S.A. Para el producto Ponatinib x 15 mg comprimido recubierto, 9 cajas x 30 comprimidos.

CONCEPTO. Una vez evaluada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora se encuentra que el interesado ha ampliado la información de la historia clínica, aclarando los criterios clínicos para el diagnóstico y el agotamiento de las alternativas disponibles en el país para el paciente que cursa con mutación T3151 en el gen ABL, además allegaron literatura científica sobre la respuesta hematológica y citogenética con el uso de este medicamento. Frente a la información alegada, la evidencia científica disponible y el balance riesgo beneficio realizado por el equipo de cuidado médico, se considera aprobar el uso del medicamento solicitado. Se requiere que el médico tratante establezca el plan de monitorización y vigilancia de los riesgos del paciente frente a la información de seguridad reportada en los ensayos clínicos del Ponatinib (incluyen episodios vasculares oclusivos, pancreatitis, infecciones respiratorias, eventos cardiovasculares) se realice el consentimiento informado del paciente, se aplique el test de calidad de vida para pacientes oncológicos y enviar al Invima un resumen de los resultados obtenidos con el uso de este medicamento. Se recuerda que 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

3.9.62. El 16 de diciembre 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, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016156086 del 15 de diciembre de 2016 allegado por Audifarma S.A. / Shire Colombia S.A.S. Para el producto Inhibidor C1 humano 500UI.

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 historia clínica, describiendo los beneficios clínicos y paraclínicos con el uso del producto solicitado 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

3.9.63. El 15 de diciembre 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 solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016179669 del 14 de diciembre de 2016 allegado por Strenuus Marketing S.A. Para el producto Sofosbuvir 400mg tableta, 3 cajas por 28 tabletas.

CONCEPTO. Revisada la información allegada se evidencia que no se agotaron las alternativas disponibles en el mercado para la patología del paciente, luego no se cumple con los criterios del Decreto 481 de 2004 para considerar el medicamento Sofosbuvir como un vital no disponible por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe aclarar las contraindicaciones explícitas para no usar las alternativas terapéuticas disponibles (Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir)

3.9.64. El 15 de diciembre 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 solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016179630 del 14 de diciembre de 2016 allegado por Audifarma S.A. Para el producto Sebelipasa Alfa 2mg/mL, 14 viales.

CONCEPTO. Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe ampliar la información sobre:

Cuáles son las causas que afectaron la accesibilidad al medicamento SEBELIPASA: El Invima autorizó la importación el 21/12/2015 y la paciente inició tratamiento 06/10/2016 / (según Historia clínica) y cómo se garantizará la oportunidad de la entrega en la continuidad

Cómo se garantiza tratamiento integral? La paciente tiene pendiente endoscopia de vías digestivas altas.

3.9.65. El 15 de diciembre 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 solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016179625 del 14 de diciembre de 2016 allegado por Audifarma S.A. Para el producto Anagrelide 0.5 mg cápsula, 7 frascos x 100 cápsulas.

CONCEPTO. Revisada la información allegada, se evidencia buena tolerancia y a pesar del aumento del número de plaquetas a 1684000 respecto al último control y teniendo en cuenta el balance riesgo /beneficio 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.

3.9.66. El 15 de diciembre 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 solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016181066 del 15 de diciembre de 2016 allegado por Gador S.A.S Para el producto Sofosbuvir 400mg tableta, 3 cajas por 28 tabletas.

CONCEPTO. Revisada la información allegada se evidencia que no se disponen de alternativas disponibles en el mercado para la patología del paciente: Hepatitis C Crónica, Genotipo 2B, con progresión a fibrosis y comorbilidad que incluye depresión, 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

3.9.67. El 15 de diciembre 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 solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016180886 del

15 de diciembre de 2016 allegado por Janssen Cilag S.A. Para el producto Daratumumab concentrado para solución para infusión de 400mg/20mL.

CONCEPTO. Revisada la información allegada se evidencia que se agotaron las alternativas disponibles en el mercado para la patología del paciente, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del producto solicitado en este caso particular. Se requiere monitorización de los resultados con el uso de este medicamento y detección oportuna de los eventos adversos asociados. Se recomienda revisar la siguiente información www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.68. El 15 de diciembre 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, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016152572 del 27 de octubre de 2016 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A.S. Para el producto Sofosbuvir 400mg tableta, frasco por 28 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, no allegando el reporte en físico de genotipificación y carga viral, no especifican los criterios para descartar terapia disponible en el mercado con registro sanitario vigente (Ombitasvir/paritaprevir/Ritonavir) por lo tanto no se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular

3.9.69. El 15 de diciembre 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, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016157499 del 04 de noviembre de 2016 allegado por Sociedad Boehringer Ingelheim S.A. Para el producto Nintedanib 100mg cápsula, Nintedanib 150mg cápsula.

CONCEPTO. Revisada la información allegada se evidencia que actualmente existe una alternativa terapéutica que ya fue aprobada por la Comisión revisora para el manejo de la patología con que cursa el paciente, Pirfenidona con registro sanitario vigente (INVIMA 2016M-0017526) con las siguientes indicaciones aprobadas: tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática (FPI) leve a moderada en

adultos .Lo que conlleva a que el producto solicitado no cumple en este momento con los requisitos vigentes para ser considerado como Medicamento Vital No disponible según el Decreto 481 de 2004. Por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora no recomienda el uso del producto para este caso particular. Se aclara que no existe reporte de desabastecimiento hasta la fecha.

3.9.70. El 20 de diciembre 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 solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016181826 del 16 de diciembre de 2016 allegado por Orphan Drugs Pharmaceutical S.A.S. Para el producto Sofosbuvir 400mg tabletas, caja por 28 tabletas, Sovaldi®.

CONCEPTO. Revisada la información allegada se evidencia que no se dispone de alternativas terapéuticas en el mercado para la patología de la paciente (Hepatitis crónica Virus C genotipo 2, cirrosis hepática CHILD A) y la comorbilidad con que cursa actualmente, 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

3.9.71. El 20 de diciembre 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 solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016182033 del 16 de diciembre de 2016 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A.S. Para el producto Hidrocortisona de 10mg tableta - Cortef frasco 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

3.9.72. El 20 de diciembre 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 solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016182684 del 19 de diciembre de 2016 allegado por Strenuus Marketing S.A. Para el producto Sofosbuvir 400mg tableta, caja por 28 tabletas, Hepcinat®.

CONCEPTO. Revisada la información allegada no se encuentra que en forma explícita expliquen las razones para descartar el uso de las alternativas terapéuticas disponibles en el país (Ombitasvir/ paritaprevir/Ritonavir) para el manejo de la patología de la paciente: Hepatitis C genotipo 1 A con comorbilidad VIH, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el médico tratante debe ampliar la información sobre el no uso del medicamento que cuenta con Registro sanitario vigente.

3.9.73. El 20 de diciembre 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 solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016182704 del 19 de diciembre de 2016 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A.S. Para el producto Triamtereno de 100mg cápsula, Direnium®

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 sobre los criterios clínicos y paraclínicos para la realización del diagnóstico.
2. Ampliación de historia clínica sobre antecedentes personales, patológicos, familiares, farmacológicos.
3. Allegar el reporte sobre el estado funcional de la paciente.
4. El interesado debe ampliar la información de la evidencia científica disponible sobre la eficacia y la seguridad del medicamento solicitado en este caso particular

3.9.74. El 20 de diciembre 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, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016181813 del 16 de diciembre de 2016 allegado por Strenuus Marketing S.A. Para el producto Cloruro de potasio 20meq, 11 frascos por 100 tabletas.

CONCEPTO. Revisada la información allegada se evidencia que se agotaron las alternativas disponibles en el mercado para la patología del paciente (VHC recaedor genotipo 1B, Cirrosis hepática CHILD B) 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

3.9.75. El 19 de diciembre 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 solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016121627 del 16 de diciembre de 2016 allegado por Orphan Drugs Pharmaceutical S.A.S. Para el producto Sofosbuvir 400mg tabletas, 3 frascos por 28 tabletas.

CONCEPTO. Revisada la información allegada se evidencia que existe autorización vigente del medicamento solicitado que ya fue aprobada por la Comisión revisora para el manejo de la patología con que cursa la paciente por la empresa RIDDHI-PHARMA S.A.S, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora niega la actual solicitud.

3.9.76. El 20 de diciembre 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 solicita para Urgencia Clínica emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016182645 del 20 de diciembre de 2016 allegado por Tecnofarma S.A. Para el producto Defibrotide 80mg/mL concentrado para solución para infusión, 56 viales.

CONCEPTO. Revisada la información allegada, y a pesar de que no se describe la tolerancia y respuesta con el uso del producto solicitado, pero teniendo en cuenta el balance riesgo/ beneficio del paciente, 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

3.9.77. El 22 de diciembre 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 solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016184514 del 21 de diciembre de 2016 allegado por Audifarma S.A. Para el producto Sofosbuvir 400mg tabletas, caja por 28 tabletas. Myhep®.

CONCEPTO. Revisada la información allegada evidencia que para el paciente el Invima, expidió la autorización 2016001641 el 31 de octubre de 2016 frente a los soportes radicados con el número 2016139249. Por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que los interesados (paciente, administradora de planes de beneficios, importador) deben aclarar el uso de la autorización mencionada para el medicamento Sofosbuvir

3.9.78. El 22 de diciembre 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 solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016184400 del 21 de diciembre de 2016 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A.S. Para el producto Levotiroxina/Liotironina 100mcg/20mcg tabletas.

CONCEPTO. Revisada la información disponible, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe:

1. Allegar historia clínica legible, institucional y actualizada, realizada por el médico tratante donde se describa el examen físico completo, estado funcional del paciente, los tratamientos recibidos por el paciente previamente, especificando la dosis, fecha de inicio y suspensión de los mismos con el fin de realizar la correlación con los paraclínicos presentados, y en caso de haber presentado eventos adversos, allegar reporte al programa Nacional de Farmacovigilancia relacionado con la presentación de evento adverso con el uso del medicamento 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.
2. Allegar resultados de los exámenes moleculares que confirman el diagnóstico presuntivo.
3. Allegar los laboratorios e imágenes diagnósticas que descarten otras enfermedades como el adenoma productor de TSH, como diagnóstico diferencial.
4. Allegar los laboratorios de función tiroidea recientes (los últimos allegados son de Agosto/2016),
5. Aclarar la razón por la cual no se realiza tratamiento exclusivo con altas dosis de Levotiroxina.

6. Aclarar la indicación del aumento de 2 tabletas que venía tomando la paciente, según lo referido en la historia clínica, a 3 tabletas del medicamento, como se describe en la fórmula y en el plan de manejo.

7. Ampliar la información acerca de los criterios clínicos y paraclínicos y adjuntar evidencia científica robusta que soporte la solicitud del medicamento de la referencia.

3.9.79. El 22 de diciembre 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 solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016184221 del 21 de diciembre de 2016 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A.S. Para el producto Anakinra 100mg solución inyectable, cantidad 180 jeringas prellenadas (Kineret).

CONCEPTO. Una vez evaluada la documentación allegada y revisada la base de datos del INVIMA, se encontró que con autorización No 2016001759 del 22/11/2016 fue aceptada la importación de 180 jeringas prellenadas del medicamento, que de acuerdo a la dosis prescrita por el médico especialista tratante corresponde a un tratamiento para tres (3) meses, solicitado con el radicado No. 2016128889 del 14/09/2016, y con respuesta satisfactoria al requerimiento el 01/11/2016; en virtud de lo anterior, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que no se encuentra soportada la solicitud de autorización de importación para el medicamento de la referencia.

3.9.80. El 22 de diciembre 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 solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016184372 del 21 de diciembre de 2016 allegado por Cytobiotec S.A.S. Para el producto Inhibidor C1 esterasa recombinante humano 2100UI conestat Alfa.

CONCEPTO. Revisada la documentación allegada y las indicaciones del producto según la literatura científica, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que:

- El medicamento solicitado: Inhibidor C1 esterasa recombinante / Conestat alfa en el acta 20/2016 fue presentado para el manejo de “Tratamiento de ataques agudos de angioedema hereditario (AEH) en pacientes adolescentes y adultos” es decir las mismas indicaciones del Icatibant que tiene registro sanitario vigente y se encuentra disponible en el país.

• Por lo tanto el medicamento solicitado no cumple con los criterios para considerarse un vital no disponible, ya que en el país se dispone actualmente de un medicamento con registro sanitario vigente para el tratamiento sintomático de episodios agudos de angioedema hereditario (HAE) en adultos (con deficiencia de la esterasa C1): Icatibant. (FIRAZYR®)

No han soportado con evidencia científica robusta que el medicamento solicitado sea eficaz y seguro para el manejo preventivo del angioedema hereditario y que sea solicitado para un año y a dosis fijas semanales. Se requiere que el médico especialista tratante aporte la información científica que evidencie la razón para no usar Icatibant para las crisis del angioedema y la evidencia científica robusta para el uso como manejo preventivo en pacientes con angioedema. Adicionalmente completar la Historia clínica ya que no describe examen físico de la paciente

3.9.81. El 23 de diciembre 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 solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016185046 del 21 de diciembre de 2016 allegado por Genzyme de Colombia Ltda. Para el producto Vandetanib 100mg tableta, 37 frascos por 30 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. 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.

3.9.82. El 26 de diciembre 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 solicita para Urgencia Clínica emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016185412 del 22 de diciembre de 2016 allegado por Orphan Drugs Pharmaceutical S.A.S. Para el producto Sofosbuvir de 400mg tableta, 3 frascos por 28 tabletas.

CONCEPTO. Revisada la información allegada se evidencia que no se dispone de alternativas terapéuticas en el mercado para la patología del paciente (Hepatitis crónica Viral tipo C genotipo 2), 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.

3.9.83. El 26 de diciembre 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 solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016185415 del 22 de diciembre de 2016 allegado por Orphan Drugs Pharmaceutical S.A.S. Para el producto Sofosbuvir de 400mg tableta, 3 frascos por 28 tabletas.

CONCEPTO. Revisada la información disponible, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible, institucional y actualizada, realizada por el médico tratante donde se describan los antecedentes, el examen físico completo, estado funcional del paciente, los tratamientos recibidos por el paciente previamente, especificando la dosis, duración y resultado de los mismos, y en caso de haber presentado eventos adversos, allegar reporte al programa Nacional de Farmacovigilancia relacionado con la presentación de evento adverso con el uso del medicamento 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. Además, allegar copia de resultados de imágenes diagnósticas hepáticas, y/o ampliar la información acerca de los criterios clínicos y paraclínicos y adjuntar evidencia científica robusta que soporte la no utilización de alternativas de medicamentos para la Hepatitis C Genotipo 1b en pacientes recaedores con autorización para su comercialización en el país (Régimen Rivabirina/Simeprevir, por ejemplo).

3.9.84. El 26 de diciembre 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 solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016185693 del 22 de diciembre de 2016 allegado por Recordati Rare Diseases Colombia S.A.S. Para el producto Cisteamina clorhidrato 0,55% colirio oftálmico 20 unidades.

CONCEPTO. Revisada la información allegada se evidencia que no se dispone de alternativas en el mercado para la patología del paciente, teniendo en cuenta el balance riesgo beneficio del grupo de médicos especialistas tratantes, 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. Para próxima solicitud de continuidad deben presentar los resultados de concentración de cistina intraleucocitaria. 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.

3.9.85. El 26 de diciembre 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 solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016185122 del 22 de diciembre de 2016 allegado por Industrial Farmaceutical Unión de Vértices de Tecnofarma S.A. Para el producto Pomalidomina de 4 mg cápsula, 2 cajas por 21 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 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.

3.9.86. El 26 de diciembre 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 solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016186443 del 23 de diciembre de 2016 allegado por Boehringer Ingelheim S.A. Para el producto Nintedanib 100mg cápsulas; Nintedanib 150mg cápsulas 3,1 cajas por 70 cápsulas.

CONCEPTO. Revisada la información allegada se evidencia que actualmente existe una alternativa terapéutica que ya fue aprobada por la Comisión revisora para el manejo de la patología con que cursa el paciente, Pirfenidona con registro sanitario vigente (INVIMA 2016M-0017526) con las siguientes indicaciones aprobadas : tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática (FPI) leve a moderada en adultos .Lo que conlleva a que el producto solicitado no cumple en este momento con los requisitos vigentes para ser considerado como Medicamento Vital No disponible según el Decreto 481 de 2004. Por lo anterior la Sala Especializada de

Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora no recomienda el uso del producto para este caso particular. Se aclara que no existe reporte de desabastecimiento hasta la fecha.

3.9.87. El 26 de diciembre 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 solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016186447 del 23 de diciembre de 2016 allegado por Boehringer Ingelheim S.A. Para el producto Nintedanib 100mg cápsulas; Nintedanib 150mg cápsulas 3,1 cajas por 70 cápsulas.

CONCEPTO. Revisada la información allegada se evidencia que actualmente existe una alternativa terapéutica que ya fue aprobada por la Comisión revisora para el manejo de la patología con que cursa el paciente, Pirfenidona con registro sanitario vigente (INVIMA 2016M-0017526) con las siguientes indicaciones aprobadas : tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática (FPI) leve a moderada en adultos .Lo que conlleva a que el producto solicitado no cumple en este momento con los requisitos vigentes para ser considerado como Medicamento Vital No disponible según el Decreto 481 de 2004. Por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora no recomienda el uso del producto para este caso particular. Se aclara que no existe reporte de desabastecimiento hasta la fecha.

3.9.88. El 26 de diciembre 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 solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016186489 del 23 de diciembre de 2016 allegado por Audifarma S.A. Para el producto Pomalidomida 4mg cápsula, una caja por 21.

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

3.9.89. El 26 de diciembre 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 solicita

emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016160768 del 22 de diciembre de 2016 allegado por Vitalchem Global Service. Para el producto Ataluren 250mg, Ataluren 125mg polvo para reconstituir a solución oral, 10 cajas; 6 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, precisando los beneficios obtenidos con el uso del ataluren (respiratorios), por lo tanto se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular. Para solicitar autorización de continuidad se requiere se describan los hallazgos específicos, que muestren objetivamente los resultados obtenidos con el uso del medicamento autorizado y copia de aplicación de test de calidad de vida. 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

3.9.90. El 28 de diciembre 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 solicita para Urgencia Clínica emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016187078 del 26 de diciembre de 2016 allegado por HB Human BioScience. Para el producto Trióxido de arsénico 10mg/10mL solución inyectable, 25 viales.

CONCEPTO. Revisada la información allegada se evidencia que el medicamento solicitado no se encuentra disponible en el país y reúne los criterios para ser considerado como una urgencia vital. 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 con un plan de gestión de riesgos que permita detección oportuna e intervención. Se debe 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

3.9.91. El 29 de diciembre 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 solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016187382 del

27 de diciembre de 2016 allegado por Gestifarma S.A. Para el producto Sofosbuvir 400mg tableta, 3 frascos por 28 tabletas.

CONCEPTO. Revisada la información disponible, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible, institucional y actualizada, realizada por el médico tratante donde se describa el examen físico completo, estado funcional del paciente, los tratamientos recibidos por el paciente previamente, especificando la dosis, duración y resultado de los mismos, y en caso de haber presentado eventos adversos, allegar reporte al programa Nacional de Farmacovigilancia relacionado con la presentación de evento adverso con el uso del medicamento 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. Además, allegar resultados de los exámenes que confirman la infección por este virus, genotipificación del virus de Hepatitis C, carga viral y laboratorios recientes, incluyendo pruebas de función hepática, recuento plaquetario y nivel de albumina, copia de biopsia hepática reciente y copia de resultados de imágenes diagnósticas hepáticas, y/o ampliar la información acerca de los criterios clínicos y paraclínicos y adjuntar evidencia científica robusta que soporte la no utilización de alternativas de medicamentos para la Hepatitis C con autorización para su comercialización en el país (OMBITASVIR/ PARITAPREVIR/ RITONAVIR).

3.9.92. El 29 de diciembre 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 solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016187594 del 27 de diciembre de 2016 allegado por Sumivital. Para el producto Ivacaftor 150mg tabletas; multivitaminas y suplementos minerales; 6 frascos.

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, institucional y actualizada, realizada por el médico tratante (neumóloga pediatra) con el examen físico completo y estado funcional del paciente, y donde se describa: 1. Ampliación de la historia clínica donde alleguen criterios clínicos, paraclínicos e imagenológicos para la realización del diagnóstico de Fibrosis quística con compromiso pulmonar y pancreático. 2. Los criterios mediante los cuales se descartaron los diagnósticos diferenciales. 3. Allegar copia de los estudios recientes de imagenología y de laboratorio, con los cuales se realiza seguimiento a la evolución de la enfermedad. 4. Ampliación de antecedentes familiares relacionados con la Fibrosis quística. 5. Aclarar si la paciente ha recibido el medicamento que fue autorizado con el radicado

2015158403 del 27/11/2015, describir su tolerabilidad y los beneficios (explícitos) clínicos y paraclínicos obtenidos con el uso del medicamento previamente autorizado, frente a la solicitud para continuidad en este caso particular. 6. Allegar el plan de monitorización para el uso del producto solicitado.

3.9.93. El 26 de diciembre 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 solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016186516 del 23 de diciembre de 2016 allegado por Biomedical Pharma Ltda. Para el producto Cidofovir 75mg/mL concentrado para solución para perfusión; probenecid 500mg tabletas, 12 viales 2 frascos por 1000.

CONCEPTO. Revisada la información allegada se evidencia que se agotaron las alternativas disponibles en el mercado para la patología del paciente, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del producto solicitado en este caso particular. Se requiere monitorización de los resultados con el uso de este medicamento y detección oportuna de los eventos adversos asociados. Se recomienda revisar la siguiente información www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.94. El 30 de diciembre 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, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016142541 del 10 de octubre de 2016 allegado por Strenuus Marketing. Para el producto Anagrelide 0,5mg cápsulas, un frasco por 100 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 dosis actual, actualización de paraclínicos y de informar que la paciente accedió al medicamento en noviembre de 2016 (16 meses después de haber sido autorizado), por lo tanto se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular. Se requiere garantizar accesibilidad del medicamento aprobado y 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

3.9.95. El 30 de diciembre 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 solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016188214 del 28 de diciembre de 2016 allegado por Aphotec Colombia S.A.S. Para el producto Sofosbuvir de 400mg; Ledipasvir 90mg, 3 frascos por 28 tabletas.

CONCEPTO. Revisada la información allegada se evidencia que existen alternativas disponibles en el mercado que no han sido usadas, para la patología con que cursa la paciente (Hepatitis C crónica genotipo 1B), los soportes allegados son de agosto de 2016, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar:

Copia de la Historia clínica, institucional y actualizada donde el médico tratante especifique la razón para descartar medicamentos disponibles asociados a medicamentos con evaluación farmacológica aprobada (Daclatasvir, asunaprevir, Paritaprevir, Ritonavir, Ombitasvir, Dasabuvir) y cuál es el plan de monitorización del uso del medicamento solicitado.

3.9.96. El 27 de enero 2017, 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 solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2017008404 del 5 de enero de 2017 allegado por Strenuus Pharmaceutical Marketing . Para el producto Olaparib 50mg capsula, 360 capsulas paciente especifico.

CONCEPTO. Revisada la documentación allegada y la información científica disponible sobre actuales resultados de estudios de Olaparib en el manejo de pacientes con diagnóstico confirmado de cáncer de ovario seroso y mutación de BRCA , la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que:

- No hay información completa de fecha de diagnóstico de Cáncer de Ovario tipo seroso, no hay información del análisis del nódulo axilar descrito en la historia clínica (menor de 5 mm? Para no ser captado por la gammagrafia?)
- No se dispone de datos de hemograma de base, ni copia tanto de la anatomopatología como del reporte de la mutación descrita
- No se tienen aún datos de respuesta favorable y sostenida al tratamiento con platino (Inició el 05/12/2016)
- Se presentan inconsistencias entre las cantidades solicitadas y las prescritas por el médico tratante
- No adjuntaron soportes científicos (resultados finales del estudio fase III: SOLO-2)

- **No adjuntaron cuál es el plan de gestión de riesgo para la monitorización de la paciente en el caso de que se apruebe el medicamento**

Por lo anterior, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el médico tratante debe ampliar la información y dar respuesta a los hallazgos descritos en este caso en particular

3.9.97. El 27 de enero 2017, 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, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2017008898 del El 26 de enero 2017 allegado por Global Service Pharmaceutical- Para el producto Levotiroxina 500µg polvo para solución inyectable, 24 viales paciente específico.

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

3.9.98. El 27 de enero 2017, 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, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2017008893 del El 26 de enero 2017 allegado por Strenuus Pharmaceutical Marketing - Para el producto Sofosbuvir 400mg tableta, 3 frascos por 28 tabletas para paciente específico.

CONCEPTO. Revisada la información allegada se evidencia que existe autorización vigente del medicamento solicitado que ya fue aprobada por la Comisión revisora para el manejo de la patología con que cursa el paciente Autorización N 2017000003 Importador Audifarma, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora niega la actual solicitud.

3.9.99. El 27 de enero 2017, 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 solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2017009073 del 26 de enero de

2017 allegado por Gestifarma S.A.S. Para el producto Piridostigmina 180mg tableta, 3 cajas por 28 tabletas paciente específico.

CONCEPTO. Revisada la información allegada se evidencia que no se agotaron las alternativas disponibles en el mercado para la patología del paciente, ya que existe medicamento con registro sanitario vigente disponible en el mercado (Piridostigmina x 60 mg), luego no cumple con los criterios del Decreto 481 de 2004 para ser considerado como vital no disponible, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora no recomienda el uso del producto para este caso particular.

3.9.100. El 03 de enero 2017, 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, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016158296 del 08 de noviembre de 2016 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A.S. Para el producto Riboflavina 100mg; coenzimaQ10 50mg, 100 cápsulas; 90 cápsulas.

CONCEPTO. Una vez evaluada la documentación allegada, se evidencia que el interesado no dio respuesta satisfactoria al requerimiento al no disponer de diagnóstico confirmado, no contar con evidencia científica robusta que respalde el uso de mezcla de los productos solicitados para los hallazgos clínicos en la paciente, no indicar cuál es el plan de monitorización para verificar que con el uso de los productos solicitados se están obteniendo los resultados esperados, por lo anterior, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos considera que no se encuentra justificado su uso en este caso particular.

3.9.101. El 03 de enero 2017, 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, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016141840 del 07 de octubre de 2016 allegado por Amgen Biotecnológica S.A.S. Para el producto Evolocumab 140mg/mL, solución inyectable, subcutánea.

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, ampliando la historia clínica en cuanto al uso de la dosis plenas tolerables de las estatinas en cuanto a dosis, duración del uso y resultados, no allegan confirmación genética de la hipercolesterolemia ya que si es homocigota podría utilizar una opción terapéutica que ya se encuentra aprobada por la comisión revisora y cuenta con registro

sanitario vigente por lo tanto no se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular.

3.9.102. El 03 de enero 2017, 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 solicita para Urgencia Clínica emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016164725 del 18 de noviembre de 2016 allegado por Valentech Pharma Colombia SAS. Para el producto Aganirsen 0,86mg/mL gotas oftálmicas, 3 cajas por 7 tiras de 10 unidosis.

CONCEPTO. Una vez evaluada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora evidencia que se trata de menor de edad con riesgo de compromiso de su agudeza visual, con un análisis del riesgo beneficio del médico especialista tratante que concluye que la paciente se beneficiaría con esta terapia (tiene estudios iniciales que muestran mejora en la evaluación de calidad de vida y una tendencia a menor necesidad de transplante) por lo anterior se autoriza el uso de este medicamento para esta solicitud. El Médico tratante debe tener un plan de gestión de riesgo para la identificación temprana de las posibles reacciones que permitan su intervención oportuna. Para la solicitud de continuidad debe enviar un informe del estado de la paciente posterior al uso del medicamento solicitado y mantener informado al paciente y sus cuidadores. 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

3.9.103. El 10 de enero 2017, 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 solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2017001425 del 06 de enero de 2017 allegado por Global Pharmaceutical S.A.S. Para el producto Oxibato de sodio 500mg/mL-Xirem® frasco por 180mL.

CONCEPTO. Revisada la información allegada y teniendo en cuenta que no existe evidencia robusta que soporte la seguridad y eficacia del producto, y no hay evidencias de estudios para evaluar la solicitud la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora no recomienda el uso del producto para este caso particular.

3.9.104. El 10 de enero 2017, 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 solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2017001419 del 06 de enero de 2017 allegado por Global Pharmaceutical S.A.S. Para el producto Sofosbuvir 400mg tabletas, caja por 28 tabletas, Sovaldi®.

CONCEPTO. Revisada la información disponible, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible, institucional, actualizada y completa (la que anexan se encuentra incompleta solo 2 páginas de 4), realizada por el médico tratante donde se describa el examen físico completo, estado funcional del paciente, los tratamientos recibidos por el paciente previamente, especificando la dosis, duración y resultado de los mismos, y en caso de haber presentado eventos adversos, allegar reporte al programa Nacional de Farmacovigilancia relacionado con la presentación de evento adverso con el uso del medicamento 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. Además, allegar resultados de los exámenes que confirman la infección por este virus, genotipificación del virus de Hepatitis C, carga viral y laboratorios recientes, incluyendo pruebas de función hepática, recuento plaquetario y nivel de albumina, copia de biopsia hepática reciente y copia de resultados de imágenes diagnósticas hepáticas, y/o ampliar la información acerca de los criterios clínicos y paraclínicos y adjuntar evidencia científica robusta que soporte la no utilización de alternativas de medicamentos para la Hepatitis C con autorización para su comercialización en el país.

3.9.105. El 11 de enero 2017, 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, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016160776 del 11 de noviembre de 2016 allegado por Global Service Pharmaceutical- Para el producto Sofosbuvir 400mg tabletas, caja por 28 tabletas, Sovaldi.

CONCEPTO. Revisada la información allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento demostrando que no se dispone de alternativas terapéuticas en el mercado para la patología de la paciente (Hepatitis crónica Virus C genotipo 1a, cirrosis hepática en estadio F4 por fibro escan, CHILD 5 A MELD 7) y la comorbilidad asociada (Transplante renal), 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.

3.9.106. El 11 de enero 2017, 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 solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2017001800 del 10 de enero de 2017 allegado por Uno HealthCare S.A.S. Para el producto Cisteamida Bitartrato (Mercaptamina) 75 mg.

CONCEPTO. Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible e institucional, realizada por el médico tratante donde se describa:

1. Ampliación de historia clínica donde se indiquen los criterios clínicos, paraclínicos para el diagnóstico de la patología.
2. Ampliación de antecedentes personales, familiares, farmacológicos.
3. No hay información de que mecanismos agotaron para mejorar la adherencia al tratamiento con la Cisteamina disponible en el país (papel de paciente, cuidadores, programa de pacientes que reciben la Cisteamina?)
4. No se allega la información del reporte obligatorio de la RAM referida al programa Nacional de Farmacovigilancia)
5. No allegan los niveles de cisteamina intraleucocitaria que muestren estado actual del paciente
6. Allegar reporte en físico de paraclínicos donde se evidencie el estado funcional del paciente
7. Allegar el plan de la gestión de riesgo para el uso del producto solicitado

3.9.107. El 11 de enero 2017, 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 solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2017001701 del 10 de enero de 2017 allegado por Global Pharmaceutical S.A.S. Para el producto Carbohidratos 4 g – Dex 4 glucosa frasco por 10 tabletas.

CONCEPTO. Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que no han aportado evidencia científica robusta que soporte la seguridad y eficacia del producto para uso concomitante y permanente en paciente con bomba de insulina. Por lo anterior no recomienda el uso del producto para este caso particular. Sin embargo en concordancia a la orden judicial emitida por el juez 45 del circuito

penal con funciones de conocimiento quien en sentencia proferida el 22/01/2016 ordena al INVIMA autorizar el medicamento y a pesar de que esto difiere de nuestro concepto técnico científico se decide aprobar.

3.9.108. El 11 de enero 2017, 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, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016160475 del 11 de noviembre de 2016 allegado por Sanofi Genzyme. Para el producto Vandetanib 100mg tabletas, 37 cajas por 30 tabletas para paciente específico.

CONCEPTO. Revisada la información allegada se evidencia que dieron respuesta satisfactoria al requerimiento, encontrando que no se dispone de alternativas terapéuticas en el mercado para la patología del paciente (carcinoma medular de tiroides metastásico), 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.

3.9.109. El 11 de enero 2017, 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 solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2017001324 del 06 de enero de 2017 allegado por Sumivitales. Para el producto Ramelteon 8mg tabletas, 1 cajas por 30 tabletas para paciente específico.

CONCEPTO. Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, considera que no se cumplen con los criterios establecidos por el decreto 481/2004 para considerar como medicamento vital no disponible la solicitud de Ramelteón:

- **Medicamento indispensable e irremplazable para salvaguardar la vida o aliviar el sufrimiento de un paciente o un grupo de pacientes y que por condiciones de baja rentabilidad en su comercialización, no se encuentra disponible en el país o las cantidades no son suficientes**
- **Que no cuente con sustitutos en el mercado.**

Adicionalmente permanecen las condiciones enunciadas en el acta 20/2016 donde se estableció que para sustentar la seguridad y eficacia del principio activo Ramelteon es necesario presentar estudios clínicos con comparador activo, por cuanto en la información presentada solo se allegan estudios con placebo.

Adicionalmente, en la revisión sistemática y metaanálisis publicado en septiembre de 2012, allegada por el interesado, se precisa que se requiere más estudios para sacar conclusiones robustas particularmente estudios bien diseñados dobles ciegos, aleatorizados controlados y comparativos con otros hipnóticos sedantes. Por lo anterior no se aprueba el uso de este medicamento en este caso en particular

3.9.110. El 11 de enero 2017, 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 correspondiente al radicado 2016150653 del 10 de enero de 2016 allegado por HB Human BioScience Para el producto Daunorubicina liposomal 50mg, para paciente específico Urgencia clínica.

CONCEPTO. Revisada la información allegada con el recurso de reposición, donde se describe el enfoque de manejo del paciente, donde dada su comorbilidad y su respectiva multiformulación se encuentra contraindicado el uso de la Vinblastina, luego se han agotado las alternativas en el mercado para el manejo del tipo de sarcoma con que cursa. 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

3.9.111. El 11 de enero 2017, 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 solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2017001257 del 06 de enero de 2017 allegado por Vesalius Pharma Para el producto Clofazimina 100 mg –capsula, 90 capsulas para paciente específico.

CONCEPTO. Revisada la información allegada se evidencia que se agotaron las alternativas disponibles en el mercado para la patología del paciente, allego acuerdos del Comité Evaluador Regional de Casos Especiales de Tuberculosis CERCET para el manejo de la patología del paciente, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del producto solicitado en este caso particular. Se requiere monitorización de los resultados con el uso de este medicamento y detección oportuna de los eventos adversos asociados. Se recomienda revisar la siguiente

información www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.112. El 27 de enero 2017, 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, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2017008672 del El 26 de enero 2017 allegado por Nutrisav S.A.S. Para el producto Vincristina Liposomal Encapsulada solución inyectable Marquibo®

CONCEPTO. Revisada la información allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que se han utilizado los medicamentos disponibles en el mercado para el manejo de la Leucemia linfocítica aguda cromosoma Philadelphia negativo, que se encuentra en refractariedad y recaída. Frente al balance riesgo beneficio realizado por el equipo de cuidado médico y del plan de trasplante, se considera aprobar el uso del medicamento solicitado. Se requiere que el médico tratante establezca el plan de monitorización y vigilancia de los riesgos (Plan de gestión de riesgo). Se recuerda que 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

3.9.113. El 13 de enero 2017, 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 solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2017002709 del 12 de enero de 2017 allegado por Audifarma S.A. Para el producto Sofosbuvir 400mg tabletas, frasco por 28 tabletas. Myhep®.

CONCEPTO. Revisada la información disponible, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible, institucional y actualizada, realizada por el médico tratante donde se describa los antecedentes, el examen físico completo, estado funcional del paciente, los tratamientos recibidos por el paciente previamente, especificando la dosis, duración y resultado de los mismos, y en caso de haber presentado eventos adversos, allegar reporte al programa Nacional de Farmacovigilancia relacionado con la presentación de evento adverso con el uso del medicamento 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. Además, allegar resultados de carga viral de seguimiento desde

el estado pre-transplante hasta la actualidad y laboratorios recientes, incluyendo pruebas de función hepática, recuento plaquetario y nivel de albumina, copia de genotipificación del virus de Hepatitis C, copia de resultados de imágenes diagnósticas, y/o ampliar la información acerca de los criterios clínicos y paraclínicos y adjuntar evidencia científica robusta que soporte la no utilización de alternativas de medicamentos para la Hepatitis C recurrente posterior a trasplante hepático con autorización para su comercialización en el país como, Régimen con Interferón/Ribavirina y boceprevir o telaprevir, o el régimen Paritaprevir/ritonavir/ombitasvir + dasabuvir.

3.9.114. El 16 de enero 2017, 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 solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2017003375 del 13 de enero de 2017 allegado por Global Pharmaceutical S.A.S. Para el producto L-triyodotironina equivalente liotironina 50µg tabletas, frasco por 100 tabletas, para paciente específico.

CONCEPTO. Revisada la información allegada, se evidencia adecuada tolerancia y respuesta con el uso de la Liotironina para el manejo del síndrome resistencia a hormona tiroidea, 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. Para las solicitudes de continuidad se recomienda monitorización, información de la tolerabilidad, los indicadores clínicos y paraclínicos obtenidos con el uso del medicamento autorizado 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.

3.9.115. El 16 de enero 2017, 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, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016159602 del 12 de enero de 2017 allegado por Versalius pharma. Para el producto Cidofovir 375mg/5mL, solución inyectable 2(dos) viales para paciente específico.

CONCEPTO. Revisada la información allegada se evidencia que actualmente el paciente no cursa con la patología por lo que fue solicitado el producto, por lo

anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que no está justificado el uso del producto solicitado en este caso particular.

3.9.116. El 16 de enero de 2017, 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, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2017002508 del 12 de enero de 2017 allegado por Dumian Medical Para el producto Tolvaptan 15mg, Tabletas 180 tabletas 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, institucional y actualizada (se allega historia del 27/07/2016), realizada por el médico tratante (nefrólogo) con el examen físico completo y estado funcional del paciente, y donde se describa: 1. Ampliación de la historia clínica donde alleguen criterios clínicos, paraclínicos e imagenológicos para la realización del diagnóstico de Poliquistosis renal tipo adulto. 2. Los Criterios mediante los cuales se descartaron los diagnósticos diferenciales (Quistes simples, Esclerosis tuberosa, Síndrome de Von Hippel – Lindau, Enfermedad por mutaciones en el gen HNF1B, Enfermedad Medular quística, Síndrome orofaciodigital, Espongiosis renal). 3. Allegar copia de los estudios recientes de imagenología que describa el número y tamaño de quistes por riñón y de los exámenes de laboratorio, incluyendo pruebas de función renal y hepática. 4. Ampliación de antecedentes personales y familiares relacionados con la poliquistosis. 5. Describir los resultados del seguimiento del número de quistes y tamaño mediante los cuales han identificado progresión de la enfermedad. 6. Aclarar si la paciente ha recibido el medicamento que fue previamente autorizado con el radicado 2016069062 el 19/07/2016, describir su 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. 7. Allegar el plan de monitorización para el uso del producto solicitado. 8. Allegar fórmula médica donde se indique la dosis, tiempo de duración del tratamiento, nombre del medicamento y cantidad, la cual debe estar firmada por el médico tratante (nefrólogo), con indicación y número de su tarjeta profesional.

3.9.117. El 19 de enero 2017, 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, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016166570 del 22 de noviembre de 2016 allegado por Vitalchem Laboratories de Colombia S.A Para el producto Ponatinib 45mg, tableta lclusig frasco por 30 tabletas.

CONCEPTO. Revisada la documentación allegada no se evidencia, el agotamiento de los productos disponibles en el mercado: Bosutinib, medicamento que figura en la National Comprehensive Cancer Network 2017 como la opción para los pacientes sin mutación T3151, como es el caso del paciente. Al existir la alternativa del Bosutinib cuya eficacia y seguridad ha sido analizada y aprobada por la sala especializada de medicamentos y productos biológicos, SEMPB, no se cumplen con los criterios de la normatividad vigente sobre Medicamentos vitales no disponibles. Por lo anterior la SEMPB de la Comisión Revisora no recomienda el uso del producto para este caso particular

3.9.118. El 19 de enero 2017, 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 solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2017004994 del 18 de enero de 2017 allegado por Gestifarma S.A.S. Para el producto Sofosbuvir 400mg tabletas,- Ledipasvir 90mg Hepcinat-Lp®.

CONCEPTO. Revisada la información allegada se evidencia que existen alternativas disponibles en el mercado, para la patología con que cursa la paciente (Hepatitis C crónica genotipo 1B) que no fueron mencionadas, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar copia de la Historia clínica donde se aclare la razón para descartar medicamentos disponibles (Daclatasvir, asunaprevir, Paritaprevir_Ritonavir_Ombitasvir_Dasabuvir) y plan de monitorización del uso del medicamento solicitado.

3.9.119. El 19 de enero de 2017, 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, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2017005273 del 18 de enero de 2017 allegado por Strenuus Marketing S.A Para el producto Tolvaptan 15mg, Tabletas 180 caja por 10 comprimidos Samsca®.

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:

1. Ampliación de la historia clínica donde alleguen criterios clínicos, paraclínicos e imagenológicos para la realización del diagnóstico de Enfermedad Renal Poliquística dominante.
2. Los Criterios mediante los cuales se 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).

3. Allegar copia de los estudios de imagenología (ecografía renal) que describa el número y tamaño de quistes por riñón.

4. Ampliación de antecedentes personales y familiares relacionados con la poliquistosis

5. Describir los resultados del seguimiento del número de quistes y tamaño mediante los cuales han identificado progresión de la enfermedad

6. Allegar el plan de monitorización para el uso del producto solicitado.

7. Ajustar la Prescripción médica a lo estipulado en el Decreto 2200/2005.

3.9.120. El 27 de enero 2017, 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 solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2017009076 del 26 de enero de 2017 allegado por Strenuus Pharmaceutical Marketing . Para el producto Sofosbuvir 400mg tableta,- Hepcinat®.

CONCEPTO. Revisada la información allegada se evidencia que se agotaron las alternativas disponibles en el mercado para la patología del paciente, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del producto solicitado en este caso particular. Se requiere monitorización de los resultados con el uso de este medicamento y detección oportuna de los eventos adversos asociados. Se recomienda revisar la siguiente información www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos.

3.9.121. El 19 de enero de 2017, 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, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2017005274 del 18 de enero de 2017 allegado por Strenuus Marketing S.A Para el producto Tolvaptan 15mg, Tabletas 180 caja por 10 comprimidos Samsca®

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 en cuanto a los criterios clínicos, paraclínicos para la realización del dx de SIADH.

2. Allegar los criterios con los cuales se realizó diagnóstico diferencial con otras entidades que cursan con hiponatremia con norvolemia: Hipokalemia, hipotiroidismo, fármacos que estimulan la producción de ADH.
3. Allegar copia del reporte en físico de paraclínicos actualizados.
4. Allegar el plan de gestión de riesgo para el uso del producto solicitado.

3.9.122. El 27 de enero 2017, 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, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2017008901 del 26 de enero 2017 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A.S. Para el producto Riboflavina 100mg;

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 en cuanto al trastorno del metabolismo con que cursa el paciente, ya que describen en la evolución medica que se encuentra en estudio.
2. El interesado debe ampliar la información de la evidencia científica disponible sobre la eficacia y la seguridad del medicamento solicitado en este caso particular.

3.9.123. El 23 de enero 2017, 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, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016151091 del 25 de octubre de 2016 allegado por Cooperativa Epsifarma Para el producto Lumacaftor 200mg/lvacaftor 125mg, tabletas caja por 28 Orkambi®.

CONCEPTO. Revisada la información allegada y teniendo en cuenta que no existe evidencia robusta que soporte la seguridad y eficacia del producto, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora no recomienda el uso del producto para este caso particular.

3.9.124. El 23 de enero 2017, 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, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016175705 del 07 de diciembre de 2016 allegado por Valentech pharma Colombia S.A.S. Para el producto Acido colico 50mg, capsula caja por 30 capsulas.

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 relacionada con cambio de la dosis y confirmación diagnóstica de un déficit de ácidos biliares por deficiencia de Delta 4-3 Oxo 5 Beta Reductasa, 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

3.9.125. El 23 de enero 2017, 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, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016171905 radicado el 20 de enero de 2017 allegado por Audifarma S.A. Para el producto L-citrulina polvo al 99%.

CONCEPTO. Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento demostrando que el paciente agotó las alternativas disponibles en el mercado y ha presentado buena tolerancia y adecuada respuesta con el uso del producto solicitado, por lo tanto, considera que está suficientemente justificado la continuidad de tratamiento en este caso en particular.

3.9.126. El 23 de enero 2017, 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, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016144142 del 13 de octubre de 2016 allegado por Quick Pharmacy Group Para el producto Tolvaptan 15mg, Tabletas 18 caja por 10 comprimidos para paciente específico.

CONCEPTO. Una vez evaluada la documentación allegada, se evidencia que el interesado no dio respuesta satisfactoria al requerimiento al no ampliar la descripción del estudio imagenológico donde no se evidencia el número de quistes por riñón, tamaño, no envían reporte en físico de ecografías renales secuenciales por lo anterior, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos considera que no se encuentra justificado su uso.

3.9.127. El 23 de enero 2017, 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, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016169493 del 25 de noviembre de 2016 allegado por Quality Soluciones Integrales S.A.S. Para el producto Nitisinone suspensión 18 frascos dieta libre de tirosina y fenilalanina 12 cajas para paciente específico.

CONCEPTO. Una vez evaluada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que allegaron los reportes de paraclínicos de aminoácidos en plasma y orina, el análisis del médico tratante de estudios genéticos de la tirosinemia 1, protocolo para trasplante hepático y se evidencia que la literatura establece unas metas con el manejo integral: avances con el apoyo complementario (nutricional, terapia física, respiratoria, ocupacional entre otras), farmacológico y un seguimiento para anticiparse a la presentación de los riesgos asociados al uso del medicamento (plan de gestión de riesgo). Por lo anterior la sala considera que se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular. Para solicitudes de continuidad deben adjuntar los resultados comparados de los indicadores clínicos y paraclínicos del estado de salud del paciente con el uso del Nitisinone. 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

3.9.128. El 23 de enero 2017, 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 solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2017005056 del 18 de enero de 2017 allegado por Janssens Cilag S.A. Para el producto Daratumumab 400 mg/20mL –solución para infusión, 36 viales 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 donde se describa:

1. El interesado debe allegar la información reportada al programa Nacional de farmacovigilancia mediante FOREAM o el aplicativo, frente a la información de la presentación de un evento adverso asociado al uso de un medicamento: Talidomida y su efecto colateral neuropatía grado I sensitiva.

3.9.129. El 24 de enero 2017, 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 solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016160120 del 10 de noviembre de 2016 allegado por HB Human BioScience. Para el producto Daunorubicina liposomal Daunoxome.

CONCEPTO. Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento, ampliando la historia clínica, estado funcional del paciente, se evidencia tolerancia y adecuada respuesta por lo tanto la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos condiciona que en los tramites de continuidad se deben registrar los hallazgos con indicadores objetivos cuantificables (verificables). 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.

3.9.130. El 24 de enero de 2017, 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, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2017006801 del 23 de enero de 2017 allegado por Dumian Medical Para el producto 343mg/g, Cyto B2 ribosa1g/g Cytose.

CONCEPTO. Revisada la información disponible, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar: 1. Historia clínica legible, institucional y actualizada realizada por el médico tratante donde se describa su especialidad, la fecha de atención del paciente, el motivo de consulta, la enfermedad actual, los antecedentes, el examen físico completo, estado funcional del paciente, los tratamientos recibidos por el paciente previamente, especificando la dosis, duración y resultado de los mismos, y la indicación de la solicitud de los medicamentos con el nombre, las dosis y tiempo de duración del tratamiento. 2. Ampliación de la historia clínica donde alleguen criterios clínicos y paraclínicos que confirmen el diagnóstico de Aciduria glutárica tipo I. 3. Los criterios mediante los cuales se descartaron los diagnósticos diferenciales como otros Errores innatos del metabolismo. 4. Copias de los resultados de los exámenes paraclínicos recientes que evidencien el estado metabólico actual del paciente. 5. Adjuntar la evidencia científica robusta que respalde el uso de cada uno de los medicamentos solicitados y la evidencia científica robusta sobre el uso de cocteles de cofactores

en la patología con que cursa el paciente.6. Reevaluar la cantidad solicitada del medicamento Ribosa, teniendo en cuenta que su indicación es solo en crisis no de uso diario.7. Enviar fórmulas médicas legibles con la descripción de la indicación del tratamiento. 8. Allegar el plan de monitorización para verificar resultados con el uso de los productos solicitados. 9. Allegar el plan de gestión de riesgos. 10. Corregir el nombre del paciente, en la solicitud de autorización de importación.

3.9.131. El 24 de enero 2017, 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, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016166141 del El 20 de enero 2017 allegado por Global Service Pharmaceutical- Para el producto Cloruro de potasio 20 meQ tableta 17 frascos por 100 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 demostrando que el paciente agotó las alternativas disponibles en el mercado y ha presentado buena tolerancia y adecuada respuesta con el uso del producto solicitado, por lo tanto, considera que está suficientemente justificado la continuidad de tratamiento en este caso en particular.

3.9.132. El 24 de enero 2017, 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, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2017007042 del 23 de enero de 2017 allegado por Audifarma S.A. Para el producto Flecainida 100mg 1ª Pharma, Nadolol 40mg AA Pharma Inc.

CONCEPTO. Revisada la información allegada se evidencia que se agotaron las alternativas disponibles en el mercado para la patología de la paciente, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso de los productos solicitados en este caso particular. Se requiere monitorización de los resultados con el uso de estos medicamentos 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. Para las solicitudes de continuidad se requiere reporte de la tolerabilidad y los beneficios (explícitos) obtenidos con el uso de los medicamentos autorizados. Se recomienda realizar estudios moleculares para confirmar diagnóstico de Taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica.

3.9.133. El 25 de enero 2017, 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, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2017007015 del El 23 de enero 2017 allegado por Global Service Pharmaceutical- Para el producto Ubiquinol liposomal liquido 80mg/10mL 54 cajas por 30 sobres para paciente específico.

CONCEPTO. Revisada la información allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora evidencia que el neurólogo describe que con el inicio del tratamiento con Ubiquinone se disminuyeron las crisis, compromiso cerebral, se estabilizo la miopatía y el deterioro global. A pesar de la presencia de Hemorragia de Vías Digestivas Severa por polimedicacion y teniendo en cuenta la evidencia científica disponible actualmente y el balance riesgo beneficio del grupo de médicos especialistas tratantes, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado continuar el uso del producto solicitado en este caso particular. Se recomienda monitorización permanente durante el uso del producto solicitado, medición de los indicadores clínicos y paraclínicos que permitan visualizar los resultados obtenidos (número de episodios convulsivos mensuales, medición de fuerza muscular, niveles de ácido láctico, seguimiento a los episodios encefalopatía o daño cerebral)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

3.9.134. El 25 de enero 2017, 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 solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2017007032 del 23 de enero de 2017 allegado por Gador S.A. Para el producto Sofosbuvir 400mg tableta, 3 frascos por 28 tabletas para paciente específico.

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. 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

3.9.135. El 25 de enero 2017, 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 solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2017007689 del 24 de enero de 2017 allegado por Strenuus Pharmaceutical Marketing . Para el producto Sofosbuvir 400mg tableta, caja por 28 tabletas Hepsinat.

CONCEPTO. Revisada la información allegada no se encuentra que en forma explícita expliquen las razones para descartar el uso de las alternativas terapéuticas disponibles en el país (Ombitasvir/paritaprevir/Ritonavir) para el manejo de la patología de la paciente: Hepatitis C genotipo 1 A, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el médico tratante debe ampliar la información sobre el no uso de los medicamento con indicación de manejo de Hepatitis C crónica genotipo 1 A que cuenta con Registro sanitario vigente.

3.9.136. El 26 de enero 2017, 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 recurso de reposición, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016139823 del El 25 de enero 2017 allegado por Shire Colombia S.A.S. Para el producto Hormona paratiroidea recombinante polvo estéril para reconstruir 80mg/1.13mL. 6 Q

CONCEPTO. Una vez evaluada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora reitera la negación de la solicitud de uso de “Hormona paratiroidea recombinante 1-84” frente a que se cuenta en el mercado con medicamento de mismas características con igual grupo terapéutico ATC (Anatomical, Therapeutic, Chemical classification system), por lo tanto no se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular.

3.9.137. El 26 de enero 2017, 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 recurso de reposición, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016165499 del 25 de enero 2017 allegado por Epsifarma S.A Para el producto Asparaginasa Pegilada 3750 UI / 5mL 4viales para paciente específico

CONCEPTO. Se evidencia en la revisión de los soportes adjuntados que el FOREAM describe la presentación de reacción local en sitio de aplicación de la Asparaginasa E Coli, que la historia clínica confirma como flebitis. Además describen un test de sensibilidad cutánea a la L Asparaginasa que no tiene evidencia robusta de su valor predictivo. Por lo tanto la sala especializada de medicamentos y productos biológicos ratifica el concepto de no aprobar el uso de la forma pegilada de la L Asparaginasa ya que la reacción adversa no es una reacción alérgica.

3.9.138. El 27 de enero 2017, 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, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2017008240 del 25 de enero de 2017 allegado por Audifarma S.A. Para el producto Anagrelide 0,5mg capsula.

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. El interesado debe allegar la información reportada al programa Nacional de farmacovigilancia mediante FOREAM o el aplicativo, frente a la información de la presentación de un evento adverso asociado al uso de un medicamento en este caso hidroxiurea y sus efectos colaterales de (cefalea, mareos).
2. Allegar reporte de paraclínicos actualizados a la fecha.

3.9.139. El 27 de enero 2017, 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 solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2017008407 del 25 de enero de 2017 allegado por Gestifarma S.A.S. Para el producto Sofosbuvir 400mg tabletas, -Hepcinat®.

CONCEPTO. Revisada la información allegada se evidencia que se agotaron las alternativas disponibles en el mercado para la patología del paciente, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del producto solicitado en este caso particular. Se requiere monitorización de los resultados con el uso de este medicamento y detección oportuna de los eventos adversos asociados. Se recomienda revisar la siguiente información www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos.

3.9.140. El 27 de enero 2017, 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, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2017009126 del 26 de enero 2017 allegado por HB Human BioScience S.A.S Para el producto Daunorubicina Liposomal 2mg/mL, concentrado para solución para perfusión.

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. Criterios clínicos y paraclínicos para descartar el uso de terapias disponibles en el mercado para la patología del paciente.
2. Ampliación de historia clínica en cuanto a los antecedentes personales que contraindiquen las terapias disponibles en el mercado.
3. Allegar reporte en físico de paraclínicos que evidencien el estado funcional del paciente.
4. Ampliar la información de los efectos adversos referidos en cuanto a la Cardiotoxicidad para descartar el uso de las alternativas terapéuticas disponibles en el país allegando evidencia científica robusta que lo justifique de acuerdo a lo expresado en la carta del año 2015.
5. Aclarar si el paciente ha recibido alguna terapia farmacológica para su patología.
6. Allegar el plan de gestión de riesgo para el uso del producto solicitado.

3.9.141. El 27 de enero 2017, 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, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016164378 del El 18 de noviembre 2016 allegado por Global Service Pharmaceutical- Para el producto L-agringa solución oral 100mg/mL; L-citrulina 100g, polvo; Fenilbutirato de sodio polvo para reconstituir a solución oral 250mg/mL

CONCEPTO. Una vez evaluada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que se trata de paciente con diagnóstico de trastorno del ciclo de la úrea (mutación gen OTC) sintomática, que de acuerdo con el grupo de cuidado médico requiere manejo de la hiperamonemia y del cuadro clínico crónico asociado a este déficit por lo tanto se encuentra justificado el uso de la L Citrulina y L Arginina en este caso en particular (fenilbutirato se encuentra en listado de vitales no disponibles). Para las solicitudes de continuidad se debe garantizar manejo integral (interdisciplinario) y seguimiento con indicadores objetivos de los resultados con el uso de los medicamentos autorizados 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

3.9.142. El 27 de enero 2017, 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 solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016180305 del 15 de diciembre de 2016 allegado por Yenny Carolina Garzon Rocha. Para el producto Palbociclib 125mg capsula-lbrance® frasco por 21 capsulas.

CONCEPTO. Una vez evaluada la información disponible y la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que a pesar de que no se ha aprobado la evaluación farmacológica por no disponer de resultados finales de sobrevida global aunque con sobrevida libre de progresión favorable en las pacientes que cursan con carcinoma ductal infiltrante, recurrente Estadio II B receptores hormonales positivos y Her 2 negativos la Sala considera aprobar el uso del medicamento por tratarse de un caso excepcional en donde se han agotado recursos terapéuticos, para lo cual el médico tratante debe establecer la monitorización y vigilancia de acuerdo con el plan de gestión de riesgo frente a los eventos descritos en los estudios con el uso del medicamento en mención (Trastornos metabólicos y nutricionales, gastrointestinales, hematológicos, respiratorios e Interacciones con otros productos medicinales), contar con el consentimiento informado de la paciente y enviar al Invima un resumen mensual de los resultados obtenidos con el uso de Palbociclib . Se recuerda que el medicamento se autoriza como vital no disponible. (No como parte de un programa, ni de ensayo clínico) Se reitera 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.

3.9.143. El 27 de enero 2017, 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 solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2017009183 del 26 de enero 2017 allegado por Vitalchem Laboratories de Colombia S.A. Para el producto Ataluren 250mg. Polvo granulado para reconstituir a suspensión oral, Translarna®.

CONCEPTO. Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible e institucional, realizada por el médico tratante donde se describa 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.

3.17. AUDIENCIAS

3.17.1. TADASA® NATH® NAPROXENO SÓDICO 241mg + ACETAMINOFÉN 250mg

Expediente : 20076329/ 20065842/20106866
Radicado : 16102046
Fecha : 26/09/2016
Interesado : Procaps S.A

La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recibió en la sesiones de Diciembre de 2016 al interesado Procaps S.A. con el fin de escuchar los argumentos en razón a los conceptos emitidos en Acta No. 02 de 2015, numeral 3.8.1., Acta No. 28 de 2014, numeral 3.8.2., y Acta No.12 de 2016, numeral 3.1.6.3.

3.17.2. CYRAMZA®

Expediente : 20111011
Radicado : 16125072
Fecha : 22/11/2016
Interesado : Eli Lilly

La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recibió en la sesiones de Diciembre de 2016 al interesado Eli Lilly con el fin de escuchar los argumentos en razón a el concepto emitido en Acta No. 20 de 2016 Primera parte, numeral 3.1.1.1.

Para dar cumplimiento al artículo 15 de la Resolución 2014033531 de 2014 se deja constancia en la presente acta que los asuntos relacionados con los numerales del 3.1.1., al 3.17., corresponden a casos relacionados con el otorgamiento, modificación, renovación, llamado revisión de oficio y o cualquier otro trámite asociado a registros sanitarios que requieren de la expedición del correspondiente acto administrativo por parte de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos, lo anterior sin perjuicio de la revisión integral de la presente acta, que deberá surtirse al interior de dicha Dependencia.

Siendo las 13:00 del día 02 de Febrero de 2017, 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

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEMPB Comisión Revisora

GICEL KARINA LÓPEZ GONZÁLEZ
Secretaria Ejecutiva SEMPB Comisión Revisora

FRANCISCO JAVIER ESTEBAN SIERRA
Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos (E)
Secretario Técnico de la Sala Especializada de Medicamentos
y Productos Biológicos de la Comisión Revisora