



COMISIÓN REVISORA

SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS

ACTA No. 03

SESIÓN ORDINARIA - PRESENCIAL

01, 02, 03 Y 04 DE FEBRERO DE 2016

ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM
2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR
3. TEMAS A TRATAR
 - 3.1. EVALUACIONES FARMACOLÓGICAS
 - 3.1.1. MEDICAMENTO NUEVO
 - 3.1.2. PRODUCTO NUEVO
 - 3.1.3. PRODUCTO BIOLÓGICO
 - 3.1.4. NUEVA ASOCIACIÓN
 - 3.1.5. NUEVA FORMA FARMACÉUTICA
 - 3.1.6. NUEVA CONCENTRACIÓN
 - 3.1.7. INCLUSIÓN EN NORMAS FARMACOLÓGICAS
 - 3.1.9. NUEVA DOSIFICACIÓN
 - 3.2. ESTUDIOS FARMACOCINÉTICOS
 - 3.3. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES
 - 3.4. MODIFICACIÓN DE CONTRAINDICACIONES
 - 3.6. INFORMES DE SEGURIDAD
 - 3.8. RECURSOS DE REPOSICIÓN

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

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

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

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

2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR

Se aprueban las Actas:

Acta No. 26 Primera parte de 2015 SEMPB
 Acta No. 26 Segunda parte de 2015 SEMPB
 Acta No. 27 de 2015 SEMPB
 Acta No. 28 de 2015 SEMPB

3. TEMAS A TRATAR

En cumplimiento del Artículo 13 de la Resolución No. 2014033531 del 15 de octubre 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. EVALUACIONES FARMACOLÓGICAS

3.1.1. MEDICAMENTO NUEVO

A) PRODUCTOS BIOLÓGICOS/BIOTECNOLÓGICOS

3.1.1.1. OPDIVO® (NIVOLUMAB) 100mg/10mL SOLUCIÓN INYECTABLE PARA INFUSIÓN INTRAVENOSA

OPDIVO® (NIVOLUMAB) 40mg/4mL SOLUCIÓN INYECTABLE PARA INFUSIÓN INTRAVENOSA

Expediente : 20091924
 Radicado : 2015047522
 Fecha : 16/10/2015
 Interesado : Bristol-Myers Squibb de Colombia S.A.
 Fabricante : Bristol-Myers Squibb Holdings Pharma, Ltd. Liability Company

Composición:

Cada frasco ampolla/vial de 10 mL contiene 100 mg de nivolumab
 Cada frasco ampolla/vial de 4 mL contiene 40 mg de nivolumab

Forma farmacéutica: Solución

Indicaciones:

Melanoma irreseccable o metastásico:

Opdivo® (nivolumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma irreseccable o metastásico y progresión de la enfermedad luego del tratamiento con ipilimumab y, si son positivos para la mutación BRAF V600, un inhibidor de BRAF.

Cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas de tipo escamoso:

Opdivo® (nivolumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas (NSCLC) de tipo escamoso que muestra progresión durante o después de la quimioterapia basada en platino

Contraindicaciones: Opdivo (nivolumab) está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad previamente demostrada a nivolumab o a cualquier componente del producto.

Precauciones y Advertencias:

Opdivo (nivolumab) puede provocar reacciones adversas mediadas por la respuesta inmunitaria. Descartar una etiología alternativa y administrar corticosteroides basado en la severidad de la reacción. Las reacciones adversas inmunomediadas pueden involucrar cualquier sistema orgánico; la mayoría de las reacciones adversas inmunomediadas clínicamente significativas reportadas a la fecha son neumonitis, colitis, hepatitis, nefritis y disfunción renal, e hipotiroidismo e hipertiroidismo. Las reacciones adversas mediadas por la respuesta inmunitaria pueden ocurrir en cualquier momento durante o luego de la discontinuación de la terapia con Opdivo. Opdivo puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Advertir a las mujeres embarazadas sobre el

potencial riesgo para el feto. Aconsejar a las mujeres en edad fértil que usen un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con Opdivo y durante al menos 5 meses después de la última dosis de Opdivo.

Reacciones adversas:

La reacción adversa más común (reportada en al menos el 20% de los pacientes con melanoma) fue erupción.

Las reacciones adversas más comunes (reportadas en al menos el 20% de los pacientes con cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas de tipo escamoso) fueron fatiga, disnea, dolor musculoesquelético, disminución del apetito, tos, náuseas y constipación.

Interacciones: No se han realizado estudios farmacocinéticos formales de interacciones medicamentosas con Opdivo.

Dosificación y Grupo Etario:

La dosis recomendada de Opdivo es de 3 mg/kg administrada en forma de infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas, hasta la aparición de progresión de la enfermedad o de una toxicidad inaceptable.

Vía de Administración: Intravenosa

Condición de Venta: Venta con fórmula médica/Usos Institucionales

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2015008639, generado por concepto emitido mediante Acta No. 12 de 2015, numeral 3.1.1.4., para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química a Nivolumab, según lo establecido en el Decreto 2085 de 2002
- Inserto Marzo 2015
- Información para prescribir versión Marzo 2015

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 12 de 2015, numeral 3.1.1.4., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de

la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición:

Cada frasco ampolla/vial de 10 mL contiene 100 mg de nivolumab

Cada frasco ampolla/vial de 4 mL contiene 40 mg de nivolumab

Forma farmacéutica: Solución

Indicaciones:

Melanoma irresecable o metastásico:

Opdivo® (nivolumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma irresecable o metastásico y progresión de la enfermedad luego del tratamiento con ipilimumab y, si son positivos para la mutación BRAF V600, un inhibidor de BRAF.

Cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas de tipo escamoso:

Opdivo® (nivolumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas (NSCLC) de tipo escamoso que muestra progresión durante o después de la quimioterapia basada en platino

Contraindicaciones: Opdivo (nivolumab) está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad previamente demostrada a nivolumab o a cualquier componente del producto.

Precauciones y Advertencias:

Opdivo (nivolumab) puede provocar reacciones adversas mediadas por la respuesta inmunitaria. Descartar una etiología alternativa y administrar corticosteroides basado en la severidad de la reacción. Las reacciones adversas inmunomediadas pueden involucrar cualquier sistema orgánico; la mayoría de las reacciones adversas inmunomediadas clínicamente significativas reportadas a la fecha son neumonitis, colitis, hepatitis, nefritis y disfunción renal, e hipotiroidismo e hipertiroidismo. Las reacciones adversas mediadas por la respuesta inmunitaria pueden ocurrir en cualquier momento durante o luego de la discontinuación de la terapia con Opdivo. Opdivo puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Advertir a las mujeres embarazadas sobre el potencial riesgo para el feto. Aconsejar a las mujeres en edad fértil que usen un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con Opdivo y durante al menos 5 meses después de la última dosis de Opdivo.

Reacciones adversas:

La reacción adversa más común (reportada en al menos el 20% de los pacientes con melanoma) fue erupción.

Las reacciones adversas más comunes (reportadas en al menos el 20% de los pacientes con cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas de tipo escamoso) fueron fatiga, disnea, dolor musculoesquelético, disminución del apetito, tos, náuseas y constipación.

Interacciones: No se han realizado estudios farmacocinéticos formales de interacciones medicamentosas con Opdivo.

Dosificación y Grupo Etario:

La dosis recomendada de Opdivo es de 3 mg/kg administrada en forma de infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas, hasta la aparición de progresión de la enfermedad o de una toxicidad inaceptable.

Vía de Administración: Intravenosa

Condición de Venta: Venta con fórmula médica/Uso Institucional

Norma Farmacológica: 6.0.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el Inserto Marzo 2015 y la Información para prescribir versión Marzo 2015, para el producto de la referencia

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

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

**3.1.1.2. DARZALEX CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN
100 mg
DARZALEX CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN x 400
mg**



Expediente : 20101895
 Radicado : 2015151756
 Fecha : 13/11/2015
 Interesado : Janssen Cilag S.A.
 Fabricante : Vetter Phama Fertigung GmbH & Co. KG, Alemania y Cilag AG, Suiza

Composición: Cada mL contiene 20 mg de daratumumab

Forma farmacéutica: Concentrado para solución para infusión

Indicaciones: Tratamiento de pacientes con mieloma múltiple que han recibido al menos tres líneas previas de terapia incluyendo un inhibidor de proteosoma (PI) y un agente inmunomodulador (IMiD) o que son doblemente refractarios a PI e IMiD.

Contraindicaciones: Ninguna

Precauciones y Advertencias:

Reacciones relacionadas con la infusión:

Se reportaron reacciones relacionadas con la infusión en aproximadamente la mitad de todos los pacientes tratados con Darzalex. Monitoree a dichos pacientes durante toda la infusión y el periodo posterior a la infusión.

La mayoría (91%) de las IRRs ocurrió en la primera infusión. Siete por ciento de los pacientes tuvo una IRR en más de una infusión. Los síntomas incluyeron de manera predominante ($\geq 5\%$) congestión nasal, escalofríos, tos, rinitis alérgica, irritación de garganta, disnea, y náusea, y fueron de leves a moderados en gravedad. También se reportaron IRRs graves (4%) incluyendo broncoespasmo (1.3%), hipertensión (1.3%), hipoxia (0.6%).

Medique previamente a los pacientes con antihistamínicos, antipiréticos y corticosteroides para reducir el riesgo de IRRs antes del tratamiento con Darzalex. Interrumpa la infusión de Darzalex para las IRRs de cualquier gravedad. Instituya manejo médico/tratamiento de soporte para las IRRs según sea necesario. Reduzca la velocidad de la infusión al reiniciar la infusión.

Para la prevención de las IRRs demoradas, administre corticosteroides orales a todos los pacientes durante el primer y el segundo día después de todas las infusiones. Adicionalmente, considere el uso de medicamentos posteriores a la infusión (por ejemplo, corticosteroides inhalados broncodilatadores de acción corta y prolongada) para los pacientes con un antecedente de trastorno pulmonar obstructivo para manejar las complicaciones respiratorias si estas llegaran a ocurrir.

Descontinúe de manera permanentemente la terapia con Darzalex en el caso de IRRs que amenacen la vida.

Interferencia con análisis serológicos:

Daratumumab se une a CD38 encontrada en niveles bajos en los glóbulos rojos (RBCs) y esto puede resultar en una prueba indirecta positiva de Coombs. La prueba indirecta positiva de Coombs mediada por Daratumumab puede persistir durante hasta 6 meses después de la última infusión de daratumumab. Debe reconocerse que daratumumab unido a los RBCs puede enmascarar la detección de anticuerpos de antígenos menores en el suero del paciente. La determinación de ABO y el tipo de Rh sanguíneo de un paciente no resulta impactada.

En el caso de una transfusión planificada, notifique a los centros de transfusiones sanguíneas de esta interferencia con análisis serológicos.

Reacciones adversas:

A lo largo de esta sección, se presentan reacciones adversas. Las reacciones adversas son eventos adversos que fueron considerados con asociados razonablemente con el uso de Darzalex con base en la evaluación integral de la información disponible sobre eventos adversos. Una relación causal con Darzalex no puede ser establecida de manera confiable en casos individuales. Además, debido a que los estudios clínicos son conducidos bajo condiciones ampliamente variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un fármaco no pueden ser comparadas directamente con las tasas en los estudios clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a Darzalex en tres estudios clínicos abiertos mezclados que incluyeron a 156 pacientes con recaída de mieloma y múltiple resistente tratado con 16 mg/kg de Darzalex. La mediana de la duración del tratamiento con Darzalex fue de 3.3 meses, siendo la duración más larga del tratamiento de 14.2 meses.

Las reacciones adversas que ocurrieron en una tasa de $\geq 10\%$ se presentan en la Tabla 1. Las reacciones adversas reportadas con mayor frecuencia ($\geq 20\%$) fueron IRRs, fatiga, náusea, dolor de espalda, anemia, neutropenia y trombocitopenia. Cuatro por ciento de los pacientes discontinuó el tratamiento con Darzalex debido a reacciones adversas, ninguna de las cuales fue considerada como relacionada con el fármaco.

Tabla 1: Reacciones adversas en múltiples pacientes de mieloma tratados con 16 mg/kg de Darzalex

Grupo Sistémico	Reacción Adversa	Frecuencia (todos los Grados)	Incidencia (%)	
			Todos los Grados	Grado 3-4
Infecciones e infestaciones	Infección de las vías respiratorias superiores	Muy Común	17	1*
	Nasofaringitis		12	0
	Neumonía **		10	6*
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático	Anemia	Muy Común	25	17*
	Neutropenia		22	12
	Trombocitopenia		20	14
Trastornos metabólicos y de nutrición	Disminución del apetito	Muy Común	15	1*
	Tos	Muy Común	14	0
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Náuseas	Muy Común	21	0
	Diarrea		15	0
	Estreñimiento		14	0
Trastornos musculoesqueléticos y de tejidos conectivos	Dolor de espalda	Muy Común	20	2*
	Artralgia		16	0
	Dolor en una extremidad		15	1*
	Dolor de pecho musculoesquelético		10	1*
	Fatiga	Muy Común	37	2*
Trastornos generales y condiciones del área de administración	Pirexia		17	1*
	Lesión, envenenamiento y complicaciones del procedimiento	Reacción relacionada con la infusión ***	Muy Común	51

* Sin Grado 4
 ** Neumonía también incluye los términos neumonía estreptocócica y neumonía lobar.
 *** Las reacciones relacionadas con la infusión incluyen pero no están limitadas a los siguientes términos de reacciones adversas múltiples: congestión nasal, tos, escalofríos, rinitis alérgica, irritación de garganta, disnea, náusea (todas = 5%), broncoespasmo (2.6%), hipertensión (1.9%) e hipoxia (1.3%).

Interacciones: No se han llevado a cabo estudios de interacción entre fármacos

Dosificación y Grupo Etario:

La dosis recomendada es de 16 mg/kg de peso corporal de Darzalex administrados como una infusión intravenosa de acuerdo con el siguiente esquema de dosificación:

Esquemas Semanas
 Semanal..... Semanas 1 a la 8

Cada dos semanas..... Semanas 9 a la 24

Cada cuatro semanas..... Semana 25 en adelante hasta la progresión de la enfermedad

Adultos (≥ 18 años)

Vía de Administración: Intravenosa

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración como nueva entidad química según lo establecido en el Decreto 2085 de 2002
- Inserto versión 01-13 Julio 2015
- Información para prescribir versión 01-13 Julio 2015

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar los resultados de los estudios fase III en curso teniendo en cuenta que los presentados (Fase I/II y II) no permiten evaluar satisfactoriamente el balance riesgo / beneficio dado el alto porcentaje de efectos adversos serios presentados. Además, se debe presentar un análisis de calidad de vida.

Por último, la Sala considera que el interesado debe allegar la caracterización fisicoquímica y biológica completa del producto y el método completo de fabricación

3.1.1.3. ELOCTATE® 250 UI, 500 UI, 750 UI, 1000 UI, 1500 UI, 2000 UI, 3000 UI

Expediente : 20091160
 Radicado : 2015038836
 Fecha : 12/11/2015
 Interesado : Stendhal Colombia S.A.S.
 Fabricante : Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG

Composición: Factor de coagulación VIII (recombinante), proteína de fusión Fc (rFVIIIIFc), 250 UI, 500 UI, 750 UI 1000 UI, 1500 UI, 2000 UI, 3000 UI

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

Indicaciones: Eloctate[®], factor de coagulación VIII (recombinante), proteína de fusión Fc, es un factor antihemofílico, recombinante derivado de ADN indicado en adultos y niños con hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII) para:

- Control y prevención de episodios de sangrado,
- Manejo perioperatorio (profilaxis quirúrgica),

Profilaxis de rutina para prevenir o reducir la frecuencia de episodios de sangrado.

Contraindicaciones: Eloctate[®] está contraindicado en pacientes que han tenido reacciones de hipersensibilidad al ingrediente activo o a cualquiera de los excipientes del producto, que hayan puesto en riesgo la vida, incluyendo anafilaxis.

Precauciones y Advertencias:

- Eloctate[®] no está indicado para el tratamiento de la enfermedad de von Willebrand.
- Reacciones de hipersensibilidad
- Anticuerpos neutralizantes (inhibidores)
- Monitoreo de exámenes de laboratorio
- Contenido de sacarosa

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas comunes ($\geq 1\%$ de los pacientes) reportadas en estudios clínicos fueron artralgia y malestar.

Clase de órganos y sistemas MedDRA	Término preferido MedDRA	Número de pacientes n (%)
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Malestar	2 (1.2)
	Dolor de pecho	1 (0.6)
	Sentirse frío	1 (0.6)
	Sentirse caliente	1 (0.6)
Trastornos del sistema nervioso	Mareo	1 (0.6)
	Disgeusia	1 (0.6)
	Cefalea	1 (0.6)
Trastornos musculoesqueléticos	Artralgia	2 (1.2)
	Inflamación de las articulaciones	1 (0.6)
	Mialgia	1 (0.6)
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal, inferior	1 (0.6)
	Dolor abdominal, superior	1 (0.6)
Trastornos vasculares	Angiopatía*	1 (0.6)
	Hipertensión	1 (0.6)

Trastornos cardiacos	Bradicardia	1 (0.6)
Daño, envenenamiento, y complicaciones de procedimiento	Hipotensión del procedimiento	1 (0.6)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Tos	1 (0.6)
Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo	Erupción	1 (0.6)

* Término del investigador: dolor vascular después de la inyección del fármaco de estudio

Interacciones: No se reportan

Dosificación y Grupo Etario:

- La dosis y duración del tratamiento dependen de la gravedad de la deficiencia del factor VIII, la ubicación y la cantidad del sangrado y la condición clínica del paciente. Es necesario monitoreo cuidadoso de la terapia de reemplazo en casos de cirugía mayor o episodios de sangrado que ponen en riesgo la vida.
- Cada etiqueta de frasco/vial de Eloctate® declara la potencia del factor VIII en unidades internacionales (UI). Una UI corresponde a la actividad del factor VIII contenida en un mililitro de plasma humano normal.
- La designación de la potencia se determina usando un ensayo cromogénico de sustrato. Un estudio de campo¹ ha indicado que las concentraciones de factor VIII en plasma pueden monitorearse usando un ensayo de sustrato cromogénico o un ensayo de coagulación de una etapa usado rutinariamente en los laboratorios clínicos en EU.
- El cálculo de la dosis requerida del factor VIII se basa en el hallazgo empírico de que 1 UI del factor VIII por kg de peso corporal eleva la concentración en plasma del factor VIII en 2 UI/dL. La elevación máxima esperada *in vivo* en el nivel de factor VIII expresado como UI/dL (o % del normal) es estimada usando la siguiente fórmula:

Incremento estimado del factor VIII (UI/dL o % del normal) = (Dosis total [UI]/peso corporal [kg]) x 2 (UI/dL por UI/kg)

La dosis para lograr un aumento máximo *in vivo* en el nivel de factor VIII puede ser calculada usando la siguiente fórmula:

Dosis (UI) = Peso corporal (kg) x Elevación deseada del factor VIII (UI/dL o % del normal) x 0.5 (UI/kg por UI/dL)

- Los pacientes pueden variar en sus respuestas farmacocinéticas (por ejemplo, vida media, recuperación *in vivo*) y clínicas. Base la dosis y frecuencia de Eloctate® en la respuesta clínica individual.
- Puede ser necesario un ajuste de dosis en pacientes pediátricos menores de 6 años de edad. Para pacientes de seis años de edad o mayores, generalmente no se requiere ajuste de dosis.

Control y prevención de episodios de sangrado

En la tabla 1, se proporciona una guía para la dosificación de Eloctate® para el control y prevención de episodios de sangrado. Se debe considerar mantener la actividad del factor VIII en o por encima del rango objetivo.

Tabla 1. Dosificación para control y prevención de episodios de sangrado

Tipo de sangrado	Nivel requerido de factor VIII (UI/dL o % del normal)	Dosis (UI/kg)	Frecuencia de dosificación (horas)	Duración de la terapia (días)
Menor y moderado En articulación, músculo superficial/sin compromiso neurovascular (excepto por iliopsoas), laceración profunda y tejido renal, superficial blando, membranas mucosas	40-60	20-30	Repetir cada 24-48 horas (12 a 24 horas para pacientes menores de 6 años de edad)	Hasta que el episodio de sangrado se haya resuelto
Mayor Hemorragia que pone en riesgo la vida o una extremidad, del iliopsoas y músculo profundo con daño neurovascular, retroperitoneal, intracraneal, o gastrointestinal	80-100	40-50	Repetir cada 12-24 horas (8 a 24 horas para pacientes menores de 6 años de edad)	Hasta que el sangrado se haya resuelto (aproximadamente 7-10 días)

Manejo perioperatorio

En la tabla 2, se proporciona una guía para la dosificación de Eloctate® durante cirugía (manejo perioperatorio). Se debe considerar mantener la actividad del Factor VIII en o por encima del rango objetivo.

Tabla 2. Dosificación para manejo perioperatorio

Tipo de cirugía	Nivel requerido de factor VIII (UI/dL o % del normal)	Dosis (UI/kg)	Frecuencia de dosificación (horas)	Duración de la terapia (días)
Menor y moderado Extracción dental sin complicación	50-80	25-40	Repetir cada 24 horas (12 a 24 horas para pacientes menores de 6 años de edad)	Hasta que el episodio de sangrado se haya resuelto
Mayor Cirugía intracraneal, intra-abdominal, o de reemplazo de articulación	80-120 (pre y post-operatorio)	Pre-operatoria : 40-60 Repetición: 40-50	Dosis pre-operatoria de 40 a 60 UI/kg seguida de una dosis repetida de 40-50 UI/kg después de 8-24 horas (de 6 a 24 horas para pacientes menores de 6 años de edad) y luego cada 24 horas para mantener la actividad FVIII dentro del intervalo objetivo	Hasta que la herida sane adecuadamente, luego continuar terapia por al menos 7 días para mantener una actividad de Factor VIII dentro del intervalo objetivo

Profilaxis de rutina:

- El esquema de inicio recomendado es 50 UI/kg de Eloctate® administrado cada 4 días. El esquema puede ser ajustado con base a la respuesta del paciente a la dosificación en el intervalo de 25-65 UI/kg a intervalos de 3-5 días. Pueden requerirse dosis más frecuentes o más altas de hasta 80 UI/kg en niños menores de 6 años de edad.

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. 2015008558 generado mediante Acta No. 12 de 2015, numeral 3.1.1.3., para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica

- Aprobación de Información para prescribir Versión 1 de Marzo 30, 2015
- Aprobación de Inserto Versión 1 de Marzo 30, 2015.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 12 de 2015, numeral 3.1.1.3., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición: Factor de coagulación VIII (recombinante), proteína de fusión Fc (rFVIII Fc), 250 UI, 500 UI, 750 UI 1000 UI, 1500 UI, 2000 UI, 3000 UI

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

Indicaciones: Eloctate[®], factor de coagulación VIII (recombinante), proteína de fusión Fc, es un factor antihemofílico, recombinante derivado de ADN indicado en adultos y niños con hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII) para:

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

Contraindicaciones: Eloctate[®] está contraindicado en pacientes que han tenido reacciones de hipersensibilidad al ingrediente activo o a cualquiera de los excipientes del producto, que hayan puesto en riesgo la vida, incluyendo anafilaxis.

Precauciones y Advertencias:

- Eloctate[®] no está indicado para el tratamiento de la enfermedad de von Willebrand.
- Reacciones de hipersensibilidad
- Anticuerpos neutralizantes (inhibidores)
- Monitoreo de exámenes de laboratorio
- Contenido de sacarosa

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas comunes ($\geq 1\%$ de los pacientes) reportadas en estudios clínicos fueron artralgia y malestar.

Clase de órganos y sistemas MedDRA	Término preferido MedDRA	Número de pacientes n (%)

Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Malestar Dolor de pecho Sentirse frío Sentirse caliente	2 (1.2) 1 (0.6) 1 (0.6) 1 (0.6)
Trastornos del sistema nervioso	Mareo Disgeusia Cefalea	1 (0.6) 1 (0.6) 1 (0.6)
Trastornos musculoesqueléticos	Artralgia Inflamación de las articulaciones Mialgia	2 (1.2) 1 (0.6) 1 (0.6)
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal, inferior Dolor abdominal, superior	1 (0.6) 1 (0.6)
Trastornos vasculares	Angiopatía* Hipertensión	1 (0.6) 1 (0.6)
Trastornos cardiacos	Bradicardia	1 (0.6)
Daño, envenenamiento, y complicaciones de procedimiento	Hipotensión del procedimiento	1 (0.6)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Tos	1 (0.6)
Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo	Erupción	1 (0.6)

* Término del investigador: dolor vascular después de la inyección del fármaco de estudio

Interacciones: No se reportan

Dosificación y Grupo Etario:

- La dosis y duración del tratamiento dependen de la gravedad de la deficiencia del factor VIII, la ubicación y la cantidad del sangrado y la condición clínica del paciente. Es necesario monitoreo cuidadoso de la terapia de reemplazo en casos de cirugía mayor o episodios de sangrado que ponen en riesgo la vida.
- Cada etiqueta de frasco/vial de Eloctate® declara la potencia del factor VIII en unidades internacionales (UI). Una UI corresponde a la actividad del factor VIII contenida en un mililitro de plasma humano normal.
- La designación de la potencia se determina usando un ensayo cromogénico de sustrato. Un estudio de campo¹ ha indicado que las concentraciones de factor

VIII en plasma pueden monitorearse usando un ensayo de sustrato cromogénico o un ensayo de coagulación de una etapa usado rutinariamente en los laboratorios clínicos en EU.

- El cálculo de la dosis requerida del factor VIII se basa en el hallazgo empírico de que 1 UI del factor VIII por kg de peso corporal eleva la concentración en plasma del factor VIII en 2 UI/dL. La elevación máxima esperada *in vivo* en el nivel de factor VIII expresado como UI/dL (o % del normal) es estimada usando la siguiente fórmula:

Incremento estimado del factor VIII (UI/dL o % del normal) = (Dosis total [UI]/peso corporal [kg]) x 2 (UI/dL por UI/kg)

La dosis para lograr un aumento máximo *in vivo* en el nivel de factor VIII puede ser calculada usando la siguiente fórmula:

Dosis (UI) = Peso corporal (kg) x Elevación deseada del factor VIII (UI/dL o % del normal) x 0.5 (UI/kg por UI/dL)

- Los pacientes pueden variar en sus respuestas farmacocinéticas (por ejemplo, vida media, recuperación *in vivo*) y clínicas. Base la dosis y frecuencia de Eloctate® en la respuesta clínica individual.
- Puede ser necesario un ajuste de dosis en pacientes pediátricos menores de 6 años de edad. Para pacientes de seis años de edad o mayores, generalmente no se requiere ajuste de dosis.

Control y prevención de episodios de sangrado

En la tabla 1, se proporciona una guía para la dosificación de Eloctate® para el control y prevención de episodios de sangrado. Se debe considerar mantener la actividad del factor VIII en o por encima del rango objetivo.

Tabla 1. Dosificación para control y prevención de episodios de sangrado

Tipo de sangrado	Nivel requerido de factor VIII (UI/dL o % del normal)	Dosis (UI/kg)	Frecuencia de dosificación (horas)	Duración de la terapia (días)
Menor y moderado En articulación, músculo	40-60	20-30	Repetir cada 24-48 horas (12 a 24)	Hasta que el episodio

superficial/sin compromiso neurovascular (excepto por iliopsoas), laceración profunda y tejido renal, superficial blando, membranas mucosas			horas para pacientes menores de 6 años de edad)	de sangrado se haya resuelto
Mayor Hemorragia que pone en riesgo la vida o una extremidad, del iliopsoas y músculo profundo con daño neurovascular, retroperitoneal, intracraneal, o gastrointestinal	80-100	40-50	Repetir cada 12-24 horas (8 a 24 horas para pacientes menores de 6 años de edad)	Hasta que el sangrado se haya resuelto (aproximadamente 7-10 días)

Manejo perioperatorio

En la tabla 2, se proporciona una guía para la dosificación de Eloctate® durante cirugía (manejo perioperatorio). Se debe considerar mantener la actividad del Factor VIII en o por encima del rango objetivo.

Tabla 2. Dosificación para manejo perioperatorio

Tipo de cirugía	Nivel requerido de factor VIII (UI/dL o % del normal)	Dosis (UI/kg)	Frecuencia de dosificación (horas)	Duración de la terapia (días)
Menor y moderado Extracción dental sin complicación	50-80	25-40	Repetir cada 24 horas (12 a 24 horas para pacientes menores de 6 años de edad)	Hasta que el episodio de sangrado se haya resuelto
Mayor Cirugía intracraneal, intra-abdominal, o de reemplazo de articulación	80-120 (pre y post-operatorio)	Pre-operatoria: 40-60 Repetición: 40-50	Dosis pre-operatoria de 40 a 60 UI/kg seguida de una dosis repetida de 40-50 UI/kg después de 8-24 horas (de 6 a 24 para pacientes menores de 6 años de edad) y luego cada 24 horas para mantener la	Hasta que la herida sane adecuadamente, luego continuar terapia por al menos 7 días para mantener una actividad de Factor VIII dentro del intervalo objetivo

			actividad FVIII dentro del intervalo objetivo	
--	--	--	-----------------------------------------------------	--

Profilaxis de rutina:

- El esquema de inicio recomendado es 50 UI/kg de Eloctate® administrado cada 4 días.

El esquema puede ser ajustado con base a la respuesta del paciente a la dosificación en el intervalo de 25-65 UI/kg a intervalos de 3-5 días. Pueden requerirse dosis más frecuentes o más altas de hasta 80 UI/kg en niños menores de 6 años de edad.

Vía de Administración: Intravenosa

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 17.5.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar la Información para prescribir Versión 1 de Marzo 30, 2015 y el Inserto Versión 1 de Marzo 30, 2015, para el producto de la referencia.

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

3.1.1.4. PRALUENT®

Expediente : 20097020
 Radicado : 2015105467 / 2015151937
 Fecha : 24/08/2015
 Interesado : Sanofi aventis de Colombia S.A.
 Fabricante : Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Composición:

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

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

Forma farmacéutica: Solución para Inyección

Presentaciones:

Jeringas prellenadas de 75mg y 150 mg

Lapicero prellenado de 75mg y 150 mg

Indicaciones:

La terapia con agentes modificadores de lípidos debe ser solo un componente de intervención de múltiples factores de riesgo en individuos con riesgo elevado de enfermedad vascular aterosclerótica debido a la hipercolesterolemia. La terapia farmacológica está indicada como adyuvante de la dieta cuando la respuesta a la dieta y otras medidas no farmacológicas no sean suficientes.

- Hiperlipidemia Primaria

Praluent® está indicado para el tratamiento a largo plazo de los pacientes adultos con hipercolesterolemia primaria (no familiar y familiar heterocigótica) o dislipidemia mixta, incluyendo pacientes con diabetes mellitus tipo 2, para reducir el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL-C), colesterol total (Total-C), el colesterol de lipoproteínas diferentes a las de alta densidad (no-HDL-C), apolipoproteína B (Apo B), triglicéridos (TG), lipoproteína (a) [Lp(a)], para aumentar el colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL-C) y apolipoproteína A-1 (Apo A-1).

Praluent® está indicado en combinación con una estatina (inhibidor de la HMG-CoA reductasa), con o sin otra terapia modificadora de lípidos.

Praluent® es indicado como monoterapia o como complemento a otras terapias modificadoras de lípidos diferentes a las estatinas, incluso en pacientes que no toleran las estatinas.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a alirocumab o a cualquiera de los excipientes

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

Precauciones y Advertencias:

Precauciones:

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

Reacciones adversas:

La siguiente clasificación de frecuencia del CIOMS es utilizada:

Muy frecuente $\geq 10\%$; Frecuente ≥ 1 y $< 10\%$; Poco Frecuente $\geq 0,1$ y $< 1\%$; Rara $\geq 0,01$ y $< 0,1\%$; Muy rara $< 0,01\%$; No conocida (la frecuencia no puede estimarse por los datos disponibles).

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

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

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

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

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

En estudios controlados, 1158 pacientes (34,7%) tratados con Praluent® tenían ≥ 65 años de edad y 241 pacientes (7,2%) tratados con Praluent® tenían ≥ 75 años de edad.

No hubo diferencias significativas observadas en la seguridad y eficacia con el aumento de la edad.

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

* Incluyendo eritema/enrojecimiento, edema, dolor, hematoma

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas:

Reacciones locales en el sitio de la inyección:

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

Reacciones alérgicas generales:

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

Valores de LDL-C <25 mg/dL:

En los datos consolidados de estudios controlados, 796 de 3340 pacientes (23,8%) tratados con Praluent® presentaron dos valores consecutivos de LDL-C < 25 mg/dL,

incluyendo 288 pacientes (8,6%) con dos valores consecutivos de LDL-C < 15 mg/dL. Estos ocurrieron en su mayoría cuando se iniciaron y mantuvieron en tratamiento con Praluent®150 mg C/2Sem, independientemente del valor basal de LDL-C o de la respuesta al tratamiento.

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

Eventos cardiovasculares (CV):

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

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

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

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

Mortalidad por todas las causas:

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

Inmunogenicidad/Anticuerpos anti-medicamentos (ADA):

Al igual que todas las proteínas terapéuticas, Alirocumab tiene un potencial inmunogénico. En los estudios de fase 3, el 4,8% de los pacientes tratados con alirocumab tuvieron una reacción emergente al tratamiento consistente en la producción

de Anticuerpos Anti Droga (AAD) en comparación con el 0,6% en el grupo de control (placebo o ezetimibe). La mayoría de estos pacientes presentaron títulos bajos y transitorios de AAD sin actividad neutralizante. En comparación con los pacientes que tenían resultado negativo para AAD, los pacientes con resultado positivo para AAD, no mostraron ninguna diferencia en la exposición a alirocumab, en relación con la eficacia o seguridad, excepto por una tasa mayor de reacciones en el sitio de la inyección. Solo el 1,2% de los pacientes mostraron anticuerpos neutralizantes (AcN), todos ellos en el grupo de alirocumab. La mayoría de estos pacientes tenía solo una muestra neutralizante positiva. Solo 10 pacientes (0,3%) tenían dos o más muestras positivas para AcN. Los datos de estos pacientes no sugieren una correlación entre la presencia de AcN y la eficacia o seguridad en la reducción de LDL-C.

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

Interacciones:

Efectos de alirocumab sobre otros medicamentos:

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

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

Efectos de otros medicamentos sobre el alirocumab:

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

Dosificación y Grupo Etario:

General

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

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

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

Poblaciones especiales:

Pacientes pediátricos:

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

Ancianos:

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

Insuficiencia hepática:

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

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

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

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

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

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

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

Vía de Administración: Inyección subcutánea

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración como nueva entidad química según lo establecido en el Decreto 2085 de 2002
- Inserto
- Información para prescribir
- Información para el paciente e Instructivo de uso

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar datos a más largo plazo de los estudios clínicos que se encuentran en curso que permitan evaluar con mayor certeza el balance riesgo/beneficio, teniendo en cuenta que se trata de un tratamiento crónico

B) PRODUCTOS DE SINTESIS

3.1.1.5. CERDELGA®

Expediente : 20092268
 Radicado : 2015051191
 Fecha : 18/09/2015
 Interesado : Genzyme de Colombia Ltda
 Fabricante : Genzyme Ireland Ltd

Composición: Cada cápsula de Cerdelga (eliglustat) de 84 mg equivale a 100 mg de tartrato de eliglustat (sal de hemitartrato).

Forma farmacéutica: Cápsula

Indicaciones: Cerdelga (eliglustat) está indicado para el tratamiento a largo plazo de pacientes adultos con enfermedad de Gaucher tipo 1 (EG1) que son metabolizadores lentos (ML), metabolizadores intermedios (MI) o metabolizadores rápidos (MR) de CYP2D6.

Contraindicaciones: Cerdelga está contraindicado en pacientes que son MI o MR de CYP2D6 y toman un inhibidor fuerte o moderado de CYP2D6 en forma concomitante con un inhibidor fuerte o moderado de CYP3A, y en pacientes que son ML de CYP2D6 y toman un inhibidor fuerte de CYP3A. El uso de Cerdelga en esas condiciones produce concentraciones plasmáticas sustancialmente elevadas de eliglustat.

Precauciones y Advertencias:

General

Interacciones farmacológicas

Cerdelga está contraindicado en pacientes que son MI o MR de CYP2D6 y toman un inhibidor fuerte (p. ej., paroxetina, fluoxetina, quinidina) o moderado (p. ej., duloxetina, terbinafina) de CYP2D6 en forma concomitante con un inhibidor fuerte (p. ej., claritromicina, itraconazol) o moderado (p. ej., eritromicina, fluconazol) de CYP3A, y en pacientes que son ML de CYP2D6 y toman un inhibidor fuerte de CYP3A. En esas condiciones se ven afectadas las dos vías metabólicas principales para el metabolismo de eliglustat y se prevén concentraciones plasmáticas sustancialmente elevadas de eliglustat (consulte la Sección Interacciones). Aunque no se vieron aumentos significativos en el intervalo QT/QTc en un estudio exhaustivo (Thorough QT, TQT) en voluntarios sanos (consulte la Sección Farmacodinámica, Evaluación electrocardiográfica), de acuerdo con el modelado de farmacocinética/farmacodinámica (pharmacokinetics/pharmacodynamics, PK/PD), se prevé que las concentraciones plasmáticas de eliglustat 11 veces superiores a la $C_{máx}$ humana prevista causarán aumentos leves de los intervalos PR, QRS y QTc.

Para obtener información sobre el uso de Cerdelga con un inhibidor fuerte o moderado de CYP2D6 o CYP3A, consulte la Sección Interacciones.

El uso de Cerdelga con inductores fuertes de CYP3A (p. ej., rifampicina, cabamazepina, fenobarbital, fenitoína y hierba de San Juan) disminuye sustancialmente la exposición a eliglustat, lo cual puede reducir la eficacia terapéutica de Cerdelga; por lo tanto, no se recomienda la administración concomitante (consulte la Sección Interacciones).

Pacientes con afecciones cardíacas preexistentes:

Durante los ensayos clínicos no se estudió el uso de Cerdelga en pacientes con afecciones cardíacas preexistentes. Dado que se prevé que Cerdelga cause aumentos

leves de los intervalos en el ECG con concentraciones plasmáticas sustancialmente elevadas de eliglustat, debe evitarse el uso de Cerdelga en pacientes con enfermedad cardíaca (insuficiencia cardíaca congestiva, infarto agudo de miocardio reciente, bradicardia, bloqueo cardíaco, arritmia ventricular), síndrome de QT largo, y su uso en combinación con medicamentos antiarrítmicos de la clase IA (p. ej., quinidina, procainamida) y la clase III (p. ej., amiodarona, sotalol).

Pruebas de laboratorio útiles para controlar a los pacientes: Ninguna

Efectos en la capacidad para conducir y utilizar maquinaria pesada:

Aunque no se han realizado estudios específicos, en función de la experiencia en estudios clínicos, Cerdelga tiene una influencia mínima o nula en la capacidad para conducir y usar máquinas.

Incompatibilidades farmacéuticas:

Se desconocen

Pruebas de laboratorio/fármacos:

Se desconocen

Embarazo y lactancia:

Embarazo

No se han realizado estudios clínicos sobre el uso de Cerdelga en mujeres embarazadas. Se observó transferencia placentaria de cantidades en traza de eliglustat y sus metabolitos en ratas. Los estudios en animales no indican efectos perjudiciales directos o indirectos con respecto a la toxicidad reproductiva. Como medida preventiva, se recomienda evitar el uso de Cerdelga durante el embarazo.

Trabajo de parto y parto:

No se dispone de información sobre el uso durante el trabajo de parto y el parto.

Lactancia:

Se desconoce si eliglustat se excreta en la leche humana. En ratas, se observó excreción de cantidades en trazas de eliglustat o sus materiales relacionados en la leche. Habrá que decidir si se interrumpe el amamantamiento o se suspende/descarta la terapia con Cerdelga, teniendo en cuenta el beneficio del amamantamiento para el hijo y el beneficio de la terapia para la mujer.

Uso en poblaciones específicas:

Uso geriátrico:

En los ensayos clínicos, se inscribió a un número limitado de pacientes mayores de 65 años de edad. No se hallaron diferencias significativas en los perfiles de eficacia y seguridad de los pacientes mayores y los más jóvenes.

Uso pediátrico:

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de Cerdelga en pacientes pediátricos menores de 18 años. No hay datos disponibles.

Uso en pacientes con deterioro de la función hepática:

No se ha estudiado a Cerdelga en pacientes con deterioro de la función hepática.

Uso en pacientes con deterioro de la función renal:

No se requiere un ajuste de la dosis en pacientes con deterioro leve de la función renal. No se ha estudiado a Cerdelga en pacientes con deterioro de la función renal de moderado a grave o enfermedad renal en etapa terminal (end-stage renal disease, ESRD). No se recomienda el uso de Cerdelga en estos pacientes.

Uso en metabolizadores ultrarrápidos (MUR) e indeterminados:

Cerdelga 84 mg no debe utilizarse en pacientes que sean MUR o indeterminados de CYP2D6. Los pacientes que sean MUR podrían no lograr concentraciones adecuadas para obtener un efecto terapéutico. No pueden realizarse recomendaciones de dosis para MUR.

Uso en metabolizadores lentos (ML):

No se ha estudiado la administración de dosis de Cerdelga 84 mg una vez al día en ML; sin embargo, las exposiciones sistémicas previstas en estos pacientes se encuentran dentro del rango de las observadas en estudios clínicos.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

La mayoría de las reacciones adversas son leves y transitorias. La reacción adversa informada más habitualmente con Cerdelga es diarrea, en aproximadamente el 6 % de los pacientes. Menos del 2 % de los pacientes que recibieron Cerdelga interrumpieron el tratamiento en forma permanente debido a una reacción adversa.

Lista tabulada de reacciones adversas

El perfil general de reacciones adversas de Cerdelga se basa en los resultados combinados de los períodos de análisis primario de dos estudios fundamentales de fase 3 (ENGAGE y ENCORE) y un estudio de 4 años de fase 2 (Estudio 304), con un total de 152 pacientes que recibieron eliglustat durante una mediana de 51,9 semanas de tratamiento (rango 0,1 a 210,9 semanas) y entre las edades de 16 a 69 años.

Las reacciones adversas se clasifican según la clase de órgano o sistema y la frecuencia [muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$)]. Todas las reacciones adversas informadas en $> 2\%$ de los pacientes se presentan en el Cuadro 1. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Cuadro 1: Reacciones adversas que se produjeron con Cerdelga en $> 2\%$ de los pacientes en los períodos de análisis primario de los estudios fundamentales (ENGAGE y ENCORE) y el período de 4 años del estudio 304

Trastornos del sistema nervioso	
Habituales	Dolor de cabeza*
Trastornos gastrointestinales	
Habituales	Náuseas, diarrea*, dolor abdominal*, flatulencia
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Habituales	Artralgia
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración	
Habituales	Fatiga

*La incidencia de la reacción adversa fue igual o más alta con placebo que con Cerdelga en el estudio fundamental controlado con placebo ENGAGE.

Interacciones:

Interacciones farmacológicas

Cerdelga está contraindicado en pacientes que son MI o MR de CYP2D6 y toman un inhibidor fuerte (p. ej., paroxetina, fluoxetina, quinidina) o moderado (p. ej., duloxetina, terbinafina) de CYP2D6 en forma concomitante con un inhibidor fuerte (p. ej., claritromicina, itraconazol) o moderado (p. ej., eritromicina, fluconazol) de CYP3A, y en pacientes que son ML de CYP2D6 y toman un inhibidor fuerte de CYP3A. En esas condiciones se ven afectadas las dos vías metabólicas principales para el metabolismo de eliglustat y se prevén concentraciones plasmáticas sustancialmente elevadas de eliglustat (consulte la Sección Interacciones). Aunque no se vieron aumentos significativos en el intervalo QT/QTc en un estudio exhaustivo (Thorough QT, TQT) en voluntarios sanos (consulte la Sección Farmacodinámica, Evaluación electrocardiográfica), de acuerdo con el modelado de farmacocinética/farmacodinámica (pharmacokinetics/pharmacodynamics, PK/PD), se prevé que las concentraciones plasmáticas de eliglustat 11 veces superiores a la $C_{m\acute{a}x}$ humana prevista causarán aumentos leves de los intervalos PR, QRS y QTc.

Para obtener información sobre el uso de Cerdelga con un inhibidor fuerte o moderado de CYP2D6 o CYP3A, consulte la Sección Interacciones.

El uso de Cerdelga con inductores fuertes de CYP3A (p. ej., rifampicina, cabamazepina, fenobarbital, fenitoína y hierba de San Juan) disminuye sustancialmente la exposición a eliglustat, lo cual puede reducir la eficacia terapéutica de Cerdelga; por lo tanto, no se recomienda la administración concomitante.

Interacciones:

Interacción farmacológica:

Posibles efectos de otros fármacos en Cerdelga

Cerdelga es metabolizado principalmente por CYP2D6 y, en menor medida, por CYP3A4. Cerdelga también es un sustrato del transportador de salida glucoproteína P (P-glycoprotein, P-gp).

Cerdelga está contraindicado en pacientes que son MI o MR de CYP2D6 y toman un inhibidor fuerte o moderado de CYP2D6 en forma concomitante con un inhibidor fuerte o moderado de CYP3A, y en pacientes que son ML de CYP2D6 y toman un inhibidor fuerte de CYP3A (consulte la Sección Contraindicaciones). El uso de Cerdelga en esas condiciones produce concentraciones plasmáticas sustancialmente elevadas de eliglustat.

Inhibidores de CYP2D6:

En MI y MR:

Después de dosis de Cerdelga repetidas, de 84 mg, dos veces al día en pacientes que no son ML, la administración concomitante con paroxetina, un inhibidor fuerte de CYP2D6, provocó un aumento 7,3 y 8,9 veces superior en la $C_{máx}$ y el AUC₀₋₁₂ de eliglustat, respectivamente. Debe considerarse una dosis de Cerdelga de 84 mg una vez al día cuando se usa un inhibidor fuerte de CYP2D6 (p. ej., fluoxetina, quinidina) en forma concomitante en MI y MR.

Con dosis de Cerdelga de 84 mg dos veces al día en pacientes que no son ML, se prevé que el uso concomitante de inhibidores moderados de CYP2D6 (p. ej., duloxetina, terbinafina) aumentará la exposición a eliglustat hasta 4 veces aproximadamente. Se debe proceder con cautela con los inhibidores moderados de CYP2D6 en MI y MR.

Inhibidores de CYP3A:

En MI y MR:

Luego de dosis de Cerdelga repetidas, de 84 mg, dos veces al día en pacientes que no son ML, la administración concomitante con ketoconazol, un inhibidor fuerte de CYP3A y P-gp, provocó aumentos de 3,8 y 4,3 veces la $C_{máx}$ y el AUC₀₋₁₂ de eliglustat, respectivamente; se esperarían efectos similares con otros inhibidores fuertes de CYP3A (p. ej., claritromicina, itraconazol). Se prevé que los inhibidores moderados de CYP3A (p. ej., eritromicina, fluconazol) aumentarían hasta 3 veces aproximadamente la exposición a eliglustat. Se debe proceder con cautela con los inhibidores fuertes y moderados de CYP3A en MI y MR.

En ML:

Con una dosis de Cerdelga de 84 mg una vez al día en ML, se prevé que el uso concomitante de inhibidores fuertes de CYP3A aumentará la $C_{máx}$ y el AUC₀₋₂₄ de eliglustat 4,3 y 6,2 veces, respectivamente. El uso de un inhibidor fuerte de CYP3A con Cerdelga está contraindicado en ML.

Con una dosis de Cerdelga de 84 mg una vez al día en ML, se prevé que el uso concomitante de inhibidores moderados de CYP3A aumentará la $C_{máx}$ y el AUC₀₋₂₄ de eliglustat 2,4 y 3,0 veces, respectivamente. No se recomienda el uso de un inhibidor moderado de CYP3A con Cerdelga en ML.

Se debe proceder con cautela con los inhibidores débiles de CYP3A (p. ej., amlopidina, cilostazol, fluvoxamina, goldenseal, isoniazid, ranitidina, ranolazina) en ML.

Inhibidores de CYP2D6 utilizados simultáneamente con inhibidores de CYP3A:

En MI y MR:

Con una dosis de eliglustat de 84 mg dos veces al día en pacientes que no son ML, se prevé que el uso concomitante de inhibidores fuertes o moderados de CYP2D6 e inhibidores fuertes o moderados de CYP3A aumentará la $C_{máx}$ y el AUC₀₋₁₂ hasta 17 y 25 veces, respectivamente. El uso de un inhibidor fuerte o moderado de CYP2D6 en forma concomitante con un inhibidor fuerte o moderado de CYP3A está contraindicado en MI y MR.

En todos los pacientes:

Los productos con toronja (pomelo) contienen uno o más componentes que inhiben CYP3A y pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de eliglustat. Debe evitarse el consumo de toronja (pomelo) o su jugo.

Inductores fuertes de CYP3A:

La administración concomitante de dosis repetidas de rifampicina (un inductor fuerte de CYP3A, así como del transportador de salida P-gp) y Cerdelga provocó una disminución

de aproximadamente el 85 % en la exposición a eliglustat en pacientes que no son ML y una disminución de aproximadamente el 95 % en ML. No se recomienda la administración concomitante de Cerdelga con inductores fuertes de CYP3A (p. ej., rifampicina, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína y hierba de San Juan) en ML, MI y MR.

Posibles efectos de cerdelga en otros fármacos:

Cerdelga es un inhibidor de P-gp y CYP2D6 in vitro.

Sustratos de P-gp:

La administración concomitante con digoxina, un sustrato de P-gp, derivó en aumentos de 1,7 y 1,5 veces de la $C_{m\acute{a}x}$ y el $AUC_{\acute{u}lt}$ de digoxina, respectivamente. Pueden requerirse dosis más bajas de fármacos que son sustratos de P-gp (p. ej., colchicina, dabigatrán etexilato, digoxina).

Sustratos de CYP2D6:

La administración concomitante con metoprolol, un sustrato de CYP2D6, derivó en aumentos de 1,5 y 2,1 veces de la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC de metoprolol, respectivamente. Es posible que se requieran dosis más bajas de fármacos que sean sustratos de CYP2D6. Estos incluyen determinados antidepresivos (antidepresivos tricíclicos, p. ej., nortriptilina, amitriptilina e imipramina) y fenotiazinas.

Interacción entre el fármaco y los alimentos:

Cerdelga puede administrarse con o sin alimentos. Debe evitarse el consumo de toronja (pomelo) o su jugo.

Dosificación y Grupo Etario:

La terapia con Cerdelga debe ser iniciada y supervisada por un médico que tenga conocimiento del manejo de la enfermedad de Gaucher.

La dosis recomendada es de 84 mg de eliglustat dos veces al día en MI y MR de CYP2D6. La dosis recomendada es de 84 mg de eliglustat una vez al día en ML de CYP2D6.

Cerdelga debe tomarse por vía oral, con o sin alimentos. Las cápsulas se deben tragar enteras, preferentemente con agua, y no se deben triturar, disolver ni abrir. Si se omite una dosis de Cerdelga, debe tomarse la dosis recetada en el siguiente horario estipulado y no debe duplicarse la próxima dosis.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2015009029, generado por concepto emitido mediante Acta No. 12 de 2015, numeral 3.1.1.6., para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química a “eliglustat tartrato” según lo establecido en el Decreto 2085 de 2002
- Inserto versión Ref.: CCDS v2. Feb 2015

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 12 de 2015, numeral 3.1.1.6., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, únicamente con la siguiente información:

Composición: Cada cápsula de Cerdelga (eliglustat) de 84 mg equivale a 100 mg de tartrato de eliglustat (sal de hemitartrato).

Forma farmacéutica: Cápsula

Indicaciones: Cerdelga (eliglustat) está indicado como alternativo para el tratamiento a largo plazo de pacientes adultos con enfermedad de Gaucher tipo 1 (EG1) que son metabolizadores lentos (ML), metabolizadores intermedios (MI) o metabolizadores rápidos (MR) de CYP2D6 y que han cumplido los objetivos terapéuticos con la terapia de reemplazo enzimática. No está indicado para los pacientes metabolizadores ultra rápidos (MR) de CYP2D6. Se requiere determinar previamente el subtipo de metabolizador.

Contraindicaciones: Cerdelga está contraindicado en pacientes que son MI o MR de CYP2D6 y toman un inhibidor fuerte o moderado de CYP2D6 en forma concomitante con un inhibidor fuerte o moderado de CYP3A, y en pacientes que son ML de CYP2D6 y toman un inhibidor fuerte de CYP3A. El uso de Cerdelga en esas condiciones produce concentraciones plasmáticas sustancialmente elevadas de eliglustat.

Precauciones y Advertencias:

General

Interacciones farmacológicas

Cerdelga está contraindicado en pacientes que son MI o MR de CYP2D6 y toman un inhibidor fuerte (p. ej., paroxetina, fluoxetina, quinidina) o moderado

(p. ej., duloxetina, terbinafina) de CYP2D6 en forma concomitante con un inhibidor fuerte (p. ej., claritromicina, itraconazol) o moderado (p. ej., eritromicina, fluconazol) de CYP3A, y en pacientes que son ML de CYP2D6 y toman un inhibidor fuerte de CYP3A. En esas condiciones se ven afectadas las dos vías metabólicas principales para el metabolismo de eliglustat y se prevén concentraciones plasmáticas sustancialmente elevadas de eliglustat (consulte la Sección Interacciones). Aunque no se vieron aumentos significativos en el intervalo QT/QTc en un estudio exhaustivo (Thorough QT, TQT) en voluntarios sanos (consulte la Sección Farmacodinámica, Evaluación electrocardiográfica), de acuerdo con el modelado de farmacocinética/farmacodinámica (pharmacokinetics/pharmacodynamics, PK/PD), se prevé que las concentraciones plasmáticas de eliglustat 11 veces superiores a la $C_{m\acute{a}x}$ humana prevista causarán aumentos leves de los intervalos PR, QRS y QTc.

Para obtener información sobre el uso de Cerdelga con un inhibidor fuerte o moderado de CYP2D6 o CYP3A, consulte la Sección Interacciones.

El uso de Cerdelga con inductores fuertes de CYP3A (p. ej., rifampicina, cabamazepina, fenobarbital, fenitoína y hierba de San Juan) disminuye sustancialmente la exposición a eliglustat, lo cual puede reducir la eficacia terapéutica de Cerdelga; por lo tanto, no se recomienda la administración concomitante (consulte la Sección Interacciones).

Pacientes con afecciones cardíacas preexistentes:

Durante los ensayos clínicos no se estudió el uso de Cerdelga en pacientes con afecciones cardíacas preexistentes. Dado que se prevé que Cerdelga cause aumentos leves de los intervalos en el ECG con concentraciones plasmáticas sustancialmente elevadas de eliglustat, debe evitarse el uso de Cerdelga en pacientes con enfermedad cardíaca (insuficiencia cardíaca congestiva, infarto agudo de miocardio reciente, bradicardia, bloqueo cardíaco, arritmia ventricular), síndrome de QT largo, y su uso en combinación con medicamentos antiarrítmicos de la clase IA (p. ej., quinidina, procainamida) y la clase III (p. ej., amiodarona, sotalol).

Pruebas de laboratorio útiles para controlar a los pacientes:

Ninguna

Efectos en la capacidad para conducir y utilizar maquinaria pesada:

Aunque no se han realizado estudios específicos, en función de la experiencia en estudios clínicos, Cerdelga tiene una influencia mínima o nula en la capacidad para conducir y usar máquinas.

Incompatibilidades farmacéuticas:
Se desconocen

Pruebas de laboratorio/fármacos:
Se desconocen

Embarazo y lactancia:

Embarazo

No se han realizado estudios clínicos sobre el uso de Cerdelga en mujeres embarazadas. Se observó transferencia placentaria de cantidades en traza de eliglustat y sus metabolitos en ratas. Los estudios en animales no indican efectos perjudiciales directos o indirectos con respecto a la toxicidad reproductiva. Como medida preventiva, se recomienda evitar el uso de Cerdelga durante el embarazo.

Trabajo de parto y parto:

No se dispone de información sobre el uso durante el trabajo de parto y el parto.

Lactancia:

Se desconoce si eliglustat se excreta en la leche humana. En ratas, se observó excreción de cantidades en trazas de eliglustat o sus materiales relacionados en la leche. Habrá que decidir si se interrumpe el amamantamiento o se suspende/descarta la terapia con Cerdelga, teniendo en cuenta el beneficio del amamantamiento para el hijo y el beneficio de la terapia para la mujer.

Uso en poblaciones específicas:

Uso geriátrico:

En los ensayos clínicos, se inscribió a un número limitado de pacientes mayores de 65 años de edad. No se hallaron diferencias significativas en los perfiles de eficacia y seguridad de los pacientes mayores y los más jóvenes.

Uso pediátrico:

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de Cerdelga en pacientes pediátricos menores de 18 años. No hay datos disponibles.

Uso en pacientes con deterioro de la función hepática:

No se ha estudiado a Cerdelga en pacientes con deterioro de la función hepática.

Uso en pacientes con deterioro de la función renal:

No se requiere un ajuste de la dosis en pacientes con deterioro leve de la función renal. No se ha estudiado a Cerdelga en pacientes con deterioro de la función renal de moderado a grave o enfermedad renal en etapa terminal (end-stage renal disease, ESRD). No se recomienda el uso de Cerdelga en estos pacientes.

Uso en metabolizadores ultrarrápidos (MUR) e indeterminados:

Cerdelga 84 mg no debe utilizarse en pacientes que sean MUR o indeterminados de CYP2D6. Los pacientes que sean MUR podrían no lograr concentraciones adecuadas para obtener un efecto terapéutico. No pueden realizarse recomendaciones de dosis para MUR.

Uso en metabolizadores lentos (ML):

No se ha estudiado la administración de dosis de Cerdelga 84 mg una vez al día en ML; sin embargo, las exposiciones sistémicas previstas en estos pacientes se encuentran dentro del rango de las observadas en estudios clínicos.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

La mayoría de las reacciones adversas son leves y transitorias. La reacción adversa informada más habitualmente con Cerdelga es diarrea, en aproximadamente el 6 % de los pacientes. Menos del 2 % de los pacientes que recibieron Cerdelga interrumpieron el tratamiento en forma permanente debido a una reacción adversa.

Lista tabulada de reacciones adversas

El perfil general de reacciones adversas de Cerdelga se basa en los resultados combinados de los períodos de análisis primario de dos estudios fundamentales de fase 3 (ENGAGE y ENCORE) y un estudio de 4 años de fase 2 (Estudio 304), con un total de 152 pacientes que recibieron eliglustat durante una mediana de 51,9 semanas de tratamiento (rango 0,1 a 210,9 semanas) y entre las edades de 16 a 69 años.

Las reacciones adversas se clasifican según la clase de órgano o sistema y la frecuencia [muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$)]. Todas las

reacciones adversas informadas en > 2 % de los pacientes se presentan en el Cuadro 1. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Cuadro 1: Reacciones adversas que se produjeron con Cerdelga en > 2 % de los pacientes en los períodos de análisis primario de los estudios fundamentales (ENGAGE y ENCORE) y el período de 4 años del estudio 304

Trastornos del sistema nervioso		
	Habituales	Dolor de cabeza*
Trastornos gastrointestinales		
	Habituales	Náuseas, diarrea*, dolor abdominal*, flatulencia
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
	Habituales	Artralgia
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración		
	Habituales	Fatiga

*La incidencia de la reacción adversa fue igual o más alta con placebo que con Cerdelga en el estudio fundamental controlado con placebo ENGAGE.

Interacciones:

Interacciones farmacológicas

Cerdelga está contraindicado en pacientes que son MI o MR de CYP2D6 y toman un inhibidor fuerte (p. ej., paroxetina, fluoxetina, quinidina) o moderado (p. ej., duloxetina, terbinafina) de CYP2D6 en forma concomitante con un inhibidor fuerte (p. ej., claritromicina, itraconazol) o moderado (p. ej., eritromicina, fluconazol) de CYP3A, y en pacientes que son ML de CYP2D6 y toman un inhibidor fuerte de CYP3A. En esas condiciones se ven afectadas las dos vías metabólicas principales para el metabolismo de eliglustat y se prevén concentraciones plasmáticas sustancialmente elevadas de eliglustat (consulte la Sección Interacciones). Aunque no se vieron aumentos significativos en el intervalo QT/QTc en un estudio exhaustivo (Thorough QT, TQT) en voluntarios sanos (consulte la Sección Farmacodinámica, Evaluación electrocardiográfica), de acuerdo con el modelado de farmacocinética/farmacodinámica (pharmacokinetics/pharmacodynamics, PK/PD), se prevé que las concentraciones plasmáticas de eliglustat 11 veces superiores a la C_{máx} humana prevista causarán aumentos leves de los intervalos PR, QRS y QTc.

Para obtener información sobre el uso de Cerdelga con un inhibidor fuerte o moderado de CYP2D6 o CYP3A, consulte la Sección Interacciones.

El uso de Cerdelga con inductores fuertes de CYP3A (p. ej., rifampicina, cabamazepina, fenobarbital, fenitoína y hierba de San Juan) disminuye sustancialmente la exposición a eliglustat, lo cual puede reducir la eficacia terapéutica de Cerdelga; por lo tanto, no se recomienda la administración concomitante.

Interacciones:

Interacción farmacológica:

Posibles efectos de otros fármacos en Cerdelga

Cerdelga es metabolizado principalmente por CYP2D6 y, en menor medida, por CYP3A4. Cerdelga también es un sustrato del transportador de salida glucoproteína P (P-glycoprotein, P-gp).

Cerdelga está contraindicado en pacientes que son MI o MR de CYP2D6 y toman un inhibidor fuerte o moderado de CYP2D6 en forma concomitante con un inhibidor fuerte o moderado de CYP3A, y en pacientes que son ML de CYP2D6 y toman un inhibidor fuerte de CYP3A (consulte la Sección Contraindicaciones). El uso de Cerdelga en esas condiciones produce concentraciones plasmáticas sustancialmente elevadas de eliglustat.

Inhibidores de CYP2D6:

En MI y MR:

Después de dosis de Cerdelga repetidas, de 84 mg, dos veces al día en pacientes que no son ML, la administración concomitante con paroxetina, un inhibidor fuerte de CYP2D6, provocó un aumento 7,3 y 8,9 veces superior en la $C_{máx}$ y el AUC₀₋₁₂ de eliglustat, respectivamente. Debe considerarse una dosis de Cerdelga de 84 mg una vez al día cuando se usa un inhibidor fuerte de CYP2D6 (p. ej., fluoxetina, quinidina) en forma concomitante en MI y MR.

Con dosis de Cerdelga de 84 mg dos veces al día en pacientes que no son ML, se prevé que el uso concomitante de inhibidores moderados de CYP2D6 (p. ej., duloxetina, terbinafina) aumentará la exposición a eliglustat hasta 4 veces aproximadamente. Se debe proceder con cautela con los inhibidores moderados de CYP2D6 en MI y MR.

Inhibidores de CYP3A:

En MI y MR:

Luego de dosis de Cerdelga repetidas, de 84 mg, dos veces al día en pacientes que no son ML, la administración concomitante con ketoconazol, un inhibidor fuerte de CYP3A y

P-gp, provocó aumentos de 3,8 y 4,3 veces la $C_{máx}$ y el AUC₀₋₁₂ de eliglustat, respectivamente; se esperarían efectos similares con otros inhibidores fuertes de CYP3A (p. ej., claritromicina, itraconazol). Se prevé que los inhibidores moderados de CYP3A (p. ej., eritromicina, fluconazol) aumentarían hasta 3 veces

aproximadamente la exposición a eliglustat. Se debe proceder con cautela con los inhibidores fuertes y moderados de CYP3A en MI y MR.

En ML:

Con una dosis de Cerdelga de 84 mg una vez al día en ML, se prevé que el uso concomitante de inhibidores fuertes de CYP3A aumentará la $C_{máx}$ y el AUC₀₋₂₄ de eliglustat 4,3 y 6,2 veces, respectivamente. El uso de un inhibidor fuerte de CYP3A con Cerdelga está contraindicado en ML.

Con una dosis de Cerdelga de 84 mg una vez al día en ML, se prevé que el uso concomitante de inhibidores moderados de CYP3A aumentará la $C_{máx}$ y el AUC₀₋₂₄ de eliglustat 2,4 y 3,0 veces, respectivamente. No se recomienda el uso de un inhibidor moderado de CYP3A con Cerdelga en ML.

Se debe proceder con cautela con los inhibidores débiles de CYP3A (p. ej., amlopidina, cilostazol, fluvoxamina, goldenseal, isoniazid, ranitidina, ranolazina) en ML.

Inhibidores de CYP2D6 utilizados simultáneamente con inhibidores de CYP3A:

En MI y MR:

Con una dosis de eliglustat de 84 mg dos veces al día en pacientes que no son ML, se prevé que el uso concomitante de inhibidores fuertes o moderados de CYP2D6 e inhibidores fuertes o moderados de CYP3A aumentará la $C_{máx}$ y el AUC₀₋₁₂ hasta 17 y 25 veces, respectivamente. El uso de un inhibidor fuerte o moderado de CYP2D6 en forma concomitante con un inhibidor fuerte o moderado de CYP3A está contraindicado en MI y MR.

En todos los pacientes:

Los productos con toronja (pomelo) contienen uno o más componentes que inhiben CYP3A y pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de eliglustat. Debe evitarse el consumo de toronja (pomelo) o su jugo.

Inductores fuertes de CYP3A:

La administración concomitante de dosis repetidas de rifampicina (un inductor fuerte de CYP3A, así como del transportador de salida P-gp) y Cerdelga provocó una disminución de aproximadamente el 85 % en la exposición a eliglustat en pacientes que no son ML y una disminución de aproximadamente el 95 % en ML. No se recomienda la administración concomitante de Cerdelga con inductores fuertes de CYP3A (p. ej., rifampicina, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína y hierba de San Juan) en ML, MI y MR.

Posibles efectos de cerdelga en otros fármacos:
Cerdelga es un inhibidor de P-gp y CYP2D6 in vitro.

Sustratos de P-gp:

La administración concomitante con digoxina, un sustrato de P-gp, derivó en aumentos de 1,7 y 1,5 veces de la $C_{m\acute{a}x}$ y el $AUC_{\acute{u}lt}$ de digoxina, respectivamente. Pueden requerirse dosis más bajas de fármacos que son sustratos de P-gp (p. ej., colchicina, dabigatrán etexilato, digoxina).

Sustratos de CYP2D6:

La administración concomitante con metoprolol, un sustrato de CYP2D6, derivó en aumentos de 1,5 y 2,1 veces de la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC de metoprolol, respectivamente. Es posible que se requieran dosis más bajas de fármacos que sean sustratos de CYP2D6. Estos incluyen determinados antidepresivos (antidepresivos tricíclicos, p. ej., nortriptilina, amitriptilina e imipramina) y fenotiazinas.

Interacción entre el fármaco y los alimentos:

Cerdelga puede administrarse con o sin alimentos. Debe evitarse el consumo de toronja (pomelo) o su jugo.

Dosificación y Grupo Etario:

La terapia con Cerdelga debe ser iniciada y supervisada por un médico que tenga conocimiento del manejo de la enfermedad de Gaucher.

La dosis recomendada es de 84 mg de eliglustat dos veces al día en MI y MR de CYP2D6. La dosis recomendada es de 84 mg de eliglustat una vez al día en ML de CYP2D6.

Cerdelga debe tomarse por vía oral, con o sin alimentos. Las cápsulas se deben tragar enteras, preferentemente con agua, y no se deben triturar, disolver ni abrir. Si se omite una dosis de Cerdelga, debe tomarse la dosis recetada en el siguiente horario estipulado y no debe duplicarse la próxima dosis.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 8.2.7.0.N70

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

Asimismo, la Sala considera que el principio activo daclatasvir en una nueva entidad química a la luz del Decreto 2085 de 2002, sin embargo, recomienda en el momento de estudiar la protección tener en cuenta el literal c) del artículo 4 del Decreto 2085 de 2002.

Por último, la Sala está de acuerdo con el compromiso dado por el interesado de manera escrita en los folios 1 y 2 del radicado 2015051191, de genotipificar las muestras de los pacientes por el método propuesto por el interesado sin ningún costo adicional.

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

3.1.1.6. SATIVEX®

Expediente : 20098801
 Radicado : 2015121120
 Fecha : 16/09/2015
 Interesado : Laboratorios Biopas S.A
 Fabricante : GW Pharma Ltd

Composición:

Cada pulverización de 100 microlitros contiene:
 2,7 mg de delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) y 2,5 mg de cannabidiol (CBD).

Cada mL contiene:
 38-44 mg y 35-42 mg de dos extractos (como extractos suaves) de *Cannabis sativa L.*, *folium cum flore* (hoja y flor de cannabis) equivalentes a 27 mg de delta-9-tetrahydrocannabinol y 25 mg de cannabidiol.

Forma farmacéutica:

Solución para pulverización bucal.

Indicaciones: Sativex® está indicado en el tratamiento coadyuvante para la mejoría de los síntomas en pacientes con espasticidad moderada o grave debida a la esclerosis múltiple (EM) que no han respondido de forma adecuada a otros medicamentos anti

espásticos y que han mostrado una mejoría clínicamente significativa de los síntomas relacionados con la espasticidad durante un período inicial de prueba del tratamiento

Contraindicaciones:

Sativex está contraindicado en pacientes:

- Con hipersensibilidad a los cannabinoides o a alguno de los excipientes.
- Con antecedentes personales conocidos o sospechados o antecedentes familiares de esquizofrenia u otras enfermedades psicóticas, antecedentes de trastorno grave de la personalidad u otros trastornos psiquiátricos importantes distintos de la depresión asociada a la enfermedad subyacente.
- En mujeres en período de lactancia, debido a la probabilidad de niveles considerables de cannabinoides en la leche materna y a los posibles efectos adversos en el desarrollo del lactante.

Precauciones y Advertencias:

A menudo se notifican mareos leves o moderados. Esto suele ocurrir en las primeras semanas de tratamiento.

No se recomienda el uso de Sativex® en niños o adolescentes menores de 18 años de edad debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.

Se han observado alteraciones en la frecuencia cardíaca y en la presión arterial tras la administración de la primera dosis. Por ello, se recomienda precaución durante el período de ajuste de la dosis inicial. Se han observado episodios de desvanecimientos con el uso de Sativex®. No se recomienda el uso de Sativex® en pacientes con enfermedad cardiovascular grave. Sin embargo, tras la administración de hasta 18 pulverizaciones dos veces al día de Sativex® en voluntarios sanos, no se observaron cambios clínicamente relevantes en la duración de los intervalos QTc, PR o QRS, la frecuencia cardíaca ni la presión arterial.

Se debe tener cuidado al tratar a pacientes con antecedentes de epilepsia o crisis recurrentes hasta que no se disponga de más información.

Se han notificado síntomas psiquiátricos como ansiedad, delusiones, cambios de humor e ideas paranoides durante el tratamiento con Sativex®. Es probable que estos síntomas sean el resultado de los efectos transitorios sobre el SNC y, en general, suelen ser de intensidad leve a moderada y bien tolerados. Es de esperar que remitan al reducir o interrumpir el tratamiento con Sativex®.

También se han notificado desorientación (o confusión), alucinaciones e ideación paranoide o reacciones psicóticas transitorias, y, en pocos casos, no pudo descartarse una relación causal entre la administración de Sativex® y la ideación suicida. En cualquiera de estas circunstancias debe interrumpirse inmediatamente el tratamiento con Sativex® y controlar al paciente hasta que los síntomas hayan remitido por completo.

No se han realizado estudios específicos en pacientes con insuficiencia hepática o renal significativa. THC y CBD son metabolizados en el hígado, y aproximadamente un tercio de estos fármacos inalterados y sus metabolitos son excretados en la orina (el resto a través de las heces). Varios metabolitos de THC pueden ser psicoactivos. Por ello, la exposición sistémica y los efectos de Sativex[®] dependen de la función hepática y renal, y en pacientes con insuficiencia hepática o renal significativa los efectos de Sativex[®] pueden ser excesivos o prolongados. Para estas poblaciones de pacientes se recomienda efectuar una evaluación clínica frecuente.

Sativex[®] contiene aproximadamente un 50% v/v de etanol. Cada pulverización contiene hasta 0,04 g de etanol. Un vaso de vino pequeño (125 ml) con un contenido nominal de etanol del 12% v/v contiene aproximadamente 12 g de etanol. La mayoría de los pacientes responden a dosis de hasta 12 pulverizaciones al día, que contienen menos de 0,5 g de etanol.

Existe riesgo de que aumente la incidencia de caídas en pacientes con reducción de la espasticidad y cuya fuerza muscular es insuficiente para mantener la postura o la marcha. Además de un mayor riesgo de sufrir caídas, las reacciones adversas de Sativex[®] sobre el SNC, especialmente en pacientes ancianos, podrían afectar a diversos aspectos de la seguridad personal, como por ejemplo en la preparación de comidas y bebidas calientes.

A pesar de que existe un riesgo teórico de que pueda producirse un efecto aditivo con relajantes musculares como el baclofeno y las benzodiazepinas, aumentando así el riesgo de caídas, dicho efecto no se ha observado en los ensayos clínicos con Sativex[®]. No obstante, conviene advertir a los pacientes de esta posibilidad.

Aunque no se han observado efectos en la fertilidad, los resultados de estudios independientes realizados con animales indican que los cannabinoides afectan a la espermatogénesis. Las pacientes en edad fértil y los pacientes varones que tengan una pareja en edad fértil deben adoptar medidas anticonceptivas fiables durante el tratamiento y durante tres meses después de su interrupción.

Es posible que los pacientes con antecedentes de abuso de sustancias sean más propensos a abusar también de Sativex[®].

La interrupción brusca del tratamiento con Sativex a largo plazo no da lugar a un patrón uniforme o perfil temporal de los síntomas de abstinencia y probablemente sus consecuencias se limiten a trastornos pasajeros del sueño, del estado emocional o del apetito en algunos pacientes. No se han observado incrementos de la dosificación diaria en el uso a largo plazo y los niveles de "intoxicación" notificados por los propios pacientes son bajos. Por ello, es improbable la aparición de dependencia a Sativex[®].

También se han observado reacciones adversas que podrían estar asociadas con la vía de administración del medicamento. Las reacciones en el lugar de aplicación consistieron principalmente en escozor de leve a moderado en el momento de la aplicación. Las

reacciones frecuentes en el lugar de aplicación incluyen dolor en la zona de aplicación, dolor y molestias bucales, disgeusia, úlceras bucales y glosodinia. Se observaron dos casos de posible leucoplasia, si bien ninguno de ellos fue confirmado histológicamente, y un tercer caso no estuvo relacionado con el tratamiento. En consecuencia, se recomienda a los pacientes que experimenten molestias o úlceras en el lugar de aplicación del medicamento que alternen de lugar en la boca y que no sigan efectuando pulverizaciones en la zona de la mucosa dolorida o inflamada. También se recomienda una exploración bucal periódica en el tratamiento a largo plazo. Si se observan lesiones o se notifica dolor persistente, debe interrumpirse el tratamiento hasta la total remisión de los síntomas.

Debe advertirse a los pacientes que viajen al extranjero que puede ser ilegal introducir este medicamento en algunos países, por lo que antes de viajar deben comprobar la situación legal relativa a Sativex® en el país de destino.

Embarazo y lactancia: Sativex® no debe utilizarse durante el embarazo a menos que se considere que el beneficio del tratamiento es mayor que los riesgos potenciales para el feto y/o embrión.

Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales muestran que Sativex/metabolitos se excretan en la leche materna.

No se puede excluir el riesgo en lactantes. Sativex está contraindicado durante la lactancia.

Reacciones adversas:

En el programa clínico con Sativex® se han incluido más de 1.500 pacientes con esclerosis múltiple (EM) en ensayos controlados con placebo y estudios abiertos a largo plazo en los que algunos pacientes han recibido hasta 48 pulverizaciones al día.

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia durante las primeras cuatro semanas de exposición fueron mareos (presentes principalmente durante el período de ajuste de la dosis inicial) y fatiga. Estas reacciones son normalmente de carácter leve a moderado y remiten en pocos días, incluso si se continúa con el tratamiento. Cuando se utilizó la pauta de ajuste de la dosis recomendada, la incidencia de mareos y fatiga en las primeras cuatro semanas fue mucho menor.

A continuación se indica la frecuencia de los acontecimientos adversos que presentan una relación plausible con Sativex®, a partir de ensayos controlados con placebo en pacientes con EM, de acuerdo con la clasificación de órganos del sistema MedDRA (algunos de estos acontecimientos adversos pueden formar parte de la enfermedad subyacente).

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Muy frecuentes $\geq 1/10$	Frecuentes de $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Poco frecuentes de $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$
Infecciones e infestaciones			Faringitis

Trastornos del metabolismo y de la nutrición		anorexia (incluyendo apetito disminuido), aumento del apetito	
Trastornos psiquiátricos		depresión, desorientación, disociación, estado de ánimo eufórico	alucinación (no especificadas, auditivas, visuales), ilusiones, paranoia, ideación suicida, percepción delirante*
Trastornos del sistema nervioso	mareos	amnesia, alteración del equilibrio, alteración de la atención, disartria, disgeusia, letargia, alteración de la memoria, somnolencia	síncope
Trastornos oculares		visión borrosa	
Trastornos del oído y del laberinto		Vértigo	
Trastornos cardíacos			palpitaciones, taquicardia
Trastornos vasculares			hipertensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			irritación de garganta
Trastornos gastrointestinales		estreñimiento, diarrea, boca seca, glosodinia, ulceración de la boca, náuseas, molestias en la boca, dolor bucal, vómitos	dolor abdominal (superior), cambio de color de la mucosa oral*, alteración oral, exfoliación de la mucosa oral*, estomatitis, cambio de color de los dientes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	fatiga	dolor en la zona de aplicación, astenia, sensación anormal, sensación de embriaguez, malestar general	irritación en la zona de aplicación
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		caída	

Interacciones:

Los dos componentes principales de Sativex, delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) y cannabidiol (CBD), son metabolizados por el sistema enzimático del citocromo P₄₅₀.

La acción inhibitoria *in vitro* de Sativex sobre los principales enzimas CYP450, CYP3A4 y CYP2C19 tiene lugar a concentraciones substancialmente superiores respecto a las máximas observadas en los ensayos clínicos. No se prevé riesgo de interacciones con el sustrato de CYP3A4.

En un estudio *in vitro* con THC de origen vegetal y CBD de origen vegetal 1:1% (v/v), no se observó ninguna inducción relevante de enzimas del citocromo P₄₅₀ para las enzimas CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4 en hepatocitos humanos a dosis de hasta 1 µM (314 ng/ml).

El tratamiento concomitante con el inhibidor de CYP3A4 ketoconazol produjo un aumento de la C_{máx.} y el AUC del THC (1,2 y 1,8 veces, respectivamente), su metabolito principal (3 y 3,6 veces, respectivamente) y el CBD (2 y 2 veces, respectivamente). Por lo tanto, si se inicia o interrumpe un tratamiento farmacológico concomitante con inhibidores del CYP3A4 (p. ej., itraconazol, ritonavir, claritromicina) durante el tratamiento con Sativex, podría ser necesario un nuevo ajuste de la dosis.

Tras el tratamiento con el inductor de CYP3A4 rifampicina, se observaron reducciones en la C_{máx.} y el AUC del THC (reducción del 40% y el 20%, respectivamente), su principal metabolito (reducción del 85% y el 87%, respectivamente) y el CBD (reducción del 50% y el 60%, respectivamente). Por lo tanto, en la medida de lo posible, debe evitarse el tratamiento farmacológico concomitante con inductores enzimáticos potentes (p. ej., rifampicina, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, hierba de San Juan). En caso de que se considere necesario, se recomienda un nuevo ajuste de la dosis de forma escrupulosa, sobre todo en las dos semanas posteriores a la discontinuación del tratamiento con el inductor.

Se debe tener cuidado al usar medicamentos hipnóticos, sedantes y fármacos con un potencial efecto sedante ya que puede producirse un efecto aditivo en la sedación y en los efectos miorrelajantes.

Aunque no se ha observado un mayor número de acontecimientos adversos en pacientes que ya tomaban fármacos antiespásticos junto con Sativex[®], debe tenerse cuidado al administrar de forma concomitante Sativex[®] con dichos fármacos dado que puede producirse una reducción del tono y la fuerza musculares, lo que conllevaría un mayor riesgo de caídas.

Sativex® puede interaccionar con el alcohol y afectar a la coordinación, la concentración y la rapidez de respuesta. En general, debe evitarse el consumo de bebidas alcohólicas durante el uso de Sativex®, especialmente al inicio del tratamiento o al cambiar la dosis. Debe advertirse a los pacientes que los efectos aditivos sobre el SNC derivados del consumo de alcohol durante el tratamiento con Sativex® podrían alterar sus habilidades para conducir o utilizar máquinas y aumentar el riesgo de caídas.

Dosificación y Grupo Etario:

Adultos:

Es preciso agitar el envase pulverizador antes de su uso y la pulverización debe realizarse en diferentes lugares de la superficie bucal, alternando el lugar de aplicación cada vez que se utilice el producto.

Debe informarse a los pacientes de que la determinación de la dosis óptima puede tardar hasta dos semanas y que pueden producirse efectos indeseables durante este período, principalmente mareos. Estas reacciones suelen ser de carácter leve y desaparecen en pocos días. Sin embargo, los médicos deben considerar mantener o reducir la dosis actual, o interrumpir el tratamiento, al menos temporalmente, en función de la gravedad e intensidad de las reacciones.

Para minimizar la variabilidad de la biodisponibilidad intraindividual, la administración de Sativex debe estandarizarse en la medida de lo posible en relación con la ingesta de alimentos. Asimismo, el inicio o la interrupción de la medicación concomitante puede requerir un nuevo ajuste de la dosis.

Período de ajuste de la dosis:

Es necesario un período de ajuste de la dosis para alcanzar la dosis óptima. La cantidad y momento de las pulverizaciones variarán según el paciente.

El número de pulverizaciones debe aumentarse cada día de acuerdo con las pautas proporcionadas en la tabla siguiente. La dosis de la tarde/noche debe administrarse en cualquier momento entre las 16 h y la hora de acostarse. Cuando se introduzca la dosis de la mañana, debe administrarse en cualquier momento entre la hora de levantarse y el mediodía. El paciente puede continuar incrementando gradualmente la dosis en una pulverización al día, hasta un máximo de 12 pulverizaciones al día, hasta lograr un alivio óptimo de los síntomas. Deben dejarse transcurrir como mínimo 15 minutos entre cada pulverización.

Día	Número de pulverizaciones por la mañana	Número de pulverizaciones por la noche	(Número total de pulverizaciones al día)
-----	-----------------------------------------	----------------------------------------	------------------------------------------

1	0	1	1
2	0	1	1
3	0	2	2
4	0	2	2
5	1	2	3
6	1	3	4
7	1	4	5
8	2	4	6
9	2	5	7
10	3	5	8
11	3	6	9
12	4	6	10
13	4	7	11
14	5	7	12

Período de mantenimiento:

Después del período de ajuste de la dosis, se recomienda que los pacientes mantengan la dosis óptima alcanzada. La dosis media en ensayos clínicos con pacientes con esclerosis múltiple es de ocho pulverizaciones al día. Una vez alcanzada la dosis óptima, los pacientes pueden distribuir las pulverizaciones a lo largo del día según su respuesta y tolerabilidad individuales. Puede ser apropiado volver a realizar un ajuste ascendente o descendente de la dosis si se producen cambios en la gravedad del estado del paciente, modificaciones de la medicación concomitante o si se desarrollan reacciones adversas problemáticas. No se recomiendan dosis superiores a 12 pulverizaciones al día.

Evaluación por parte del médico:

Antes de iniciar el tratamiento debe realizarse una evaluación completa de la gravedad de los síntomas relacionados con la espasticidad y la respuesta a la medicación antiespástica estándar. Sativex sólo está indicado en pacientes con espasticidad moderada o grave que no han respondido de forma adecuada a otros medicamentos antiespásticos. La respuesta del paciente a Sativex debe reevaluarse tras cuatro semanas de tratamiento. Si no se observa una mejoría clínicamente significativa de los síntomas relacionados con la espasticidad durante este periodo inicial de prueba del tratamiento, deberá suspenderse el tratamiento. En los ensayos clínicos esta mejoría se definió como una mejoría de al menos el 20% en los síntomas relacionados con la espasticidad en una

escala numérica de valoración (NRS) notificada por los pacientes de 0 a 10. El beneficio del tratamiento a largo plazo debe reevaluarse periódicamente.

Niños o adolescente:

No se recomienda el uso de Sativex en niños o adolescentes menores de 18 años de edad debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.

Ancianos:

No se han realizado estudios específicos en ancianos, aunque en los ensayos clínicos se han incluido pacientes de hasta 90 años de edad. Sin embargo, dado que los pacientes ancianos pueden ser más propensos a desarrollar algunas reacciones adversas sobre el sistema nervioso central (SNC), debe tenerse cuidado en términos de seguridad personal, como por ejemplo en la preparación de comidas y bebidas calientes.

Pacientes con insuficiencia hepática o renal significativa:

No se dispone de estudios en pacientes con insuficiencia hepática o renal. No obstante, en estas subpoblaciones los efectos de Sativex pueden ser excesivos o prolongados. Para estas poblaciones de pacientes se recomienda efectuar una evaluación clínica frecuente

Vía de Administración: Oral

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
- Declaración como nueva entidad química según lo establecido en el Decreto 2085 de 2002
- Prospecto Revisión versión Marzo 2014
- Resumen de las características del producto versión Marzo 2014

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, incluyendo los diferentes estudios preclínicos y clínicos presentados, 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 pulverización de 100 microlitros contiene:
2,7 mg de delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) y 2,5 mg de cannabidiol (CBD).**

Cada mL contiene:

38-44 mg y 35-42 mg de dos extractos (como extractos suaves) de *Cannabis sativa* L., *folium cum flore* (hoja y flor de cannabis) equivalentes a 27 mg de delta-9-tetrahidrocannabinol y 25 mg de cannabidiol.

Forma farmacéutica:

Solución para pulverización bucal.

Indicaciones: Sativex[®] está indicado en el tratamiento coadyuvante para la mejoría de los síntomas en pacientes con espasticidad moderada o grave debida a la esclerosis múltiple (EM) que no han respondido de forma adecuada a otros medicamentos anti espásticos y que han mostrado una mejoría clínicamente significativa de los síntomas relacionados con la espasticidad durante un período inicial de prueba del tratamiento

Contraindicaciones:

Sativex está contraindicado en pacientes:

- Con hipersensibilidad a los cannabinoides o a alguno de los excipientes.
- Con antecedentes personales conocidos o sospechados o antecedentes familiares de esquizofrenia u otras enfermedades psicóticas, antecedentes de trastorno grave de la personalidad u otros trastornos psiquiátricos importantes distintos de la depresión asociada a la enfermedad subyacente.
- En mujeres en período de lactancia, debido a la probabilidad de niveles considerables de cannabinoides en la leche materna y a los posibles efectos adversos en el desarrollo del lactante.

Precauciones y Advertencias:

A menudo se notifican mareos leves o moderados. Esto suele ocurrir en las primeras semanas de tratamiento.

No se recomienda el uso de Sativex[®] en niños o adolescentes menores de 18 años de edad debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.

Se han observado alteraciones en la frecuencia cardíaca y en la presión arterial tras la administración de la primera dosis. Por ello, se recomienda precaución durante el período de ajuste de la dosis inicial. Se han observado episodios de desvanecimientos con el uso de Sativex[®]. No se recomienda el uso de Sativex[®] en pacientes con enfermedad cardiovascular grave. Sin embargo, tras la administración de hasta 18 pulverizaciones dos veces al día de Sativex[®] en voluntarios sanos, no se observaron cambios clínicamente relevantes en la duración de los intervalos QTc, PR o QRS, la frecuencia cardíaca ni la presión arterial.

Se debe tener cuidado al tratar a pacientes con antecedentes de epilepsia o crisis recurrentes hasta que no se disponga de más información.

Se han notificado síntomas psiquiátricos como ansiedad, delusiones, cambios de humor e ideas paranoides durante el tratamiento con Sativex®. Es probable que estos síntomas sean el resultado de los efectos transitorios sobre el SNC y, en general, suelen ser de intensidad leve a moderada y bien tolerados. Es de esperar que remitan al reducir o interrumpir el tratamiento con Sativex®.

También se han notificado desorientación (o confusión), alucinaciones e ideación paranoide o reacciones psicóticas transitorias, y, en pocos casos, no pudo descartarse una relación causal entre la administración de Sativex® y la ideación suicida. En cualquiera de estas circunstancias debe interrumpirse inmediatamente el tratamiento con Sativex® y controlar al paciente hasta que los síntomas hayan remitido por completo.

No se han realizado estudios específicos en pacientes con insuficiencia hepática o renal significativa. THC y CBD son metabolizados en el hígado, y aproximadamente un tercio de estos fármacos inalterados y sus metabolitos son excretados en la orina (el resto a través de las heces). Varios metabolitos de THC pueden ser psicoactivos. Por ello, la exposición sistémica y los efectos de Sativex® dependen de la función hepática y renal, y en pacientes con insuficiencia hepática o renal significativa los efectos de Sativex® pueden ser excesivos o prolongados. Para estas poblaciones de pacientes se recomienda efectuar una evaluación clínica frecuente.

Sativex® contiene aproximadamente un 50% v/v de etanol. Cada pulverización contiene hasta 0,04 g de etanol. Un vaso de vino pequeño (125 ml) con un contenido nominal de etanol del 12% v/v contiene aproximadamente 12 g de etanol. La mayoría de los pacientes responden a dosis de hasta 12 pulverizaciones al día, que contienen menos de 0,5 g de etanol.

Existe riesgo de que aumente la incidencia de caídas en pacientes con reducción de la espasticidad y cuya fuerza muscular es insuficiente para mantener la postura o la marcha. Además de un mayor riesgo de sufrir caídas, las reacciones adversas de Sativex® sobre el SNC, especialmente en pacientes ancianos, podrían afectar a diversos aspectos de la seguridad personal, como por ejemplo en la preparación de comidas y bebidas calientes.

A pesar de que existe un riesgo teórico de que pueda producirse un efecto aditivo con relajantes musculares como el baclofeno y las benzodiazepinas, aumentando así el riesgo de caídas, dicho efecto no se ha observado en los ensayos clínicos con Sativex®. No obstante, conviene advertir a los pacientes de esta posibilidad.

Aunque no se han observado efectos en la fertilidad, los resultados de estudios independientes realizados con animales indican que los cannabinoides afectan a la espermatogénesis. Las pacientes en edad fértil y los pacientes varones que tengan una pareja en edad fértil deben adoptar medidas anticonceptivas fiables durante el tratamiento y durante tres meses después de su interrupción. Es posible que los pacientes con antecedentes de abuso de sustancias sean más propensos a abusar también de Sativex®.

La interrupción brusca del tratamiento con Sativex a largo plazo no da lugar a un patrón uniforme o perfil temporal de los síntomas de abstinencia y probablemente sus consecuencias se limiten a trastornos pasajeros del sueño, del estado emocional o del apetito en algunos pacientes. No se han observado incrementos de la dosificación diaria en el uso a largo plazo y los niveles de “intoxicación” notificados por los propios pacientes son bajos. Por ello, es improbable la aparición de dependencia a Sativex®.

También se han observado reacciones adversas que podrían estar asociadas con la vía de administración del medicamento. Las reacciones en el lugar de aplicación consistieron principalmente en escozor de leve a moderado en el momento de la aplicación. Las reacciones frecuentes en el lugar de aplicación incluyen dolor en la zona de aplicación, dolor y molestias bucales, disgeusia, úlceras bucales y glosodinia. Se observaron dos casos de posible leucoplasia, si bien ninguno de ellos fue confirmado histológicamente, y un tercer caso no estuvo relacionado con el tratamiento. En consecuencia, se recomienda a los pacientes que experimenten molestias o úlceras en el lugar de aplicación del medicamento que alternen de lugar en la boca y que no sigan efectuando pulverizaciones en la zona de la mucosa dolorida o inflamada. También se recomienda una exploración bucal periódica en el tratamiento a largo plazo. Si se observan lesiones o se notifica dolor persistente, debe interrumpirse el tratamiento hasta la total remisión de los síntomas.

Debe advertirse a los pacientes que viajen al extranjero que puede ser ilegal introducir este medicamento en algunos países, por lo que antes de viajar deben comprobar la situación legal relativa a Sativex® en el país de destino.

Embarazo y lactancia: Sativex® no debe utilizarse durante el embarazo a menos que se considere que el beneficio del tratamiento es mayor que los riesgos potenciales para el feto y/o embrión.

Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales muestran que Sativex/metabolitos se excretan en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en lactantes. Sativex está contraindicado durante la lactancia.

Reacciones adversas:

En el programa clínico con Sativex[®] se han incluido más de 1.500 pacientes con esclerosis múltiple (EM) en ensayos controlados con placebo y estudios abiertos a largo plazo en los que algunos pacientes han recibido hasta 48 pulverizaciones al día.

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia durante las primeras cuatro semanas de exposición fueron mareos (presentes principalmente durante el período de ajuste de la dosis inicial) y fatiga. Estas reacciones son normalmente de carácter leve a moderado y remiten en pocos días, incluso si se continúa con el tratamiento. Cuando se utilizó la pauta de ajuste de la dosis recomendada, la incidencia de mareos y fatiga en las primeras cuatro semanas fue mucho menor.

A continuación se indica la frecuencia de los acontecimientos adversos que presentan una relación plausible con Sativex[®], a partir de ensayos controlados con placebo en pacientes con EM, de acuerdo con la clasificación de órganos del sistema MedDRA (algunos de estos acontecimientos adversos pueden formar parte de la enfermedad subyacente).

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Muy frecuentes ≥ 1/10	Frecuentes de ≥ 1/100 a < 1/10	Poco frecuentes de ≥ 1/1.000 a < 1/100
Infecciones e infestaciones			Faringitis

Trastornos del metabolismo y de la nutrición		anorexia (incluyendo apetito disminuido), aumento del apetito	
Trastornos psiquiátricos		depresión, desorientación, disociación, estado de ánimo eufórico	alucinación (no especificadas, auditivas, visuales), ilusiones, paranoia, ideación suicida, percepción delirante*
Trastornos del sistema nervioso	mareos	amnesia, alteración del equilibrio, alteración de la atención, disartria, disgeusia, letargia, alteración de la memoria, somnolencia	síncope
Trastornos oculares		visión borrosa	

Trastornos del oído y del laberinto		Vértigo	
Trastornos cardíacos			palpitaciones, taquicardia
Trastornos vasculares			hipertensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			irritación de garganta
Trastornos gastrointestinales		estreñimiento, diarrea, boca seca, glosodinia, ulceración de la boca, náuseas, molestias en la boca, dolor bucal, vómitos	dolor abdominal (superior), cambio de color de la mucosa oral*, alteración oral, exfoliación de la mucosa oral*, estomatitis, cambio de color de los dientes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	fatiga	dolor en la zona de aplicación, astenia, sensación anormal, sensación de embriaguez, malestar general	irritación en la zona de aplicación
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		caída	

Interacciones:

Los dos componentes principales de Sativex, delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) y cannabidiol (CBD), son metabolizados por el sistema enzimático del citocromo P₄₅₀.

La acción inhibitoria *in vitro* de Sativex sobre los principales enzimas CYP450, CYP3A4 y CYP2C19 tiene lugar a concentraciones substancialmente superiores respecto a las máximas observadas en los ensayos clínicos. No se prevé riesgo de interacciones con el sustrato de CYP3A4.

En un estudio *in vitro* con THC de origen vegetal y CBD de origen vegetal 1:1% (v/v), no se observó ninguna inducción relevante de enzimas del citocromo P₄₅₀ para las enzimas CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4 en hepatocitos humanos a dosis de hasta 1 µM (314 ng/ml).

El tratamiento concomitante con el inhibidor de CYP3A4 ketoconazol produjo un aumento de la C_{máx.} y el AUC del THC (1,2 y 1,8 veces, respectivamente), su

metabolito principal (3 y 3,6 veces, respectivamente) y el CBD (2 y 2 veces, respectivamente). Por lo tanto, si se inicia o interrumpe un tratamiento farmacológico concomitante con inhibidores del CYP3A4 (p. ej., itraconazol, ritonavir, claritromicina) durante el tratamiento con Sativex, podría ser necesario un nuevo ajuste de la dosis.

Tras el tratamiento con el inductor de CYP3A4 rifampicina, se observaron reducciones en la $C_{máx.}$ y el AUC del THC (reducción del 40% y el 20%, respectivamente), su principal metabolito (reducción del 85% y el 87%, respectivamente) y el CBD (reducción del 50% y el 60%, respectivamente). Por lo tanto, en la medida de lo posible, debe evitarse el tratamiento farmacológico concomitante con inductores enzimáticos potentes (p. ej., rifampicina, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, hierba de San Juan). En caso de que se considere necesario, se recomienda un nuevo ajuste de la dosis de forma escrupulosa, sobre todo en las dos semanas posteriores a la discontinuación del tratamiento con el inductor.

Se debe tener cuidado al usar medicamentos hipnóticos, sedantes y fármacos con un potencial efecto sedante ya que puede producirse un efecto aditivo en la sedación y en los efectos miorelajantes.

Aunque no se ha observado un mayor número de acontecimientos adversos en pacientes que ya tomaban fármacos antiespásticos junto con Sativex®, debe tenerse cuidado al administrar de forma concomitante Sativex® con dichos fármacos dado que puede producirse una reducción del tono y la fuerza musculares, lo que conllevaría un mayor riesgo de caídas.

Sativex® puede interactuar con el alcohol y afectar a la coordinación, la concentración y la rapidez de respuesta. En general, debe evitarse el consumo de bebidas alcohólicas durante el uso de Sativex®, especialmente al inicio del tratamiento o al cambiar la dosis. Debe advertirse a los pacientes que los efectos aditivos sobre el SNC derivados del consumo de alcohol durante el tratamiento con Sativex® podrían alterar sus habilidades para conducir o utilizar máquinas y aumentar el riesgo de caídas.

Dosificación y Grupo Etario:

Adultos:

Es preciso agitar el envase pulverizador antes de su uso y la pulverización debe realizarse en diferentes lugares de la superficie bucal, alternando el lugar de aplicación cada vez que se utilice el producto.

Debe informarse a los pacientes de que la determinación de la dosis óptima puede tardar hasta dos semanas y que pueden producirse efectos indeseables durante este período, principalmente mareos. Estas reacciones suelen ser de carácter leve y desaparecen en pocos días. Sin embargo, los médicos deben considerar

mantener o reducir la dosis actual, o interrumpir el tratamiento, al menos temporalmente, en función de la gravedad e intensidad de las reacciones.

Para minimizar la variabilidad de la biodisponibilidad intraindividual, la administración de Sativex debe estandarizarse en la medida de lo posible en relación con la ingesta de alimentos. Asimismo, el inicio o la interrupción de la medicación concomitante puede requerir un nuevo ajuste de la dosis.

Período de ajuste de la dosis:

Es necesario un período de ajuste de la dosis para alcanzar la dosis óptima. La cantidad y momento de las pulverizaciones variarán según el paciente.

El número de pulverizaciones debe aumentarse cada día de acuerdo con las pautas proporcionadas en la tabla siguiente. La dosis de la tarde/noche debe administrarse en cualquier momento entre las 16 h y la hora de acostarse. Cuando se introduzca la dosis de la mañana, debe administrarse en cualquier momento entre la hora de levantarse y el mediodía. El paciente puede continuar incrementando gradualmente la dosis en una pulverización al día, hasta un máximo de 12 pulverizaciones al día, hasta lograr un alivio óptimo de los síntomas. Deben dejarse transcurrir como mínimo 15 minutos entre cada pulverización.

Día	Número de pulverizaciones por la mañana	Número de pulverizaciones por la noche	(Número total de pulverizaciones al día)
1	0	1	1
2	0	1	1
3	0	2	2
4	0	2	2
5	1	2	3
6	1	3	4
7	1	4	5
8	2	4	6
9	2	5	7
10	3	5	8
11	3	6	9
12	4	6	10
13	4	7	11
14	5	7	12

Período de mantenimiento:

Después del período de ajuste de la dosis, se recomienda que los pacientes mantengan la dosis óptima alcanzada. La dosis media en ensayos clínicos con pacientes con esclerosis múltiple es de ocho pulverizaciones al día. Una vez alcanzada la dosis óptima, los pacientes pueden distribuir las pulverizaciones a lo largo del día según su respuesta y tolerabilidad individuales. Puede ser apropiado volver a realizar un ajuste ascendente o descendente de la dosis si se producen cambios en la gravedad del estado del paciente, modificaciones de la medicación concomitante o si se desarrollan reacciones adversas problemáticas. No se recomiendan dosis superiores a 12 pulverizaciones al día.

Evaluación por parte del médico:

Antes de iniciar el tratamiento debe realizarse una evaluación completa de la gravedad de los síntomas relacionados con la espasticidad y la respuesta a la medicación antiespástica estándar. Sativex sólo está indicado en pacientes con espasticidad moderada o grave que no han respondido de forma adecuada a otros medicamentos antiespásticos. La respuesta del paciente a Sativex debe reevaluarse tras cuatro semanas de tratamiento. Si no se observa una mejoría clínicamente significativa de los síntomas relacionados con la espasticidad durante este periodo inicial de prueba del tratamiento, deberá suspenderse el tratamiento. En los ensayos clínicos esta mejoría se definió como una mejoría de al menos el 20% en los síntomas relacionados con la espasticidad en una escala numérica de valoración (NRS) notificada por los pacientes de 0 a 10. El beneficio del tratamiento a largo plazo debe reevaluarse periódicamente.

Niños o adolescente:

No se recomienda el uso de Sativex en niños o adolescentes menores de 18 años de edad debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.

Ancianos:

No se han realizado estudios específicos en ancianos, aunque en los ensayos clínicos se han incluido pacientes de hasta 90 años de edad. Sin embargo, dado que los pacientes ancianos pueden ser más propensos a desarrollar algunas reacciones adversas sobre el sistema nervioso central (SNC), debe tenerse cuidado en términos de seguridad personal, como por ejemplo en la preparación de comidas y bebidas calientes.

Pacientes con insuficiencia hepática o renal significativa:

No se dispone de estudios en pacientes con insuficiencia hepática o renal. No obstante, en estas subpoblaciones los efectos de Sativex pueden ser excesivos o

prolongados. Para estas poblaciones de pacientes se recomienda efectuar una evaluación clínica frecuente

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Control especial

Norma Farmacológica: 19.18.0.0.N100

Asimismo, la Sala no recomienda declarar el delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) y 2,5 mg de cannabidiol (CBD) como nueva entidad química a la luz del Decreto 2085 de 2002, por cuanto corresponde a compuestos derivados de *Cannabis sativa*.

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.

3.1.1.7. COTELLIC TABLETAS 20 mg

Expediente : 20092714
 Radicado : 2015056875
 Fecha : 16/10/2015
 Interesado : Productos Roche S.A
 Fabricante : F. Hoffmann-La Roche Ltd.

Composición: Cada tableta contiene 20 mg de cobimetinib

Forma farmacéutica: Tabletas lacadas

Indicaciones: Cotellic (cobimetinib) está indicado para el uso en combinación con Zelboraf en el tratamiento de pacientes con melanoma irreseccable o metastásico positivo para la mutación BRAF V600.

Contraindicaciones: Cotellic está contraindicado en pacientes con una hipersensibilidad conocida al cobimetinib o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y Advertencias:

Advertencias y precauciones generales:

Consúltense la información de prescripción o ficha técnica completa de Zelboraf, que se utiliza en combinación con Cotellic.

Retinopatía serosa:

Se ha observado una retinopatía serosa (acumulación de líquido en el interior de las capas de la retina) en pacientes tratados con inhibidores de la MEK, incluido Cotellic. La mayoría de los episodios se notificaron como casos de coriorretinopatía o de desprendimiento de retina.

La mediana de tiempo transcurrido hasta el inicio de los episodios de retinopatía serosa fue de 1 mes (intervalo 0-9 meses). La mayoría de los episodios observados en los ensayos clínicos se resolvieron o presentaron una mejoría hasta alcanzar un grado 1 asintomático, tras la interrupción o reducción del tratamiento.

En los pacientes que refieran la aparición de alteraciones visuales o un agravamiento de las ya existentes, se recomienda un examen oftalmológico. Si se diagnostica una retinopatía serosa, deberá suspenderse el tratamiento con Cotellic hasta que se haya producido una mejoría en los síntomas visuales que alcance un grado ≤ 1 . La retinopatía serosa puede abordarse con una interrupción temporal del tratamiento, una reducción de la dosis o una suspensión definitiva.

Disfunción ventricular izquierda:

Se ha descrito una disminución de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) con respecto al valor inicial en pacientes que estaban siendo tratados con Cotellic. La mediana de tiempo transcurrido hasta el inicio de los episodios fue de 4 meses (intervalo 1-7 meses).

Deberá determinarse la FEVI antes de iniciar el tratamiento, con objeto de establecer los valores iniciales, y se volverá a determinar después del primer mes de tratamiento y, como mínimo, cada 3 meses o cuando esté indicado clínicamente, hasta la suspensión definitiva del tratamiento. La disminución de la FEVI respecto a su valor inicial puede abordarse con una interrupción temporal del tratamiento, una reducción de la dosis o una suspensión definitiva.

No se ha estudiado a pacientes en los que la FEVI inicial esté por debajo del límite inferior de la normalidad (LIN) establecido en el centro o sea inferior a 50%.

Abuso y dependencia del fármaco:

No hay datos al respecto.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

No se han realizado estudios respecto a los efectos sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

Se han descrito alteraciones visuales en algunos pacientes tratados con Cotellic durante los ensayos clínicos

Deberá recomendarse a los pacientes precaución al conducir o utilizar máquinas si presentan un deterioro de la visión.

Reacciones adversas:

Ensayos clínicos:

La seguridad de Cotellic en combinación con Zelboraf se ha evaluado en 254 pacientes con melanoma avanzado positivo para la mutación BRAF V600, en el estudio GO28141.

La mediana de tiempo hasta la aparición del primer acontecimiento adverso de grado ≥ 3 fue de 0,5 meses en el grupo de Cotellic junto con Zelboraf frente a 0,8 meses en el grupo de placebo junto con Zelboraf.

La seguridad de Cotellic en combinación con Zelboraf se ha evaluado también en 129 pacientes con melanoma avanzado positivo para la mutación BRAF V600, en el estudio GO25395. El perfil de seguridad de NO25395 coincidió con el observado en el estudio GO28141.

En la tabla que sigue se resumen las RAM aparecidas con una incidencia $\geq 5\%$ superior (considerando todos los grados) o con una incidencia $\geq 2\%$ superior (considerando los grados 3-5) en los pacientes tratados con COTELLIC en combinación con Zelboraf en el estudio de fase III. Se han utilizado las siguientes categorías para clasificar la frecuencia de aparición: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ y $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1000$ y $< 1/100$), rara ($\geq 1/10\ 000$ y $< 1/1000$), muy rara ($< 1/10\ 000$).

Tabla 3 Reacciones adversas de cualquier grado de intensidad (incidencia $\geq 5\%$ superior a la del grupo control) o de grado 3-4 (incidencia $\geq 2\%$ superior a la del grupo de control)

RAM	Estudio de fase III: GO28141				Frecuencia* (todos los grados)
	[NOMBRE COMERCIAL] + Zelboraf		Placebo + Zelboraf (N = 3320)		
	Todos los 4 grados (%)	Grado 3 / (%)	Todos los 4 grados (%)	Grado 3 / (%)	
Trastornos oculares					
Coriorretinopatía	12	<1	<1	-	muy frecuente
Visión borrosa	9	-	2	-	frecuente
Desprendimiento de retina	8	2	-	-	frecuente
Trastornos gastrointestinales					
Diarrea	57	6	28	-	muy frecuente
Náuseas	39	1	24	1	muy frecuente
Vómitos	21	1	12	1	muy frecuente
Trastornos generales y del lugar de administración					
Pirexia	26	2	22	-	muy frecuente
Exploraciones complementarias					
Disminución de la fracción de eyección	8	1	3	1	frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición					
Deshidratación	4	2	1	-	frecuente
Hipofosfatemia	4	2	<1	-	frecuente
Hiponatremia	4	2	1	<1	frecuente
Neoplasias benignas, malignas y sin especificar					
Carcinoma basocelular	4	4	2	2	frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo					
Fotosensibilidad ^b	41	3	31	-	muy frecuente
Trastornos vasculares					
Hipertensión	14	4	8	3	muy frecuente

^a Basado en los acontecimientos adversos de todos los grados registrados en el estudio de fase III GO28141

^b La cifra global incluye las notificaciones de reacción de fotosensibilidad, quemadura solar, dermatitis solar y elastosis actínica

Las siguientes RAM (de todos los grados) se registraron con una incidencia <5% superior en el grupo de Cotellic en comparación con el grupo de control en el estudio GO28141:

Trastornos oculares: Deterioro visual (3% en el grupo de Cotellic junto con Zelboraf en comparación con 0% en el grupo de placebo junto con Zelboraf).

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: Hiperglucemia (3% en el grupo de Cotellic junto con Zelboraf en comparación con 1% en el grupo de placebo junto con Zelboraf).

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Neumonitis (1% en el grupo de Cotellic junto con Zelboraf en comparación con <1% en el grupo de placebo junto con Zelboraf).

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Erupción (39% en el grupo de Cotellic junto con Zelboraf en comparación con 36% en el grupo de placebo junto con Zelboraf), erupción maculopapulosa (15% en el grupo de Cotellic junto con Zelboraf en comparación con 16% en el grupo de placebo junto con Zelboraf), dermatitis acneiforme (13% en el grupo de Cotellic junto con Zelboraf en comparación con 9% en el grupo de placebo junto con Zelboraf).

Interacciones:

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción:

Efectos sobre el cobimetinib de las medicaciones utilizadas simultáneamente Inhibidores/inductores del CYP3A:

El cobimetinib es metabolizado por el CYP3A y el ABC del cobimetinib aumenta en aproximadamente 7 veces en presencia de un inhibidor potente del CYP3A (itraconazol) en individuos sanos. Dado que el cobimetinib es un sustrato sensible del CYP3A, es probable que la exposición al cobimetinib sea significativamente inferior en presencia de inductores del CYP3A. En consecuencia, no se recomienda la administración simultánea con inductores o inhibidores potentes del CYP3A. Deberá tenerse precaución al administrar el cobimetinib conjuntamente con inductores o inhibidores del CYP3A de potencia moderada.

Fármacos reductores de la acidez: La farmacocinética del cobimetinib no se modifica cuando se toma al mismo tiempo un inhibidor de la bomba de protones. Se administró cobimetinib en presencia de rabeprazol (un inhibidor de la bomba de protones) a individuos sanos, con objeto de determinar el efecto del aumento del pH gástrico. Las elevaciones del pH gástrico no afectan a la absorción del cobimetinib.

Efectos del cobimetinib sobre las medicaciones utilizadas simultáneamente

Sustratos del CYP: Los datos obtenidos in vitro indican que el cobimetinib es un inhibidor del CYP3A y del CYP2D6. Un estudio de interacciones farmacológicas (IF) clínicas realizado en pacientes con cáncer puso de manifiesto que las concentraciones plasmáticas de midazolam (un sustrato sensible del CYP3A) y las de dextrometorfano (un sustrato sensible del CYP2D6) no se modificaron en presencia

de cobimetinib. Así pues, el cobimetinib puede administrarse conjuntamente con medicaciones que sean sustratos del CYP3A o del CYP2D6.

Otros fármacos anticancerosos:

Zelboraf: No hay ningún dato que indique una interacción farmacológica clínicamente significativa entre Cotellic y Zelboraf en pacientes con melanoma irreseccable o metastásico.

Efectos del cobimetinib sobre los sistemas de transporte de fármacos: Los estudios realizados in vitro han puesto de manifiesto que el cobimetinib es un sustrato, pero no un inhibidor de la glucoproteína P (P-gp). En estudios in vitro se ha evidenciado también que el cobimetinib no es un sustrato de la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP), pero que sí es un inhibidor moderado de dicha proteína.

Asimismo, en estudios llevados a cabo in vitro se ha puesto de relieve que el cobimetinib no es un sustrato de los transportadores de captación hepática OATP1B1, OATP1B3 y OCT1; sin embargo, sí es un inhibidor débil de esos transportadores.

No se ha investigado la trascendencia clínica que puedan tener tales observaciones.

Dosificación y Grupo Etario:

Posología y forma de administración:

Instrucciones generales:

El tratamiento con Cotellic deberá ser iniciado y supervisado exclusivamente por un profesional de la salud con experiencia en el tratamiento de pacientes con cáncer.

Para tratar a un paciente con Cotellic en combinación con Zelboraf debe haberse confirmado que el melanoma es positivo para la mutación BRAF V600 con una prueba validada.

Consúltese la ficha técnica completa de Zelboraf, que se utiliza en combinación con Cotellic.

Posología habitual: La dosis recomendada de Cotellic es de 60 mg (tres comprimidos de 20 mg) una vez al día.

Cotellic se toma en ciclos de 28 días. Cada dosis de Cotellic consta de tres comprimidos de 20 mg (60 mg), que deberán tomarse una vez al día durante 21 días consecutivos (días 1 a 21: periodo de tratamiento); a continuación se interrumpirá el tratamiento con Cotellic durante 7 días (días 22 a 28: interrupción del tratamiento).

Cada dosis de tres comprimidos de 20 mg (60 mg) puede tomarse con comida o sin ella. Los comprimidos de Cotellic deberán tragarse enteros con agua.

Duración del tratamiento: El tratamiento con Cotellic deberá continuarse hasta que deje de aportar un efecto beneficioso al paciente o se produzca una toxicidad inaceptable.

Dosis omitidas o retrasadas: Si se omite la toma de una dosis, puede tomarse más tarde, como máximo 12 horas antes de la dosis siguiente, con objeto de mantener la pauta de administración una vez al día.

Vómitos: En el caso de que se produzcan vómitos tras la administración de Cotellic, el paciente no deberá tomar una dosis adicional de Cotellic ese día, y se continuará el tratamiento al día siguiente según lo prescrito.

Recomendaciones sobre la modificación de la dosis

Instrucciones generales: La modificación de la dosis de Cotellic deberá basarse en la evaluación de la seguridad o la tolerabilidad realizada por el prescriptor en cada paciente concreto.

Si se omite la toma de dosis por motivos de toxicidad, las dosis no tomadas no deberán recuperarse. Una vez reducida la dosis, no deberá aumentarse un momento posterior.

La modificación de la dosis de Cotellic es independiente de la modificación de la dosis de Zelboraf. La decisión de reducir la dosis de uno o ambos fármacos deberá basarse en una evaluación clínica.

En la Tabla 1 se presentan las recomendaciones generales para la modificación de la dosis de Cotellic.

Tabla 1 Recomendaciones para la modificación de la dosis de COTELLIC

Grado (CTC-AE)*	Posología recomendada de COTELLIC
Grado 1 o grado 2 (tolerable)	No se reduce la dosis
Grado 2 (intolerable) o grado 3/4	
1.ª aparición	Interrumpir el tratamiento hasta que se alcance un grado ≤ 1 , reiniciar el tratamiento con 40 mg una vez al día
2.ª aparición	Interrumpir el tratamiento hasta que se alcance un grado ≤ 1 , reiniciar el tratamiento con 20 mg una vez al día
3.ª aparición	Considerar una suspensión definitiva

*La intensidad de los acontecimientos adversos clínicos se evalúa según los criterios Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTC-AE)

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2015009784 generado por concepto emitido mediante Acta No. 14 de 2015, numeral 3.1.1.3., en el sentido de allegar: los datos finales de los estudios en curso que permitan conocer los resultados en cuanto a supervivencia global y calidad de vida, ya que los datos presentados muestran resultados basados fundamentalmente en la progresión libre de enfermedad y un análisis sobre de calidad de vida y el balance riesgo beneficio del producto por cuanto se reportan efectos adversos serios como la toxicidad visual y efectos adversos grado 5 (mortales) con respecto al comparador. Lo anterior para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química según lo establecido en el Decreto 2085 de 2002
- Inserto versión noviembre de 2014 - CDS 2.0
- Información para prescribir versión noviembre de 2014 - CDS 2.0

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que es necesario esperar a conocer los resultados del estudio clínico fase III en curso dado que como lo señala el interesado (folio 1063) si bien los datos de supervivencia global muestran una tendencia a la mejoría de la supervivencia, estos no cruzan la frontera especificada para alcanzar la significancia estadística, por lo que se recomienda negar el producto de la referencia.

3.1.1.8. ZONTIVITY® TABLETAS 2,5 mg

Expediente : 20093265
 Radicado : 2015063403
 Fecha : 12/11/2015
 Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S.
 Fabricante : MSD International GmbH (Singapore Branch)

Composición: Cada tableta contiene vorapaxar sulfato 2,5 mg

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Reducción de eventos aterotrombóticos en pacientes con historia de infarto de miocardio (MI) o con enfermedad arterial periférica (PAD). Zontivity® ha demostrado reducir la tasa de un punto final combinado de muerte cardiovascular, IM, infarto cerebral, y revascularización coronaria urgente (UCR).

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes, historia de infarto cerebral o ataque isquémico transitorio (AIT), hemorragia intracraneal o sangrado patológico activo.

Precauciones y Advertencias: Riesgo general de sangrado. Evitar administración concomitante de fuertes inhibidores o inductores fuertes del CYP3A. Daño hepático severo. Suspender si se experimenta un infarto cerebral o un ataque isquémico transitorio (AIT) durante el tratamiento.

Reacciones adversas: Sangrado, trastornos del sistema sanguíneo y linfático (anemia) y diplopía.

Interacciones:

Anticoagulantes y agentes antiplaquetarios: Evitar el uso concomitante crónico de warfarina u otros anticoagulantes.

Fuertes inhibidores de CYP3A: Evitar el uso concomitante de fuertes inhibidores del CYP3A (por ejemplo, ketoconazol, itraconazol, posaconazol, claritromicina, nefazodona, ritonavir, saquinavir, nelfinavir, indinavir, boceprevir, telaprevir, telitromicina y conivaptan).

Fuertes inductores de CYP3A: Evitar el uso concomitante de fuertes (potentes) inductores del CYP3A (por ejemplo, rifampina, carbamazepina y fenitoina).

Efectos en otros medicamentos: La administración concomitante del vorapaxar con digoxina aumentó los niveles de digoxina debido a la inhibición de la P-gp intestinal. Los pacientes que reciben digoxina se deben monitorear según sea clínicamente indicado.

Dosificación y Grupo Etario:

Dosificación: Una tableta una vez al día, con o sin alimentos.

Grupo Etario: No se ha establecido la seguridad y efectividad en pacientes pediátricos, por lo tanto no se recomienda su tratamiento con Zontivity®. Los pacientes de mayor edad están generalmente en riesgo más alto de sangrado, considerar la edad del pacientes antes de iniciar el Zontivity®.

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. 2015011044 generado por concepto emitido mediante Acta No. 14 de 2015, numeral 3.1.1.6., para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química según lo establecido en el Decreto 2085 de 2002
- Inserto versión 09/2014
- Información para prescribir versión 09/2014

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 14 de 2015, numeral 3.1.1.6., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición: Cada tableta contiene vorapaxar sulfato 2,5 mg

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: Reducción de eventos aterotrombóticos en pacientes con historia de infarto de miocardio (MI) o con enfermedad arterial periférica (PAD). Zontivity® ha demostrado reducir la tasa de un punto final combinado de muerte cardiovascular, IM, infarto cerebral, y revascularización coronaria urgente (UCR).

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes, historia de infarto cerebral o ataque isquémico transitorio (AIT), hemorragia intracraneal o sangrado patológico activo.

Precauciones y Advertencias: Riesgo general de sangrado. Evitar administración concomitante de fuertes inhibidores o inductores fuertes del CYP3A. Daño hepático severo. Suspender si se experimenta un infarto cerebral o un ataque isquémico transitorio (AIT) durante el tratamiento.

Reacciones adversas: Sangrado, trastornos del sistema sanguíneo y linfático (anemia) y diplopía.

Interacciones:

Anticoagulantes y agentes antiplaquetarios: Evitar el uso concomitante crónico de warfarina u otros anticoagulantes.

Fuertes inhibidores de CYP3A: Evitar el uso concomitante de fuertes inhibidores del CYP3A (por ejemplo, ketoconazol, itraconazol, posaconazol, claritromicina, nefazodona, ritonavir, saquinavir, nelfinavir, indinavir, boceprevir, telaprevir, telitromicina y conivaptan).

Fuertes inductores de CYP3A: Evitar el uso concomitante de fuertes (potentes) inductores del CYP3A (por ejemplo, rifampina, carbamazepina y fenitoina).

Efectos en otros medicamentos: La administración concomitante del vorapaxar con digoxina aumentó los niveles de digoxina debido a la inhibición de la P-gp intestinal. Los pacientes que reciben digoxina se deben monitorear según sea clínicamente indicado.

Dosificación y Grupo Etario:

Dosificación: Una tableta una vez al día, con o sin alimentos.

Grupo Etario: No se ha establecido la seguridad y efectividad en pacientes pediátricos, por lo tanto no se recomienda su tratamiento con Zontivity®. Los pacientes de mayor edad están generalmente en riesgo más alto de sangrado, considerar la edad del pacientes antes de iniciar el Zontivity®.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 17.3.1.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar Inserto versión 09/2014 y el Información para prescribir versión 09/2014, para el producto de la referencia.

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

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

3.1.1.9. **MOVANTIK® 12.5 mg** **MOVANTIK® 25 mg**

Expediente : 20092906
 Radicado : 2015059384
 Fecha : 11/11/2015
 Interesado : Astrazeneca Colombia S.A.
 Fabricante : AstraZeneca AB

Composición: Cada tableta recubierta contiene 12.5 mg o 25 mg de naloxegol (como naloxegol oxalato 14.2 mg o 28.5 mg).

Forma farmacéutica: Tableta Recubierta

Indicaciones: Movantik® está indicado, para el tratamiento del estreñimiento inducido por opioides

Contraindicaciones: Pacientes con obstrucción gastrointestinal conocida o sospechada o en pacientes en riesgo incrementado de obstrucción recurrente. Hipersensibilidad al producto o a cualquier antagonista opioide. Uso concomitante con inhibidores dobles de Pgp/potentes de CYP3A4 o inhibidores potentes de CYP3A4.

Precauciones y Advertencias: Úsese con precaución en pacientes con condiciones que puedan resultar en la alteración de la integridad de la pared del tracto gastrointestinal (enfermedad ulcerosa péptica severa, Enfermedad de Crohn, diverticulitis activa o recurrente, enfermedades malignas infiltrantes del tracto gastrointestinal o metástasis peritoneales), en pacientes con alteraciones importantes de la barrera hematoencefalica (esclerosis múltiple activa, lesión cerebral reciente, enfermedad Alzheimer avanzada), pacientes con cáncer y pacientes en tratamiento con metadona. En caso de dolor abdominal severo o persistente discontinuar el tratamiento e informar inmediatamente al médico tratante. No se recomienda el uso en pacientes con daño hepático severo, en embarazo o lactancia.

Reacciones adversas:

Las Reacciones Medicamentosas Adversas (RMAs) reportadas con mayor frecuencia con naloxegol ($\geq 5\%$) son: dolor abdominal, diarrea, náuseas, dolor de cabeza y flatulencia.

Las reacciones adversas se clasifican de acuerdo con la frecuencia y Clase de Sistema Orgánico. Las categorías de frecuencia se definen de acuerdo con las siguientes convenciones: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), Raras ($\geq 1/10,000$, $< 1/1000$).

Se han identificado las siguientes reacciones adversas luego de estudios con naloxegol:

Tabla 1 –Reacciones adversas por Clase de Sistema Orgánico (CSO) y Frecuencia

Clasificación según Sistema Orgánico	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal ^a , Diarrea	Flatulencia, Náuseas, Vómito		
Infecciones e infestaciones		Nasofaringitis		
Trastornos del sistema nervioso central		Dolor de cabeza	Síndrome de abstinencia de opioide ^b	
Trastornos de la piel tejido subcutáneo		Hiperhidrosis		

Nota: Selección de RMAs y sus frecuencias según la dosis de 25mg.

^a Refleja los Términos preferidos del MedDRA: “dolor abdominal”, “dolor abdominal alto”, “dolor abdominal bajo” y “dolor gastrointestinal”. La mayoría de dichos eventos fueron clasificados como leves a moderados, ocurrieron dentro de los primeros tres días de iniciado el tratamiento y, a menudo, se reportó que tenían un componente de malestar tipo cólico.

^b Naloxegol a dosis terapéuticas tiene captación mínima a través de la barrera hematoencefálica. Sin embargo, en algunos pacientes se ha reportado un grupo de síntomas variados que conjuntamente semejan el síndrome central de abstinencia de opioides. La mayoría de dichos reportes se observaron poco después de la administración inicial del fármaco y fueron de intensidad leve o moderada.

Interacciones:

El uso concomitante con inductores dobles de Pgp/potentes de CYP3A4 (por ej., rifampicina, carbamazepina, fenitoína, St. John’s wort) puede reducir significativamente la exposición a naloxegol y generalmente se debe evitar.

La dosis se debe disminuir a 12.5 mg diarios cuando se coadministra con inhibidores dobles de Pgp/moderados de CYP3A4.

El jugo de toronja se ha clasificado como un inhibidor del CYP3A4. No se dispone de datos sobre el uso concomitante de naloxegol con jugo de toronja. Por lo general, se debe evitar el consumo concomitante de jugo de toronja y naloxegol y considerar la posibilidad solo consultando con un médico.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Considerando su modo de acción como antagonista de receptor mu-opioide periférico, el naloxegol no se debe coadministrar con ningún otro antagonista opioide.

Con base en su perfil de inducción e inhibición enzimática y transportadora in vitro, naloxegol no tiene probabilidad de perpetrar interacción medicamentosa basada en la farmacocinética.

Naloxegol es un sustrato sensible de la enzima CYP3A4 y un sustrato del transportador Pgp. La coadministración de inhibidores dobles de Pgp/ potentes o moderados de CYP3A4, o inhibidores potentes de CYP3A4, incrementa significativamente las concentraciones plasmáticas de naloxegol. Por el contrario, la coadministración de un inductor potente de CYP3A4 da como resultado disminución de la concentración plasmática.

Debido a que naloxegol es altamente soluble a través del rango fisiológico de pH y absorbido rápidamente después de administración oral, no existe probabilidad de que su perfil farmacocinético se vea afectado por fármacos que retarden la motilidad GI o incrementen el pH gástrico.

Dosificación y Grupo Etario:

25 mg una vez al día. Movantik® debe ser tomado en la mañana con el estómago vacío.

Al iniciar tratamiento con naloxegol, se recomienda que toda terapia laxante de mantenimiento, acualmente en uso, se suspenda hasta que se determine el efecto clínico de naloxegol.

Poblaciones especiales:

Uso pediátrico:

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

Uso geriátrico:

No se recomienda ajuste de la dosis para los ancianos.

Dosificación en pacientes con daño renal:

La dosis para pacientes con daño renal moderado o severo es de 25 mg. Si se presentan efectos secundarios que ejerzan impacto sobre la tolerabilidad, se debe descontinuar el naloxegol.

Dosificación en pacientes con daño hepático:

No se requiere ajuste de la dosis para pacientes con daño hepático leve a moderado. No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes con daño hepático severo.

Inhibidores de CYP3A4 y Pgp:

La dosis se debe reducir a 12.5 mg diarios cuando se coadministra con inhibidores dobles de Pgp/moderados de CYP3A4 (por ej., diltiazem, verapamilo, eritromicina).

No se requiere ajuste de la dosis para inhibidores dobles de Pgp/débiles de CYP3A4 (quinidina, lapatinid, felodipino) o inhibidores débiles de CYP3A4 (por ej., cimetidina).

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: No reporta

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2015011049 generado por concepto emitido mediante Acta No. 14 de 2015, numeral 3.1.1.4., aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Declaración como nueva entidad química al principio activo según lo establecido en el Decreto 2085 de 2002
- Inserto Fuente: Doc ID-002898041. Versión 01. CDS 5 May 2014
- Información para prescribir Clave 1-2015 Fuente: Doc ID-002899049, Versión 01. Fecha de revisión del texto: CDS 5 Mayo 2014

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 14 de 2015, numeral 3.1.1.4., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición: Cada tableta recubierta contiene 12.5 mg o 25 mg de naloxegol (como naloxegol oxalato 14.2 mg o 28.5 mg).

Forma farmacéutica: Tableta Recubierta

Indicaciones: Movantik® está indicado, para el tratamiento del estreñimiento inducido por opioides

Contraindicaciones: Pacientes con obstrucción gastrointestinal conocida o sospechada o en pacientes en riesgo incrementado de obstrucción recurrente. Hipersensibilidad al producto o a cualquier antagonista opioide. Uso concomitante con inhibidores dobles de Pgp/potentes de CYP3A4 o inhibidores potentes de CYP3A4.

Precauciones y Advertencias: Úsese con precaución en pacientes con condiciones que puedan resultar en la alteración de la integridad de la pared del tracto gastrointestinal (enfermedad ulcerosa péptica severa, Enfermedad de Crohn, diverticulitis activa o recurrente, enfermedades malignas infiltrantes del tracto gastrointestinal o metástasis peritoneales), en pacientes con alteraciones importantes de la barrera hematoencefalica (esclerosis múltiple activa, lesión cerebral reciente, enfermedad Alzheimer avanzada), pacientes con cáncer y pacientes en tratamiento con metadona. En caso de dolor abdominal severo o persistente discontinuar el tratamiento e informar inmediatamente al médico tratante. No se recomienda el uso en pacientes con daño hepático severo, en embarazo o lactancia.

Reacciones adversas:

Las Reacciones Medicamentosas Adversas (RMAs) reportadas con mayor frecuencia con naloxegol ($\geq 5\%$) son: dolor abdominal, diarrea, náuseas, dolor de cabeza y flatulencia.

Las reacciones adversas se clasifican de acuerdo con la frecuencia y Clase de Sistema Orgánico. Las categorías de frecuencia se definen de acuerdo con las siguientes convenciones: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), Raras ($\geq 1/10,000$, $< 1/1000$).

Se han identificado las siguientes reacciones adversas luego de estudios con naloxegol:

Tabla 1 –Reacciones adversas por Clase de Sistema Orgánico (CSO) y Frecuencia

Clasificación según Sistema Orgánico	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal ^a , Diarrea	Flatulencia, Náuseas, Vómito		

Clasificación según Sistema Orgánico	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Infecciones e infestaciones		Nasofaringitis		
Trastornos del sistema nervioso central		Dolor de cabeza	Síndrome de abstinencia de opioide ^b	
Trastornos de la piel tejido subcutáneo		Hiperhidrosis		

Nota: Selección de RMAs y sus frecuencias según la dosis de 25mg.

^a Refleja los Términos preferidos del MedDRA: “dolor abdominal”, “dolor abdominal alto”, “dolor abdominal bajo” y “dolor gastrointestinal”. La mayoría de dichos eventos fueron clasificados como leves a moderados, ocurrieron dentro de los primeros tres días de iniciado el tratamiento y, a menudo, se reportó que tenían un componente de malestar tipo cólico.

^b Naloxegol a dosis terapéuticas tiene captación mínima a través de la barrera hematoencefálica. Sin embargo, en algunos pacientes se ha reportado un grupo de síntomas variados que conjuntamente semejan el síndrome central de abstinencia de opioides. La mayoría de dichos reportes se observaron poco después de la administración inicial del fármaco y fueron de intensidad leve o moderada.

Interacciones:

El uso concomitante con inductores dobles de Pgp/potentes de CYP3A4 (por ej., rifampicina, carbamazepina, fenitoína, St. John’s wort) puede reducir significativamente la exposición a naloxegol y generalmente se debe evitar.

La dosis se debe disminuir a 12.5 mg diarios cuando se coadministra con inhibidores dobles de Pgp/moderados de CYP3A4.

El jugo de toronja se ha clasificado como un inhibidor del CYP3A4. No se dispone de datos sobre el uso concomitante de naloxegol con jugo de toronja. Por lo general, se debe evitar el consumo concomitante de jugo de toronja y naloxegol y considerar la posibilidad solo consultando con un médico.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Considerando su modo de acción como antagonista de receptor mu-opioide periférico, el naloxegol no se debe coadministrar con ningún otro antagonista opioide.

Con base en su perfil de inducción e inhibición enzimática y transportadora in vitro, naloxegol no tiene probabilidad de perpetrar interacción medicamentosa basada en la farmacocinética.

Naloxegol es un sustrato sensible de la enzima CYP3A4 y un sustrato del transportador Pgp. La coadministración de inhibidores dobles de Pgp/ potentes o moderados de CYP3A4, o inhibidores potentes de CYP3A4, incrementa significativamente las concentraciones plasmáticas de naloxegol. Por el contrario, la coadministración de un inductor potente de CYP3A4 da como resultado disminución de la concentración plasmática.

Debido a que naloxegol es altamente soluble a través del rango fisiológico de pH y absorbido rápidamente después de administración oral, no existe probabilidad de que su perfil farmacocinético se vea afectado por fármacos que retarden la motilidad GI o incrementen el pH gástrico.

Dosificación y Grupo Etario:

25 mg una vez al día. Movantik® debe ser tomado en la mañana con el estómago vacío.

Al iniciar tratamiento con naloxegol, se recomienda que toda terapia laxante de mantenimiento, actualmente en uso, se suspenda hasta que se determine el efecto clínico de naloxegol.

Poblaciones especiales:

Uso pediátrico:

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

Uso geriátrico:

No se recomienda ajuste de la dosis para los ancianos.

Dosificación en pacientes con daño renal:

La dosis para pacientes con daño renal moderado o severo es de 25 mg. Si se presentan efectos secundarios que ejerzan impacto sobre la tolerabilidad, se debe discontinuar el naloxegol.

Dosificación en pacientes con daño hepático:

No se requiere ajuste de la dosis para pacientes con daño hepático leve a moderado. No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes con daño hepático severo.

Inhibidores de CYP3A4 y Pgp:

La dosis se debe reducir a 12.5 mg diarios cuando se coadministra con inhibidores dobles de Pgp/moderados de CYP3A4 (por ej., diltiazem, verapamilo, eritromicina). No se requiere ajuste de la dosis para inhibidores dobles de Pgp/débiles de CYP3A4 (quinidina, lapatinid, felodipino) o inhibidores débiles de CYP3A4 (por ej., cimetidina).

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Con fórmula médica

Norma Farmacológica: 19.7.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el Inserto Fuente: Doc ID-002898041. Versión 01. CDS 5 May 2014 y la Información para prescribir Clave 1-2015 Fuente: Doc ID-002899049, Versión 01. Fecha de revisión del texto: CDS 5 Mayo 2014, para los productos de la referencia.

Asimismo, la Sala no recomienda declarar el principio activo naloxegol como nueva entidad química a la luz del Decreto 2085 de 2002, por cuanto la molécula corresponde a un análogo de la naloxona.

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.

3.1.1.10. ZURAMPIC® 200mg

Expediente : 20100484
 Radicado : 2015137164/2015152598
 Fecha : 16/10/2015
 Interesado : Astrazeneca Colombia S.A.
 Fabricante : AstraZeneca AB

Composición: Cada tableta contiene 200 mg de lesinurad

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Indicado en combinación con un inhibidor de xantina oxidasa para el tratamiento crónico de hiperuricemia asociada a gota en pacientes que no han alcanzado los niveles séricos esperados de ácido úrico únicamente con el inhibidor de la xantina oxidasa.

Para uso en adultos de 18 años de edad o mayores.

Contraindicaciones: Insuficiencia renal severa, enfermedad renal en etapa terminal o pacientes en diálisis.

Síndrome de lisis tumoral o Síndrome de Lesch-Nyhan.

Precauciones y Advertencias:

Se debe evaluar la función renal antes de iniciar lesinurad y monitorearla periódicamente.

Úsese con precaución en pacientes con DepCr entre 30mL/min y 45mL/min.

Pueden observarse incrementos transitorios de la creatinina sérica.

Se debe considerar suspender el tratamiento si la creatinina se eleva más de 2 veces el valor pre-tratamiento o en caso de síntomas que puedan indicar nefropatía aguda de ácido úrico; no reiniciar a menos que la anomalía en la creatinina sérica se deba a motivos no relacionados con lesinurad.

No usar como monoterapia.

Pueden ocurrir ataques agudos de gota al inicio del tratamiento; se recomienda profilaxis de los ataques con colchicina o AINES por min 5 meses después de iniciar Lesinurad.

Úsese con precaución con terapia concomitante con inhibidores moderados de la CYP2C9.

Lesinurad puede reducir la eficacia de sustratos de la CYP3A.

No debe administrarse con inhibidores de la hidrolasa epóxido.

Mujeres que toman anticoncepción hormonal, deben practicar métodos adicionales de anticoncepción.

Evite el uso durante el embarazo y la lactancia.

Reacciones adversas:

Se evaluó la seguridad de lesinurad en 1331 pacientes que estaban recibiendo Zurampic® 200 mg o 400 mg en combinación con un inhibidor de xantina oxidasa, alopurinol o

febuxostat, y se basó en datos de tres estudios clínicos con una duración media del tratamiento de 11.3 meses. Además, se evaluó la seguridad en un estudio de monoterapia de 6 meses con Zurampic® 400 mg

Se han identificado las siguientes reacciones adversas en estudios clínicos con pacientes que estaban recibiendo Zurampic® 200 mg en combinación con alopurinol a dosis de 200 mg a 900 mg diarios, o febuxostat a una dosis de 80 mg una vez al día. Las reacciones adversas se clasifican de acuerdo con la frecuencia y Clase de Sistema Orgánico. Las categorías de frecuencia se definen de acuerdo con los siguientes criterios: muy común ($\geq 1/10$), común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), no común ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$) y muy rara ($< 1/10.000$).

Aunque se han estudiado otras dosis, la recomendada para Zurampic® es 200 mg una vez al día. La Tabla 1 resume las reacciones adversas identificadas en estudios clínicos con pacientes que estaban recibiendo Zurampic® 200 mg una vez al día en combinación con un inhibidor de xantina oxidasa, alopurinol o febuxostat.

Se han identificado las siguientes reacciones adversas luego de estudios con lesinurad.

Tabla 2 Reacciones adversas según Clase de Sistema Orgánico y frecuencia

SOC MedDRA	Término MedDRA	Descriptor Global	CIOMS/Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Influenza	Común	
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Común	
Trastornos gastrointestinales	Enfermedad de reflujo gastroesofágico	Común	
Trastornos renales y urinarios	Falla renal*	No común	
	Insuficiencia renal	No común	
	Nefrolitiasis	No común	
Investigaciones	Aumento de creatinina en sangre	Común	

* Incluye los términos preferidos: falla renal, falla renal crónica y falla renal aguda.

Descripción de reacciones adversas selectas:

Eventos renales:

Lesinurad causa un incremento en la excreción de ácido úrico renal, que puede conducir a incrementos transitorios en la creatinina sérica, reacciones adversas relacionadas con el sistema renal y cálculos renales. Aunque se han estudiado otras dosis, la recomendada para Zurampic[®] es 200 mg una vez al día en combinación con un inhibidor de xantina oxidasa.

En tres estudios de 12 meses placebo-controlados de lesinurad en combinación con un inhibidor de xantina oxidasa versus un inhibidor de xantina oxidasa solo (placebo), ocurrieron elevaciones de la creatinina sérica del doble o más con respecto al nivel basal en 1.8% de pacientes tratados con Zurampic[®] 200 mg, 6.7% de pacientes que recibieron Zurampic[®] 400 mg y 0% de los que recibieron placebo. Estas elevaciones generalmente se resolvieron, en su mayoría sin interrupción del tratamiento. Se reportaron reacciones adversas relacionadas con el sistema renal (siendo la creatinina en sangre elevada la más frecuente) en pacientes tratados con Zurampic[®] 200 mg (5.7%) y Zurampic[®] 400 mg (11.8%) comparados con placebo (4.5%), dando como resultado la discontinuación del tratamiento en 1.2%, 3.3% y 1%, respectivamente. En pacientes con insuficiencia renal moderada, la incidencia de reacciones adversas relacionadas con el sistema renal fue similar a través de todos los grupos de tratamiento: Zurampic[®] 200 mg (12.7%), Zurampic[®] 400 mg (16.3%) y placebo (13.3%). Se reportaron reacciones adversas serias relacionadas con el sistema renal en pacientes tratados con Zurampic[®] 400 mg (1%) y placebo (0.4%), y en ningún paciente que recibió Zurampic[®] 200 mg. Incluyendo los estudios de extensión de combinación a largo plazo, las incidencias de reacciones adversas serias, relacionadas con el sistema renal (incluyendo falla renal aguda transitoria) por 100 pacientes-años de exposición fueron 0.6 y 1.5 para Zurampic[®] 200 mg y Zurampic[®] 400 mg en combinación con a inhibidor de xantina oxidasa, respectivamente.

En un estudio de 6 meses, doble-ciego, placebo-controlado, de monoterapia con lesinurad, se reportaron reacciones adversas relacionadas con el sistema renal y reacciones adversas serias relacionadas con el sistema renal (incluyendo falla renal aguda transitoria) en 17.8% y 4.7% de pacientes que estaban recibiendo Zurampic[®] 400 mg solo, y en ningún paciente que recibió placebo.

A los pacientes con historia de litiasis renal se les permitió ingresar a los estudios de 12 meses de lesinurad en combinación con un inhibidor de xantina oxidasa. En estos estudios, se reportaron reacciones adversas relacionadas con cálculos renales (siendo

la nefrolitiasis la más frecuente) en pacientes tratados con Zurampic® 200 mg (0.6%), Zurampic® 400 mg (2.5%) y placebo (1.7%).

Interacciones:

Según estudios de interacción farmacológica en sujetos sanos o pacientes con gota, lesinurad no tiene interacciones clínicamente significativas con colchicina, naproxeno, indometacina, atorvastatina, warfarina, repaglinida o tolbutamida.

Inhibidores de CYP2C9:

La exposición a lesinurad está aumentada cuando es coadministrado con inhibidores de CYP2C9. Zurampic® se debe usar con precaución en pacientes que estén tomando inhibidores moderados de CYP2C9 (por ej., fluconazol, amiodarona).

Sustratos de CYP3A:

En estudios de interacción conducidos en sujetos sanos con lesinurad y sustratos de CYP3A, lesinurad redujo las concentraciones plasmáticas de sildenafil y amlodipino. Aunque no hubo interacción clínicamente significativa con atorvastatina, se pueden afectar los inhibidores de HMG-CoA reductasa que sean sensibles a sustratos de CYP3A. Se debe considerar la posibilidad de reducción de la eficacia de medicamentos concomitantes que sean sustratos de CYP3A y se debe monitorear su eficacia (por ej., niveles de presión arterial y colesterol).

Inhibidores de epóxido hidrolasa:

Estudios in vitro sugieren que lesinurad no es un inhibidor de la epóxido hidrolasa; sin embargo, los inhibidores de epóxido hidrolasa (por ej., ácido valproico, valpromida) pueden interferir con el metabolismo de lesinurad. Zurampic® no se debe administrar con inhibidores de epóxido hidrolasa.

Salicilatos:

Los salicilatos a dosis superiores a 325 mg por día pueden reducir el ácido úrico sérico, disminuyendo la actividad de lesinurad en combinación con alopurinol. No existen restricciones para las dosis de salicilatos de 325 mg o menos por día (por ej., para protección cardiovascular).

Anticonceptivos hormonales:

Los anticonceptivos hormonales, incluyendo las formas orales, inyectables, transdérmicas, e implantables, pueden no ser confiables cuando se coadministran con

Zurampic®. Las mujeres deben adoptar métodos adicionales de anticoncepción y no confiar únicamente en la anticoncepción hormonal cuando estén tomando Zurampic®.

Dosificación y Grupo Etario:

Dosificación:

La dosis recomendada de Zurampic® es 200 mg una vez al día en la mañana.

Las tabletas de Zurampic® se deben coadministrar con un inhibidor de xantina oxidasa inhibidor, por ej., alopurinol o febuxostat.

El nivel objetivo de ácido úrico sérico es menor de 6 mg/dL (360 µmol/L). En pacientes con tofos o síntomas persistentes, el objetivo es menos de 5 mg/dL (300 µmol/L). La prueba para el nivel objetivo de ácido úrico sérico se puede realizar tan temprano como 4 semanas luego de iniciar tratamiento con Zurampic®.

Se recomienda profilaxis para los ataques de gota durante por lo menos 5 meses al iniciar el tratamiento.

Poblaciones especiales:

Insuficiencia renal:

Zurampic® no se debe iniciar en pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina [CrCL] menor de 30 mL/min), con enfermedad renal terminal o en diálisis. Con base en su mecanismo de acción, lesinurad puede no ser efectivo en estos pacientes.

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No se observaron diferencias generales en la seguridad y eficacia en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (CrCL_r de 30-89 mL/min) comparados con pacientes con función renal normal.

Insuficiencia hepática:

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child-Pugh clases A y B). Lesinurad no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática severa.

Ancianos:

No se requiere ajuste de la dosis basado en la edad.

Hiperuricemia secundaria:

No se han llevado a cabo estudios en pacientes con hiperuricemia secundaria (incluyendo receptores de trasplante de órgano).

Población pediátrica:

No se ha establecido la seguridad y eficacia en niños menores de 18 años de edad. No hay datos disponibles.

Método de administración:

Uso oral.

Zurampic® se debe tomar en la mañana con alimento y agua.

Zurampic® se debe tomar al mismo tiempo que la dosis matinal del inhibidor de xantina oxidasa. Si se interrumpe el tratamiento con el inhibidor de xantina oxidasa, también se debe interrumpir la administración de Zurampic®. Se debe informar a los pacientes que el incumplimiento con estas instrucciones puede incrementar el riesgo de eventos renales.

Se deben dar instrucciones a los pacientes de que permanezcan bien hidratados (por ej., 2 litros [68 onzas] de líquido por día).

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración como nueva entidad química según lo establecido en del Decreto 2085 de 2002
- Inserto Fuente: Doc ID-003028760. Versión 1.0. Basado en CPIL 16 Sep 2015.
- IPP Clave 1-2015. Fecha de preparación de la versión: Octubre/2015.

Adicionalmente mediante radicado 2015152598 el interesado allega alcance en sentido de presentar la información para su estudio de manera resumida.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe justificar porque no allego información clínica comparativa del uso de inhibidores de xantinoxidasa mas otros uricosuricos conocidos (como ácido acetilsalicílico, probenecid, indometicina, derivados del ácido propionico, entre otros) vs. inhibidores de xantinoxidasa más el producto de la referencia.

Adicionalmente, el interesado debe justificar el balance riesgo/beneficio teniendo en cuenta la mayor incidencia de efectos adversos renales y cardiovasculares descritos en los estudios.

3.1.1.11. DAUNOXOME®

Expediente : 20094954
 Radicado : 2015083427
 Fecha : 28/09/2015
 Interesado : HB Human Bioscience S.A.S
 Fabricante : Gilead Sciences, Inc -Baxter Oncology GmbH

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

Forma farmacéutica: Concentrado para solución inyectable por infusión

Indicaciones:

DaunoXome está indicado para el tratamiento de:

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

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

Precauciones y Advertencias:

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

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora alcance al radicado No. 2015083427, en el sentido de allegar información sobre la solicitud de protección de datos según decreto 2085 de 2002.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora ratifica el concepto emitido en el Acta No. 19 de 2015, numeral 3.1.1.3., en el sentido de no recomendar declarar el principio activo daunorubicina liposomal citrato como nueva entidad química, por cuanto solo modifica aspectos farmacocinéticos de una molécula que ya se encuentra incluida en Normas Farmacológicas.

3.1.1.12. NINLARO

Expediente : 20101199
 Radicado : 2015144332
 Fecha : 30/10/2015
 Interesado : Takeda S.A.S

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

Forma farmacéutica: Capsula.

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

Contraindicaciones: Ninguna conocida.

Precauciones y advertencias: Las mujeres deben evitar quedar en embarazo mientras que son tratadas con Ixazomib.

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

Trombocitopenia:

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

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

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

Toxicidades gastrointestinales

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

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

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

Interacciones:

Inductores potentes del CYP3A

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

Vía de administración: Oral.

Dosificación y Grupo etario: Ixazomib en combinación con lenalidomida y dexametasona

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

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

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

Antes de iniciar un nuevo ciclo de terapia:

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

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

Dosis retrasadas o perdidas

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

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

Poblaciones especiales de pacientes

Pacientes de edad avanzada

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

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

Pacientes pediátricos

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

No se dispone de datos.

Insuficiencia hepática

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

Insuficiencia renal

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

Método de Administración

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

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

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

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe presentar los datos consolidados de supervivencia global, teniendo en cuenta que algunos parámetros secundarios (estabilización de la enfermedad y tiempo de respuesta) no difieren significativamente de la terapia estándar.

Adicionalmente, la Sala no recomienda la declaración de nueva entidad química por cuanto se encuentra una similitud estrecha con principios activos inhibidores de proteasoma que conservan el mismo grupo farmacóforo y las modificaciones efectuadas implican cambios fundamentalmente de tipo farmacocinético.

3.1.1.13. VYNDAQEL® 20 mg CÁPSULAS DE GELATINA BLANDA

Expediente : 20100359

Radicado : 2015135838
 Fecha : 14/10/2015
 Interesado : Pfizer S.A.S
 Fabricante : Catalent Pharma Solutions, LLC

Composición: Cada cápsula blanda contiene tafamidis meglumina 20 mg

Forma farmacéutica: Cápsula blanda

Indicaciones: Tratamiento de amiloidosis por transtiretina en pacientes adultos con polineuropatía sintomática para retrasar el deterioro neurológico periférico

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

Advertencias:

Estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva. El riesgo potencial para humanos es desconocido. Tafamidis no está recomendado durante el embarazo. Mujeres en edad fértil deben usar un método adecuado de anticoncepción cuando tomen Tafamidis y continuar usando un método adecuado de anticoncepción por un mes más después de suspender el tratamiento con Tafamidis.

Precauciones:

No se han realizado estudios en pacientes postrasplantados hepáticos. La eficacia y seguridad de Tafamidis en pacientes postrasplante hepático no se ha establecido

Reacciones adversas:

La polineuropatía amiloidótica familiar transtiretina (TTR-FAP) es un trastorno poco frecuente. Los datos de los ensayos clínicos reflejan la exposición de 127 pacientes con TTR-FAP a 20 mg de Vyndaqel administrados diariamente durante un promedio de 538 días (entre 15 y 994 días).

A continuación se enumeran las reacciones adversas por la clasificación de órganos del sistema MedDRA y por frecuencia (muy común: $\geq 1/10$; común: $\geq 1/100$ a $< 1/10$) observada en el estudio controlado con placebo durante 18 meses (Fx-005).

Tabla 1. Tabla de Reacciones Adversas

Clase de sistema u órgano	Muy común ≥1/10	Común ≥1/100 a <1/10	Poco común ≥1/1000 hasta < 1/100	Inusuales ≥1/10.000 hasta < 1/1.000	Muy rara <1/10.000	Frecuencia desconocida (no se puede calcular de los datos disponibles)
Infecciones e infestaciones	Infección del tracto urinario, Infección vaginal					
Trastornos Gastrointestinales	Diarrea, Dolor abdominal superior					

Interacciones:

En un estudio clínico con voluntarios sanos, tafamidis no indujo ni inhibió la enzima del citocromo P450 CYP3A4. Los datos *in vitro* también indicaron que el tafamidis no induce ni inhibe en forma significativa las enzimas del citocromo P450 CYP1A2, CYP3A4, CYP3A5, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 y CYP2D6.

Los estudios *in vitro* con tafamidis indican que es poco probable que el tafamidis cause interacciones medicamentosas en concentraciones clínicamente relevantes con sustratos de UDP glucuronosiltransferasa (UGT), transportadores P-gp, transportadores de anión orgánico (OAT1 y OAT3) o polipéptidos transportadores de aniones orgánicos (OATP1B1 y B3).

Sin embargo, tafamidis inhibe el transportador de eflujo BCRP (proteína resistente al cáncer de mama) en estudios *in vitro* y puede aumentar la exposición sistémica de los sustratos de este transportador (p. ej., metotrexato, rosuvastatina, imatinib).

No se han realizado estudios de interacción que evalúen el efecto de otros medicamentos sobre tafamidis.

Dosificación y Grupo Etario:

La dosis recomendada de Vyndaqel es de 20 mg diarios por vía oral tomados con o sin alimentos.

Poblaciones especiales:

Pediátrica:

No se debe prescribir Vyndaqel en la población pediátrica, ya que la polineuropatía amiloidótica transtiretina (TTR) no es una enfermedad presente en esta población.

Geriátrica:

Los datos en ancianos son muy escasos.

No es necesario ajustar la posología para los ancianos (≥ 65 años).

Deterioro renal o hepático:

No es necesario ajustar la posología para los pacientes con deterioro renal o deterioro hepático a leve a moderado.

Método de Administración:

Uso oral.

Se debe tragar la cápsula entera, no hay que aplastarla ni cortarla, y se puede tomar con o sin alimentos.

Si no se tomó una dosis, el paciente debe tomarla apenas recuerde que debía hacerlo.

Si casi es tiempo de la próxima dosis, el paciente debe saltarse la dosis que olvidó y tomar la próxima dosis en el momento programado de manera regular. No se debe duplicar la 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 los siguientes puntos para el producto de la referencia:

-Evaluación farmacológica

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

-Información para prescribir según CDS versión 5.0 de Junio 27 de 2014

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 cápsula blanda contiene tafamidis meglumina 20 mg

Forma farmacéutica: Cápsula blanda

Indicaciones: Tratamiento de la amiloidosis por transtiretina, previa confirmación de diagnóstico anatomopatológico y clasificación del subtipo V30M, en pacientes adultos en estado I de polineuropatía sintomática para retrasar el deterioro neurológico periférico

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

Advertencias:

Estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva. El riesgo potencial para humanos es desconocido. Tafamidis no está recomendado durante el embarazo. Mujeres en edad fértil deben usar un método adecuado de anticoncepción cuando tomen Tafamidis y continuar usando un método adecuado de anticoncepción por un mes más después de suspender el tratamiento con Tafamidis.

Precauciones:

No se han realizado estudios en pacientes postrasplantados hepáticos. La eficacia y seguridad de Tafamidis en pacientes postrasplante hepático no se ha establecido

Reacciones adversas:

La polineuropatía amiloidótica familiar transtiretina (TTR-FAP) es un trastorno poco frecuente. Los datos de los ensayos clínicos reflejan la exposición de 127 pacientes con

TTR-FAP a 20 mg de Vyndaqel administrados diariamente durante un promedio de 538 días (entre 15 y 994 días).

A continuación se enumeran las reacciones adversas por la clasificación de órganos del sistema MedDRA y por frecuencia (muy común: $\geq 1/10$; común: $\geq 1/100$ a $< 1/10$) observada en el estudio controlado con placebo durante 18 meses (Fx-005).

Tabla 1. Tabla de Reacciones Adversas

Clase de sistema u órgano	Muy común $\geq 1/10$	Común $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Poco común $\geq 1/1000$ hasta $< 1/100$	Inusuales $\geq 1/10.000$ hasta $< 1/1.000$	Muy rara $< 1/10.000$	Frecuencia desconocida (no se puede calcular de los datos disponibles)
Infecciones e infestaciones	Infección del tracto urinario, Infección vaginal					
Trastornos Gastrointestinales	Diarrea, Dolor abdominal superior					

Interacciones:

En un estudio clínico con voluntarios sanos, tafamidis no indujo ni inhibió la enzima del citocromo P450 CYP3A4. Los datos *in vitro* también indicaron que el tafamidis no induce ni inhibe en forma significativa las enzimas del citocromo P450 CYP1A2, CYP3A4, CYP3A5, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 y CYP2D6.

Los estudios *in vitro* con tafamidis indican que es poco probable que el tafamidis cause interacciones medicamentosas en concentraciones clínicamente relevantes con sustratos de UDP glucuronosiltransferasa (UGT), transportadores P-gp, transportadores de anión orgánico (OAT1 y OAT3) o polipéptidos transportadores de aniones orgánicos (OATP1B1 y B3).

Sin embargo, tafamidis inhibe el transportador de eflujo BCRP (proteína resistente al cáncer de mama) en estudios *in vitro* y puede aumentar la exposición sistémica de los sustratos de este transportador (p. ej., metotrexato, rosuvastatina, imatinib).

No se han realizado estudios de interacción que evalúen el efecto de otros medicamentos sobre tafamidis.

Dosificación y Grupo Etario:

La dosis recomendada de Vyndaqel es de 20 mg diarios por vía oral tomados con o sin alimentos.

Poblaciones especiales:

Pediátrica:

No se debe prescribir Vyndaqel en la población pediátrica, ya que la polineuropatía amiloidótica transtiretina (TTR) no es una enfermedad presente en esta población.

Geriátrica:

Los datos en ancianos son muy escasos.

No es necesario ajustar la posología para los ancianos (≥ 65 años).

Deterioro renal o hepático:

No es necesario ajustar la posología para los pacientes con deterioro renal o deterioro hepático a leve a moderado.

Método de Administración:

Uso oral.

Se debe tragar la cápsula entera, no hay que aplastarla ni cortarla, y se puede tomar con o sin alimentos.

Si no se tomó una dosis, el paciente debe tomarla apenas recuerde que debía hacerlo. Si casi es tiempo de la próxima dosis, el paciente debe saltarse la dosis que olvidó y tomar la próxima dosis en el momento programado de manera regular. No se debe duplicar la dosis.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 8.2.7.0.N160

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

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

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

3.1.1.14. EKLIRA® GENUAIR® 322 µg/dosis



Expediente : 20098870
 Radicado : 2015122232 / 2015151909
 Fecha : 17/09/2015
 Interesado : Astrazeneca Colombia S.A.
 Fabricante : Industrias Farmacéuticas Almirall, S.A.

Composición: Bromuro de aclidinio micronizado 0,400 mg

Forma farmacéutica: Polvo para inhalación

Indicaciones: Indicado como tratamiento broncodilatador de mantenimiento para aliviar los síntomas en pacientes adultos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la sustancia activa o al excipiente

Precauciones y Advertencias:

- La administración de Eklira® Genuair® puede causar broncoespasmo paradójico. Si esto ocurre, debe interrumpirse el tratamiento y considerar otros tratamientos.
- No debe usarse para el alivio de episodios agudos de broncoespasmo.
- Úsese con precaución en pacientes con síntomas de hiperplasia prostática u obstrucción del cuello vesical o con glaucoma de ángulo estrecho

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas reportadas más frecuentemente con Eklira® Genuair® fueron dolor de cabeza (6.6%) y nasofaringitis (5.5%).

Resumen tabulado de reacciones adversas

Las frecuencias asignadas a los efectos indeseables enumerados a continuación se basan en tasas crudas de incidencia de reacciones adversas (es decir, eventos atribuidos a Eklira® Genuair® observadas con Eklira® Genuair® 322 microgramos (636 pacientes) en el análisis combinado de un estudio clínico aleatorizado, placebo controlado de 6 meses y dos de 3 meses.

La frecuencia de reacciones adversas se definió usando las siguientes estipulaciones: muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuente ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); rara

($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$); muy rara ($< 1/10,000$) y desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Tabla 1 Reacciones medicamentosas adversas según frecuencia y clase orgánica sistémica (SOC)

Frecuencia	SOC	Reacción
Frecuentes $\geq 1\%$ a $< 10\%$	<i>Infecciones e infestaciones:</i> <i>Trastornos del sistema nervioso</i> <i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales:</i> <i>Trastornos gastrointestinales:</i>	Nasofaringitis, sinusitis Cefalea Tos Diarrea, náuseas*
Infrecuentes $\geq 0.1\%$ a $< 1\%$	<i>Trastornos oftálmicos:</i> <i>Trastornos cardíacos:</i> <i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales:</i> <i>Trastornos gastrointestinales:</i> <i>Trastornos de la piel y tejido subcutáneo:</i> <i>Trastornos renales y urinarios:</i>	Visión borrosa Taquicardia Disfonía Boca seca, estomatitis Erupción cutánea, prurito Retención urinaria
Raras $\geq 0.01\%$ a $< 0.1\%$	<i>Trastornos del sistema inmune:</i>	Hipersensibilidad
Desconocidas	<i>Trastornos del sistema inmune:</i>	Angioedema, reacción anafiláctica

*Basado en datos post-comercialización. La incidencia de náuseas en los estudios clínicos fue más baja para aclidinio que para placebo (43.9 vs 48.3 por 1000 pacientes-años, respectivamente).

Interacciones:

Productos medicinales para EPOC:

La coadministración de Eklira® Genuair® con otros medicamentos que contengan anticolinérgicos puede conducir a un aumento potencial en los efectos anticolinérgicos y no se recomienda.

No se han llevado a cabo estudios formales *in vivo* de interacción medicamentosa. Eklira® Genuair® se ha usado concomitantemente con otros productos medicinales para EPOC, incluyendo broncodilatadores simpaticomiméticos, metilxantinas, y esteroides orales e inhalados, sin evidencia clínica de interacciones medicamentosas.

Interacciones metabólicas:

Estudios *in vitro* han mostrado que no es de esperar que aclidinio o sus metabolitos, a la dosis terapéutica, causen interacciones con medicamentos que tengan como sustrato la P-glicoproteína (P-gp) o fármacos metabolizados por enzimas del citocromo P450 (CYP450) y esterasas.

Dosificación y Grupo Etario:

La dosis recomendada es inhalación de 322 microgramos de aclidinio dos veces al día, una vez en la mañana y una vez en la tarde.

Si se omite una dosis, se debe administrar lo más pronto posible, y la siguiente dosis a la hora usual. No se debe administrar doble dosis para reponer una dosis olvidada.

Población anciana:

No se requieren ajustes de la dosis para pacientes ancianos.

Daño renal:

No se requieren ajustes de la dosis para pacientes con daño renal.

Daño hepático:

No se requieren ajustes de la dosis para pacientes con daño hepático.

Población pediátrica:

El uso de Eklira® Genuair® no es relevante en niños y adolescentes.

Método de administración:

Para uso inhalado.

Vía de Administración: Inhalación

Condición de Venta: Venta bajo fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración como nueva entidad química según lo establecido en el Decreto 2085 de 2002
- Inserto Fuente: Doc ID-003001325. Versión 1.0.
- IPP Clave 1-2015. Fecha de preparación de la versión: Septiembre/2015

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y teniendo en cuenta que en el radicado se anexan estudios comaprativos con un broncodilatador, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 28 de 2015, numeral 3.1.1.1., en el sentido de recomendar aprobar el producto de la referencia con la siguiente información:

Composición: Cada dosis administrada contiene 375 microgramos de bromuro de aclidinio equivalentes a 322 microgramos de aclidinio. Esto corresponde a una dosis calibrada de 400 microgramos de bromuro de aclidinio equivalente a 343 microgramos de aclidinio

Forma farmacéutica: Polvo para inhalación

Indicaciones: Indicado como tratamiento broncodilatador de mantenimiento para aliviar los síntomas en pacientes adultos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la sustancia activa o al excipiente

Precauciones y Advertencias:

- La administración de Eklira® Genuair® puede causar broncoespasmo paradójico. Si esto ocurre, debe interrumpirse el tratamiento y considerar otros tratamientos.
- No debe usarse para el alivio de episodios agudos de broncoespasmo.
- Úsese con precaución en pacientes con síntomas de hiperplasia prostática u obstrucción del cuello vesical o con glaucoma de ángulo estrecho

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas reportadas más frecuentemente con Eklira® Genuair® fueron dolor de cabeza (6.6%) y nasofaringitis (5.5%).

Resumen tabulado de reacciones adversas

Las frecuencias asignadas a los efectos indeseables enumerados a continuación se basan en tasas crudas de incidencia de reacciones adversas (es decir, eventos atribuidos a Eklira® Genuair® observadas con Eklira® Genuair® 322 microgramos (636 pacientes) en el análisis combinado de un estudio clínico aleatorizado, placebo controlado de 6 meses y dos de 3 meses.

La frecuencia de reacciones adversas se definió usando las siguientes estipulaciones: muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuente ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$); muy rara ($< 1/10,000$) y desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Tabla 1 Reacciones medicamentosas adversas según frecuencia y clase orgánica sistémica (SOC)

Frecuencia	SOC	Reacción
Frecuentes $\geq 1\%$ a $< 10\%$	<i>Infecciones e infestaciones: Trastornos del sistema nervioso Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales: Trastornos gastrointestinales:</i>	Nasofaringitis, sinusitis Cefalea Tos Diarrea, náuseas*
Infrecuentes $\geq 0.1\%$ a $< 1\%$	<i>Trastornos oftálmicos: Trastornos cardíacos: Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales: Trastornos gastrointestinales: Trastornos de la piel y tejido subcutáneo: Trastornos renales y urinarios:</i>	Visión borrosa Taquicardia Disfonía Boca seca, estomatitis Erupción cutánea, prurito Retención urinaria
Raras $\geq 0.01\%$ a $< 0.1\%$	<i>Trastornos del sistema inmune:</i>	Hipersensibilidad
Desconocidas	<i>Trastornos del sistema inmune:</i>	Angioedema, reacción anafiláctica

*Basado en datos post-comercialización. La incidencia de náuseas en los estudios clínicos fue más baja para aclidinio que para placebo (43.9 vs 48.3 por 1000 pacientes-años, respectivamente).

Interacciones:

Productos medicinales para EPOC:

La coadministración de Eklira® Genuair® con otros medicamentos que contengan anticolinérgicos puede conducir a un aumento potencial en los efectos anticolinérgicos y no se recomienda.

No se han llevado a cabo estudios formales *in vivo* de interacción medicamentosa. Eklira® Genuair® se ha usado concomitantemente con otros productos medicinales para EPOC, incluyendo broncodilatadores simpaticomiméticos, metilxantinas, y esteroides orales e inhalados, sin evidencia clínica de interacciones medicamentosas.

Interacciones metabólicas:

Estudios *in vitro* han mostrado que no es de esperar que acilidinio o sus metabolitos, a la dosis terapéutica, causen interacciones con medicamentos que tengan como sustrato la P-glicoproteína (P-gp) o fármacos metabolizados por enzimas del citocromo P450 (CYP450) y esterasas.

Dosificación y Grupo Etario:

La dosis recomendada es inhalación de 322 microgramos de acilidinio dos veces al día, una vez en la mañana y una vez en la tarde.

Si se omite una dosis, se debe administrar lo más pronto posible, y la siguiente dosis a la hora usual. No se debe administrar doble dosis para reponer una dosis olvidada.

Población anciana:

No se requieren ajustes de la dosis para pacientes ancianos.

Daño renal:

No se requieren ajustes de la dosis para pacientes con daño renal.

Daño hepático:

No se requieren ajustes de la dosis para pacientes con daño hepático.

Población pediátrica:

El uso de Eklira® Genuair® no es relevante en niños y adolescentes.

Método de administración:

Para uso inhalado.

Vía de Administración: Inhalación

Condición de Venta: Venta bajo fórmula médica

Norma Farmacológica: 16.2.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el Inserto Fuente: Doc ID-003001325. Versión 1.0. y la Información para prescribir IPP Clave 1-2015. Fecha de preparación de la versión: Septiembre/2015, para el producto de la referencia.

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

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

3.1.2. PRODUCTO NUEVO.

3.1.2.1. SUCCINATO DE SOLIFENACINA

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

Composición: Cada tableta de la presentación contiene:

Succinato de Solifenacina 5 mg
 Succinato de Solifenacina 10 mg

Forma farmacéutica: Tableta

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

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

Precauciones y Advertencias:

- El tratamiento con Solifenacina, siempre debe estar precedido de una valoración médica cuidadosa que haya evaluado todas las posibles causas que alteran el hábito y

frecuencia urinarios o que producen pérdida involuntaria de orina, y en donde se haya constatado su relación con la hiperactividad vesical.

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

Reacciones adversas:

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

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

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

Interacciones:

- La terapia con Solifenacina no debe combinarse con otros medicamentos anticolinérgicos. La medicación concomitante puede dar lugar a efectos terapéuticos no planeados o a la presencia de eventos adversos. En aquellos pacientes en tratamiento anticolinérgico para el control de los síntomas asociados a la hiperactividad vesical en los que se pretende hacer el cambio hacia Solifenacina, se debe dejar una semana libre de medicación, con el fin de prevenir las interferencias con el resultado clínico de Solifenacina.
- La administración concomitante de Solifenacina con agonistas colinérgicos, puede reducir la eficacia clínica y el control de síntomas de hiperactividad vesical, esperados con Solifenacina.
- Solifenacina puede reducir la eficacia clínica de los medicamentos promotores del peristaltismo intestinal (proquinéticos), como Metoclopramida, Cisaprida o Mosaprida.
- La administración concomitante de medicamentos que inhiben el CYP3A4 (Ketoconazol, Itraconazol, Retinavir o Nelfinavir) alteran la farmacocinética de Solifenacina e incrementan sus tiempos de área bajo la curva. Dosis de 200 mg de Ketoconazol, pueden duplicar el área bajo la curva de Solifenacina y dosis de 300 mg de aquel principio activo, pueden triplicar el área bajo la curva de Solifenacina. Por lo tanto, en pacientes que se hallen en tratamiento con un medicamento que inhibe el CYP3A4, no se debe recomendar una dosis de Solifenacina mayor a 5 mg/día. De la misma

manera, el tratamiento combinado de Solifenacina con un medicamento inhibidor del CYP3A4 está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática o renal.

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

Vía de Administración: Oral.

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

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

Composición: Cada tableta de la presentación contiene:

Succinato de Solifenacina 5 mg
Succinato de Solifenacina 10 mg

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Tratamiento sintomático de la incontinencia de urgencia y/o aumento de la frecuencia urinaria y la urgencia que puede producirse en pacientes con síndrome de vejiga hiperactiva.

Contraindicaciones: Solifenacina está contraindicada en pacientes con retención urinaria, trastornos gastrointestinales graves (incluyendo megacolon tóxico), miastenia gravis o glaucoma de ángulo estrecho y en pacientes que presentan riesgo de estas patologías.

- **Pacientes hipersensibles al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos**
- **Pacientes sometidos a hemodiálisis.**
- **Pacientes con insuficiencia hepática grave.**

- Pacientes con insuficiencia renal grave o insuficiencia hepática moderada en tratamiento simultáneo con un inhibidor potente de CYP3A4, por ejemplo, ketoconazol

Advertencias y precauciones especiales de empleo:

Antes de iniciar el tratamiento con Solifenacina deben ser valoradas otras causas de micción frecuente (insuficiencia cardíaca o enfermedad renal). Si se presenta una infección del tracto urinario, se debe iniciar el tratamiento antibacteriano apropiado.

Solifenacina debe usarse con precaución en pacientes con:

- Obstrucción clínicamente significativa de la salida vesical con riesgo de retención urinaria.
- Trastornos obstructivos gastrointestinales.
- Riesgo de motilidad gastrointestinal disminuida.
- Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina ≤ 30 ml/min; y las dosis no deben exceder de 5 mg en estos pacientes.
- Insuficiencia hepática moderada (puntuación de Child-Pugh de 7 a 9; y las dosis no deben exceder de 5 mg en estos pacientes.
- Uso concomitante de un inhibidor potente de la CYP3A4, por ejemplo ketoconazol.
- Hernia de hiato/reflujo gastro-esofágico y/o que estén en tratamiento con fármacos (como bifosfonatos) que puedan causar o empeorar la esofagitis.
- Neuropatía autonómica.

Se han observado casos de prolongación del intervalo QT y de Torsades de Pointes en pacientes con factores de riesgo, tales como síndrome de QT largo preexistente e hipotasemia.

Todavía no se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes con hiperactividad del detrusor por causa neurógena.

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Se ha notificado angioedema con obstrucción de vías respiratorias en algunos pacientes tratados con succinato de solifenacina. Si aparece angioedema, se debe

interrumpir el tratamiento con succinato de solifenacina y se debe instaurar la terapia adecuada y/o las medidas adecuadas.

Se ha notificado reacción anafiláctica en algunos pacientes tratados con succinato de solifenacina. En pacientes que desarrollan reacciones anafilácticas, se debe interrumpir el tratamiento con succinato de solifenacina y se debe instaurar la terapia adecuada y/o las medidas adecuadas.

El máximo efecto de Solifenacina puede alcanzarse a partir de las 4 semanas de tratamiento.

Reacciones adversas: Resumen del perfil de seguridad:

Debido al efecto farmacológico de solifenacina, Solifenacina puede provocar efectos adversos anticolinérgicos (en general) de intensidad leve o moderada. La frecuencia de los efectos adversos anticolinérgicos está relacionada con la dosis.

La reacción adversa comunicada con mayor frecuencia con Solifenacina fue sequedad de boca. Se produjo en un 11% de los pacientes tratados con 5 mg una vez al día, en un 22% de los pacientes tratados con 10 mg una vez al día y en un 4% de los pacientes tratados con placebo. La intensidad de sequedad de boca fue generalmente leve y sólo ocasionalmente dio lugar a la interrupción del tratamiento. En general, el cumplimiento terapéutico fue muy elevado (aproximadamente el 99%) y aproximadamente un 90% de los pacientes tratados con Solifenacina completaron todo el periodo de estudio de 12 semanas de tratamiento.

Interacciones farmacológicas:

La medicación concomitante con otros medicamentos con propiedades anticolinérgicas puede dar lugar a efectos terapéuticos y efectos adversos más pronunciados. Debe dejarse un intervalo de aproximadamente una semana después de interrumpir el tratamiento con Solifenacina antes de comenzar con otro tratamiento anticolinérgico. El efecto terapéutico de solifenacina puede verse reducido por la administración concomitante de agonistas de los receptores colinérgicos.

La solifenacina puede reducir el efecto de los medicamentos que estimulan la motilidad del tubo digestivo, como metoclopramida y cisaprida.

Interacciones farmacocinéticas:

Estudios in vitro han demostrado que a concentraciones terapéuticas, solifenacina no inhibe las enzimas CYP1A1/2, 2C9, 2C19, 2D6 o 3A4 derivadas de microsomas hepáticos humanos. Por tanto, es improbable que solifenacina altere el aclaramiento de los medicamentos metabolizados por dichas enzimas CYP.

Efecto de otros medicamentos sobre la farmacocinética de solifenacina:

Solifenacina es metabolizada por el CYP3A4. La administración simultánea de ketoconazol (200 mg/día), un potente inhibidor del CYP3A4, duplicó el AUC de solifenacina mientras que la administración de ketoconazol a dosis de 400 mg/día triplicó el AUC de solifenacina. Por tanto, la dosis máxima de Solifenacina deberá limitarse a 5 mg, cuando se administre simultáneamente con ketoconazol o con dosis terapéuticas de otros potentes inhibidores del CYP3A4 (como ritonavir, nelfinavir, itraconazol).

El tratamiento simultáneo de solifenacina y un inhibidor potente de CYP3A4 está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave o insuficiencia hepática moderada.

No se han estudiado los efectos de la inducción enzimática sobre la farmacocinética de la solifenacina y sus metabolitos ni el efecto de los sustratos con elevada afinidad por el CYP3A4 sobre la exposición de solifenacina. Dado que la solifenacina es metabolizada por el CYP3A4, son posibles las interacciones farmacocinéticas con otros sustratos con elevada afinidad por el CYP3A4 (Ej: verapamilo, diltiazem) e inductores del CYP3A4 (Ej: rifampicina, fenitoina, carbamazepina).

Efecto de solifenacina sobre la farmacocinética de otros medicamentos:

Anticonceptivos orales:

La administración de Solifenacina no mostró interacción farmacocinética de solifenacina con los anticonceptivos orales de combinación (etinilestradiol/levonorgestrel).

Warfarina:

La administración de Solifenacina no alteró la farmacocinética de R-warfarina ni de S-warfarina ni su efecto sobre el tiempo de protrombina.

Digoxina:

La administración de Solifenacina no mostró efectos sobre la farmacocinética de digoxina

Dosificación y Grupo Etario:

Posología:

Adultos, incluidos ancianos: La dosis recomendada es de 5 mg de succinato de solifenacina una vez al día. En caso necesario, se puede aumentar la dosis a 10 mg de succinato de solifenacina una vez al día.

Población pediátrica: No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Solifenacina en niños. Por tanto, Solifenacina no se debe utilizar en niños.

Pacientes con insuficiencia renal:

No es necesario el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (aclaramiento de creatinina > 30 ml/min). Los pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina ≤ 30 ml/min) deben tratarse con precaución y no deben recibir más de 5 mg una vez al día.

Pacientes con insuficiencia hepática:

No es necesario el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. Los pacientes con insuficiencia hepática moderada (Puntuación de Child-Pugh de 7 a 9) deben ser tratados con precaución y no deben recibir más de 5 mg una vez al día.

Pacientes en tratamiento con inhibidores potentes del citocromo P450 3A4:

La dosis máxima de Solifenacina deberá limitarse a 5 mg cuando se administre simultáneamente con ketoconazol o con dosis terapéuticas de otros potentes inhibidores del CYP3A4 por ejemplo ritonavir, nelfinavir, itraconazol.

Forma de administración: Solifenacina se debe tomar por vía oral y debe tragarse entero con líquidos. Puede tomarse con o sin alimentos.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

3.1.2.2. PIRFENIDONA

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

Fabricante : Cipla Ltd

Composición: Cada tableta contiene 200 mg de pirfenidona

Forma farmacéutica: Tabletas

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

Contraindicaciones:

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

Precauciones y Advertencias:

Función hepática:

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

Recomendaciones en caso de elevaciones de AST/ALT:

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

Si el paciente presenta una elevación de la aminotrasferasa a <5 x ULN acompañado de síntomas o hiperbilirrubinemia, la Pirfenidona debe ser discontinuada y el paciente no debe ser expuesto nuevamente.

Si el paciente presenta una elevación de la aminotrasferasa a >5 x ULN, la Pirfenidona debe ser discontinuada y el paciente no debe ser expuesto nuevamente.

Falla hepática:

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

Reacción fotosensible y brote:

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

Angioedema:

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

Mareos:

Se han reportado mareos en pacientes que usan Pirfenidona. Por lo tanto, los pacientes deben saber cómo reaccionan a este producto medicinal antes de que retomen las

actividades que requieren de alerta mental o coordinación. En estudios clínicos, la mayoría de los pacientes que experimentaron mareos solo presentaron un evento y la mayoría se resolvieron con una duración media de 22 días. Si el mareo no mejora o si su severidad empeora, se aconseja ajustar la dosis e incluso suspender el tratamiento con Pirfenidona.

Fatiga:

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

Pérdida de peso:

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

Excipientes:

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

Reacciones adversas:

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

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

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

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

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

¹Identificados por medio de estudios de post mercadeo

Interacciones:

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

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

Fluvoxamina e inhibidores de CYP1A2:

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

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

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

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

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

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

Fumar cigarrillos e inductores de CYP1A2:

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

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

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

Dosificación y Grupo Etario:

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

Recomendaciones para Ajuste de la Dosis:

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

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

Ajuste de dosis y otras consideraciones para el uso seguro:

Eventos gastrointestinales: En pacientes que experimentan intolerancia a la terapia debido a efectos gastrointestinales colaterales, se recomienda administrar la Pirfenidona después de las comidas para evitar efectos colaterales. Si los síntomas persisten, la Pirfenidona puede reducirse a 1 o 2 tabletas dos a tres veces al día después de las

comidas con una reescalación de la dosis diaria recomendada tolerada. Si los síntomas continúan, los pacientes deben recibir instrucciones de interrumpir el tratamiento durante una o dos semanas para que los problemas se puedan resolver.

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

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

Recomendaciones en caso de una elevación de ALT/AST:

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

Poblaciones especiales:

Falla hepática:

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con falla hepática ligera o moderada (ej: Child-Pugh Clase A y B). Sin embargo, los niveles plasmáticos de Pirfenidona pueden incrementarse en algunas personas con falla hepática ligera o moderada y se debe tener precaución con el tratamiento con Pirfenidona en este grupo poblacional. Los pacientes deben ser monitoreados de cerca en busca de signos de toxicidad especialmente si están

tomando concomitantemente un inhibidor CYP1A2 conocido. La Pirfenidona no ha sido estudiada en pacientes con falla hepática severa o en enfermedades hepáticas en fase terminal, y no debe ser usada en pacientes con estas condiciones. Se recomienda monitorear el funcionamiento hepático durante el tratamiento y puede haber necesidad de ajuste de dosis en caso de elevaciones y Recomendaciones para el Ajuste de dosis.

Falla renal:

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

Población pediátrica:

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

Ancianos:

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

Vía de Administración: oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión abril de 2015

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe justificar con información clínica la necesidad de la nueva concentración y forma farmacéutica para el producto de la referencia, por cuanto la información presentada soporta únicamente la concentración de 267 mg.

3.1.3. PRODUCTOS BIOLÓGICOS

A) EVALUACIONES FARMACOLÓGICAS

3.1.3.1. HERTRAZ™

Expediente : 20089978
 Radicado : 2015024360
 Fecha : 16/09/2015
 Interesado : Mylan Pharmaceuticals Private Limited
 Fabricante : Mylan Pharmaceuticals Private Limited by M/s. Biocon Limited

Composición:

Cada vial (unidosis) contiene 150 mg/7.2 mL de trastuzumab
 Cada vial (multidosis) contiene 150 mg/7.2 mL de trastuzumab
 Cada vial (multidosis) contiene 440 mg/20 mL de trastuzumab

Forma farmacéutica: Polvo concentrado para solución para infusión intravenosa

Presentaciones:

150 mg (Vial Uso único)
 150 mg/Vial (Vial uso múltiple)
 440 mg/Vial (Vial uso múltiple)

Indicaciones:

Cáncer de mama

Cáncer metastásico de mama:

Hertraz TM está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama metastásico positivo HER2 (CBM):

- En monoterapia para el tratamiento de aquellos pacientes que han recibido al menos dos regímenes de quimioterapia para su enfermedad metastásica. La quimioterapia previa debe haber incluido al menos una antraciclina y un taxano a menos que los pacientes no sean candidatos para estos tratamientos. Pacientes con receptores hormonales positivos también deben haber fracasado con terapia hormonal, a menos que los pacientes no sean candidatos para estos tratamientos.
- En combinación con paclitaxel para el tratamiento de aquellos pacientes que no han recibido quimioterapia para su enfermedad metastásica y para quienes una antraciclina no es adecuada.
- En combinación con docetaxel para el tratamiento de aquellos pacientes que no han recibido quimioterapia para su enfermedad metastásica.
- En combinación con un inhibidor de aromatasa para el tratamiento de pacientes postmenopáusicas con hormona-receptor CSM positivo, no tratados previamente con trastuzumab.

Cáncer de mama precoz:

Hertraz TM está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama precoz HER2 positivo. (CMP).

- Después de la cirugía, la quimioterapia (neoadyuvante o adyuvante) y radioterapia (si procede).
- Después de la quimioterapia adyuvante con doxorubicina y ciclofosfamida, en combinación con paclitaxel o docetaxel.
- En combinación con quimioterapia adyuvante que consiste en docetaxel y carboplatino.
- En combinación con la quimioterapia neoadyuvante seguida de terapia adyuvante Hertraz™, para localmente avanzados (incluyendo inflamatoria) enfermedades o tumores > 2 cm de diámetro.

Hertraz™ sólo debe utilizarse en pacientes con cáncer metastásico o de mama precoz, cuyos tumores tienen o sobreexpresión HER2 o amplificación del gen HER2 determinados mediante un método exacto y validado.

Cáncer gástrico metastásico:

Hertraz™ en combinación con capecitabina o 5-fluorouracilo y cisplatino está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con adenocarcinoma metastásico HER2 positivo de la unión gastroesofágica del estómago o que no han recibido tratamiento anti-cáncer previo para su enfermedad metastásica.

Hertraz™ sólo debe utilizarse en pacientes con cáncer gástrico metastásico (CGM), cuyos tumores tienen sobreexpresión de HER2 como se define por IHC2+ y un resultado SISH o FISH confirmatorio, o por un resultado 3+ IHC. Métodos de ensayo precisos y validados deben ser utilizados.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al trastuzumab, proteínas murinas o a alguno de los excipientes enumerados a continuación:
 - L-histidina
 - L-histidina Clorhidrato
 - Trehalosa dihidrato
 - Polisorbato 20
- Disnea Severa en reposo, debida a complicaciones de su enfermedad maligna avanzada o que requieran terapia de oxígeno suplementario

Precauciones y Advertencias:

La determinación de HER2 debe llevarse a cabo en un laboratorio especializado que pueda asegurar una adecuada validación de los procedimientos de prueba.

De acuerdo con la literatura publicada, no hay datos clínicos disponibles actualmente en el re-tratamiento de los pacientes con exposición previa al trastuzumab en el tratamiento adyuvante.

Los datos a continuación son presentados desde la literatura publicada.

Disfunción cardíaca

Consideraciones generales

Los pacientes tratados con trastuzumab tienen un mayor riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) (Asociación del Corazón de Nueva York [NYHA] clase II-IV) o disfunción cardíaca asintomática. Estos eventos se han observado en los pacientes que reciben quimioterapia que contiene terapia con trastuzumab solo o en combinación con paclitaxel o docetaxel, en particular después de antraciclina (doxorubicina o epirrubicina). Estos pueden ser de moderados a grave y se han asociado con la muerte. Además, se debe tener precaución en el tratamiento de los pacientes con un mayor riesgo cardíaco, por ejemplo, hipertensión, enfermedad coronaria documentada, ICC, FEVI <55%, edad avanzada.

Todos los candidatos para el tratamiento con trastuzumab, pero especialmente aquellos tratados previamente con antraciclina y exposición a ciclofosfamida (AC), deben someterse a una evaluación cardíaca basal incluyendo la historia clínica y el examen físico, electrocardiograma (ECG), ecocardiograma y / o MUGA escáner (ventrioculografía isotópica) o resonancia magnética de formación de imágenes. El monitoreo puede ayudar a identificar a los pacientes que desarrollen disfunción cardíaca. Evaluaciones cardíacas, como la realizada al inicio del estudio, se deben repetir cada 3 meses durante el tratamiento y cada 6 meses después de la interrupción del tratamiento hasta los 24 meses a partir de la última administración de trastuzumab. Una cuidadosa evaluación riesgo-beneficio debe ser realizada antes de decidir el tratamiento con trastuzumab.

Debido a que la vida media de trastuzumab es de aproximadamente 28 a 38 días, trastuzumab puede persistir en la circulación hasta 27 semanas después de interrumpir el tratamiento con trastuzumab. Los pacientes que reciben antraciclinas después de dejar el trastuzumab, pueden estar posiblemente en mayor riesgo de disfunción cardíaca. Si es posible, los médicos deben evitar la terapia basada en antraciclinas hasta 27 semanas después de dejar trastuzumab. Si se utilizan las antraciclinas, la función cardíaca del paciente debe ser monitoreado cuidadosamente.

La evaluación cardiológica formal debe ser considerada en pacientes en los que existen problemas cardiovasculares después del examen basal de tamizaje. En todos los pacientes, la función cardíaca debe monitorizarse durante el tratamiento (por ejemplo, cada 12 semanas). El monitoreo puede ayudar a identificar a los pacientes que desarrollen disfunción cardíaca. Los pacientes que desarrollen disfunción cardíaca asintomática se pueden beneficiar de un control más frecuente (por ejemplo, cada 6-8 semanas). Si los pacientes tienen una disminución continuada de la función ventricular izquierda, pero permanecen asintomáticos, el médico debe considerar la interrupción del tratamiento si no hay beneficio clínico de la terapia con trastuzumab. La seguridad de la continuación o reanudación de trastuzumab en pacientes que sufren de disfunción cardíaca, no se ha estudiado de forma prospectiva. Si FEVI cae ≥ 10 puntos de la fracción de eyección (FE) desde la línea de base y por debajo del 50%, el tratamiento debe ser suspendido y repetir la evaluación de la FEVI después de aproximadamente 3 semanas. Si la FEVI no ha mejorado o ha disminuido más, o se ha desarrollado ICC sintomática, la interrupción de trastuzumab se debe considerar seriamente, a menos que se considere

que los beneficios para el paciente en concreto, superen a los riesgos. Todos estos pacientes deben ser referidos para evaluación por un cardiólogo y su respectivo seguimiento.

Si desarrolla insuficiencia cardíaca sintomática durante el tratamiento con trastuzumab, que deba ser tratada con medicamentos estándar para la ICC. La mayoría de los pacientes que desarrollaron ICC o disfunción cardíaca asintomática en los ensayos pivotaes, mejoraron con el tratamiento estándar de ICC que consiste en un inhibidor de la enzima (ACE) convertidora de angiotensina o bloqueador del receptor de angiotensina (ARB) y un bloqueador beta. La mayoría de los pacientes con síntomas cardíacos y evidencia de un beneficio clínico del tratamiento con trastuzumab, continúan en terapia sin reacciones clínicas cardíacas adicionales.

Cáncer de mama metastásico

El trastuzumab y las antraciclinas no se deben administrar simultáneamente en combinación en el ajuste de CSM. Los pacientes con CSM que han recibido previamente antraciclinas, también están en riesgo de disfunción cardíaca con el tratamiento con trastuzumab, aunque el riesgo es menor que con el uso concurrente de trastuzumab y antraciclinas.

Cáncer de mama precoz

Para los pacientes con CMP, evaluaciones cardíacas, como la realizada al inicio del estudio, se deben repetir cada 3 meses durante el tratamiento y cada 6 meses después de la interrupción del tratamiento hasta los 24 meses a partir de la última administración de trastuzumab. En los pacientes que reciben antraciclinas, se recomienda la quimioterapia adicional de supervisión, y se producen anualmente un máximo de 5 años a partir de la última administración de trastuzumab, o más si se observa una disminución continua de la FEVI.

Los pacientes con antecedentes de infarto de miocardio (IM), angina de pecho que requieren tratamiento médico, antecedentes o ICC existente (NYHA II-IV), FEVI <55%, otra cardiomiopatía, arritmia cardíaca que requiera tratamiento médico, enfermedad valvular cardíaca clínicamente significativa, hipertensión leve controlada (hipertensión controlada por tratamiento médico estándar), y derrame pericárdico efectivo hemodinámico, se excluyeron de estudios pivotaes de CMP adyuvantes y neoadyuvante con trastuzumab y por lo tanto, el tratamiento no puede ser recomendado en dichos pacientes.

Tratamiento adyuvante

El trastuzumab y antraciclinas no se debe administrar simultáneamente en combinación en el entorno del tratamiento adyuvante.

En pacientes con CMP se observó un aumento en la incidencia de eventos cardíacos sintomáticos y asintomáticos cuando trastuzumab se administró después de la

quimioterapia con antraciclina en comparación con la administración con un régimen “sin antraciclina” con docetaxel y carboplatino y fue más marcado cuando trastuzumab se administró simultáneamente con taxanos que cuando se administró secuencialmente a taxanos. Independientemente del régimen utilizado, más eventos cardíacos sintomáticos ocurrieron dentro de los primeros 18 meses. En uno de los 3 ensayos pivotaes realizados en el cual una mediana de seguimiento de 5,5 años era disponible (BCIRG006) un aumento continuo de la tasa acumulada de eventos cardíacos o FEVI sintomáticas se observó en los pacientes que se les administró trastuzumab simultáneamente con un taxano seguido de terapia con antraciclinas hasta 2,37% en comparación con aproximadamente el 1% en los dos brazos comparadores (antraciclina y ciclofosfamida seguido de taxano y taxano, carboplatino y trastuzumab).

Factores de riesgo para un evento cardíaco identificado en cuatro grandes estudios adyuvantes, incluyen la edad avanzada (> 50 años), la FEVI baja (<55%) al inicio del estudio, antes o después del inicio del tratamiento con paclitaxel, disminución de la FEVI de 10-15 puntos, y el uso previo o simultáneo de medicamentos antihipertensivos. En los pacientes que recibieron trastuzumab después de la finalización de la quimioterapia adyuvante, el riesgo de disfunción cardíaca se asoció con una mayor dosis acumulativa de antraciclina administrada antes de la iniciación de trastuzumab y un índice de masa corporal (IMC) > 25 kg/m².

Tratamiento Neoadyuvante-Adyuvante

En los pacientes con CMP elegibles para tratamiento neoadyuvante-adyuvante, trastuzumab debe utilizarse simultáneamente con antraciclinas sólo en pacientes sin quimioterapia previa y sólo con regímenes con antraciclinas en dosis bajas, es decir, las dosis máximas acumulativas: de doxorubicina 180 mg/m² o epirubicina 360 mg/m².

Si los pacientes han sido tratados simultáneamente con un ciclo completo de antraciclinas de baja dosis y trastuzumab en el tratamiento neoadyuvante, quimioterapia citotóxica adicional no debe ser administrada después de la cirugía. En otras situaciones, la decisión sobre la necesidad de quimioterapia citotóxica adicional, se determina en base a los factores individuales.

La experiencia de la administración simultánea de trastuzumab con regímenes de dosis bajas de antraciclina, actualmente está limitada a dos ensayos. El trastuzumab se administró simultáneamente con la quimioterapia neoadyuvante que contenía tres a cuatro ciclos de una antraciclina (doxorubicina dosis acumulativa de 180 mg/m²) o epirubicina dosis de 300 mg/m²). La incidencia de la disfunción cardíaca sintomática fue baja en los grupos de trastuzumab (hasta 1,7%).

La experiencia clínica es limitada en pacientes mayores de 65 años de edad.

Reacciones a la infusión, reacciones de tipo alérgico e hipersensibilidad

Reacciones adversas graves a la infusión de trastuzumab que se han reportado con poca frecuencia incluyen: disnea, hipotensión, sibilancias, hipertensión, broncoespasmo, taquiarritmia supraventricular, saturación de oxígeno reducida, anafilaxis, disnea, urticaria

y angioedema. La premedicación se puede utilizar para reducir el riesgo de ocurrencia de estos eventos. La mayoría de estos eventos se producen durante o dentro de 2,5 horas a partir del inicio de la primera infusión. Si se produce una reacción a la infusión la perfusión, ésta debe interrumpirse debe disminuirse la velocidad de infusión y el paciente debe ser monitorizado hasta la resolución de todos los síntomas observados. Estos síntomas pueden ser tratados con un analgésico/antipirético como la meperidina o paracetamol, o un antihistamínico como la difenhidramina. La mayoría de los pacientes experimentaron resolución de los síntomas y posteriormente recibieron otras infusiones de trastuzumab.

Las reacciones graves han sido tratadas con éxito con la terapia de apoyo, tales como oxígeno, beta-agonistas y corticosteroides. En casos raros, estas reacciones se asocian con un curso clínico que culmina en un desenlace fatal. Los pacientes que presenten disnea en reposo debida a complicaciones de su enfermedad maligna avanzada y comorbilidades pueden tener un mayor riesgo de una reacción fatal a la perfusión. Por lo tanto, estos pacientes no deben ser tratados con trastuzumab.

También se han reportado mejoría inicial seguida de deterioro clínico y reacciones tardías con un rápido deterioro clínico. Los fallecimientos ocurrieron en cuestión de horas y hasta una semana después de la infusión. En muy raras ocasiones, los pacientes han experimentado la aparición de los síntomas de infusión y síntomas pulmonares más de seis horas después del inicio de la perfusión de trastuzumab. Los pacientes deben ser advertidos de la posibilidad de aparición tardía y deben ser instruidos para ponerse en contacto con su médico si aparecen estos síntomas.

Eventos pulmonares

Eventos pulmonares graves han sido reportados con el uso de trastuzumab en la post-comercialización. Estos eventos de vez en cuando han sido mortales. Además, se han reportado casos de enfermedad pulmonar intersticial incluyendo infiltrados pulmonares, síndrome de dificultad respiratoria aguda, neumonía, neumonitis, derrame pleural, distrés respiratorio, edema pulmonar agudo e insuficiencia respiratoria. Los factores de riesgo asociados con la enfermedad pulmonar intersticial, incluyen la terapia previa o concomitante con otras terapias anti-neoplásicas conocidos por estar asociados con ella, tales como taxanos, gemcitabina, vinorelbina y radioterapia. Estos eventos pueden ocurrir como parte de una reacción relacionada con la perfusión o con un retraso en la aparición. Los pacientes que presenten disnea en reposo debida a complicaciones de su enfermedad maligna avanzada y comorbilidades pueden tener un riesgo mayor de eventos pulmonares. Por lo tanto, estos pacientes no deben ser tratados con trastuzumab. Se debe tener precaución para neumonitis, especialmente en pacientes tratados concomitantemente con taxanos

Reacciones adversas:

Los datos a continuación son presentados desde la literatura publicada.

Entre las reacciones adversas más graves y/o comunes reportadas con el uso de trastuzumab a la fecha, son la disfunción cardíaca, las reacciones relacionadas con la infusión, hematotoxicidad (en particular, neutropenia), infecciones y reacciones adversas pulmonares.

En esta sección, se han utilizado las siguientes categorías de frecuencia:

- Muy frecuente ($\geq 1 / 10$),
- Común ($\geq 1 / 100$ a $< 1/10$),
- Poco Común ($\geq 1 / 1.000$ a $< 1/100$),
- Rara ($\geq 1 / 10.000$ a $< 1 / 1.000$),
- Muy rara ($< 1 / 10.000$),
- No conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Se presenta en la siguiente tabla, las reacciones adversas que se han reportado en asociación con el uso de trastuzumab intravenoso solo o en combinación con quimioterapia en los ensayos clínicos pivotaes y en la post-comercialización. Todos los términos incluidos se basan en el porcentaje más alto observado en los ensayos clínicos pivotaes.

Tabla. Reacciones adversas notificadas con monoterapia trastuzumab intravenosa o en combinación con quimioterapia en ensayos clínicos pivotaes (N = 8.386) y en Post-comercialización.

Clase de sistema órgano	Reacción adversa	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	*Neumonía	Común
	Sepsis neutropénica	Común
	Cistitis	Común
	Herpes zoster	Común
	Infección	Común
	Influenza	Común
	Nasofaringitis	Común
	Sinusitis	Común
	Infección de la piel	Común
	Rinitis	Común
	Infección del tracto respiratorio superior	Común
	Infección del tracto urinario	Común
	Erisipela	Común
	Celulitis	Común

	Septicemia	Poco Común
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. Quistes y pólipos)	Progresión Tumor maligno	No conocido
	Progresión neoplasia	No conocida
La sangre y del sistema linfático	Neutropenia febril	Muy Común
	Anemia	Muy Común
	Neutropenia	Muy Común
	Blanca disminución del recuento de glóbulos / leucopenia	Muy Común
	Trombocitopenia	Común
	Hipoprotrombinemia	No conocida
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad	Común
	+ Reacción anafiláctica	No conocida
	+ El shock anafiláctico	No conocido
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Pérdida de peso / Pérdida de peso	Común
	Anorexia	Común
	Hiperpotasemia	No conocida
Trastornos psiquiátricos	Ansiedad	Común
	Depresión	Común
	Insomnio	Común
	Pensamientos anormales	Común
Trastornos del sistema nervioso	1 Temblor	Muy Común
	Mareo	Muy Común
	Dolor de cabeza	Muy Común
	Neuropatía periférica	Común
	Parestesia	Común
	Hipertonía	Común
	Somnolencia	Común
	Disgeusia	Común
	Ataxia	Común
	Paresia	Rara

	Edema cerebral	No conocida
Trastornos oculares	conjuntivitis	Muy Común
	Aumento del lagrimeo	Muy Común
	Ojo seco	Común
	Papiledema	No conocida
	Hemorragia retinal	No conocida
Trastornos del oído y del laberinto	Sordera	Poco común
Trastornos cardíacos	¹ Disminuye la presión arterial	Muy Común
	¹ Aumento de la presión arterial	Muy Común
	¹ Latidos del corazón irregulares	Muy Común
	¹ Palpitación	Muy Común
	¹ Aleteo cardíaco	Muy Común
	Fracción de eyección disminuida *	Muy Común
	*Insuficiencia cardíaca (congestiva)	Común
	+ ¹ Taquiarritmia supraventricular	Común
	Miocardiopatía	Común
	Derrame pericárdico	Poco común
	Shock cardiogénico	No conocido
	Pericarditis	No conocido
	Bradicardia	No conocida
Ritmo de galope presente	No conocida	
Desorden vascular	Sofocos	Muy común
	+ ¹ Hipotensión	Común
	Vasodilatación	Común
Desordenes respiratorios, torácicos y mediastinales	Sibilancias	Muy Común
	+ ¹ Disnea	Muy Común
	Tos	Muy Común
	Epistaxis	Muy Común

	Rinorrea	Muy Común
	Asma	Común
	Trastorno pulmonar	Común
	Faringitis	Común
	*Un Derrame pleural	Poco común
	Neumonitis	Raro
	*Fibrosis pulmonar	No conocida
	*Dificultad respiratoria	No conocida
	*Insuficiencia respiratoria	No conocida
	*Infiltración pulmonar	No conocida
	*Edema agudo de pulmón	No conocida
	*Síndrome de dificultad respiratoria aguda	No conocida
	*Broncoespasmo	No conocida
	*Hipoxia	No conocida
	*Disminución de la saturación de oxígeno	No conocida
	Edema laríngeo	No conocida
	Ortopnea	No conocida
	Edema pulmonar	No conocida
Desordenes gastrointestinales	Diarrea	Muy Común
	Vómitos	Muy Común
	Náusea	Muy Común
	Hinchazón de labios	Muy Común
	Dolor abdominal	Muy Común
	Dispepsia	Muy Común
	Estreñimiento	Muy Común
	Pancreatitis	Común
	Hemorroides	Común
	Sequedad en la boca	Común
Transtornos Hepatobiliares	Lesión hepatocelular	Común
	Hepatitis	Común
	Sensibilidad hepática	Común

	Ictericia	Raro
	Insuficiencia hepática	No conocida
Piel y tejido subcutáneo	Eritema	Muy Común
	Erupción	Muy Común
	Hinchazón de la cara	Muy Común
	Alopecia	Muy Común
	Acné	Común
	Piel seca	Común
	Equimosis	Común
	Hiperhidrosis	Común
	Rash Maculopapular	Común
	Alteraciones de las uñas	Común
	Prurito	Común
	Onicocclasis	Común
	Dermatitis	Común
	Urticaria Un	Poco común
Angioedema	No conocida	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia	Muy Común
	Tensión muscular	Muy Común
	Mialgia	Muy Común
	Artritis	Común
	Dolor de espalda	Común
	Dolor en los huesos	Común
	Espasmos musculares	Común
	Dolor de cuello	Común
	Dolor en las extremidades	Común
Trastornos renales y urinarios	Trastorno renal	Común
	Glomerulonefritis membranosa	No conocida
	Glomerulonefropatía	No conocida
	Insuficiencia renal	No conocida
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales	Oligohidramnios	No conocida

Del aparato reproductor y trastornos mamarios	Inflamación de mama / mastitis	Común
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia	Muy Común
	Dolor de pecho	Muy Común
	Escalofríos	Muy Común
	fatiga	Muy Común
	Síntomas similares a la gripe	Muy Común
	Reacción relacionada con la perfusión	Muy Común
	Dolor	Muy Común
	Pirexia	Muy Común
	Inflamación de la mucosa	Muy Común
	Edema periférico	Común
	Malestar	Común
Edema	Común	
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Contusión	Común

*Indica las reacciones adversas que se han reportado en asociación con un desenlace fatal.

¹Indica las reacciones adversas que se reportan en gran parte en asociación con reacciones relacionadas con la infusión. No están disponibles PORCENTAJES específicos para estos.

*Observado con la terapia combinada seguido de antraciclinas y combinado con taxanos

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Disfunción cardíaca

La insuficiencia cardíaca congestiva, NYHA II - IV es una reacción adversa frecuente asociada con el uso de trastuzumab y se ha asociado con un desenlace fatal. Los signos y síntomas de disfunción cardíaca tales como disnea, ortopnea, aumento de la tos, edema pulmonar, galope por S3 o fracción de eyección ventricular reducida, se han observado en pacientes tratados con trastuzumab.

En 3 ensayos clínicos pivótales de trastuzumab adyuvante se administra en combinación con quimioterapia, la incidencia de grado 3/4 disfunción cardíaca (específicamente sintomático Insuficiencia Cardíaca Congestiva) fue similar en los pacientes que se les administró quimioterapia sola (es decir, no recibieron trastuzumab) y en pacientes que se administraron secuencialmente trastuzumab a un taxano (0.3- 0.4%). La tasa fue más

alta en los pacientes que se les administró trastuzumab simultáneamente con un taxano (2,0%). En el entorno neoadyuvante, la experiencia de la administración simultánea de trastuzumab y régimen de dosis baja de antraciclina es limitada.

Cuando se administró trastuzumab después de la finalización de la quimioterapia adyuvante, se observó insuficiencia cardíaca clase NYHA III-IV en el 0,6% de los pacientes en el brazo de un año después de una mediana de seguimiento de 12 meses. Tras una mediana de seguimiento de 8 años, la incidencia de ICC grave (NYHA III y IV) después de 1 año de terapia con trastuzumab (análisis combinado de los dos brazos de tratamiento con trastuzumab) fue de 0,89%, y la tasa de disfunción ventricular izquierda leve sintomática y asintomática fue del 6,35%. La reversibilidad de la ICC grave (definida como una secuencia de al menos dos FEVI consecutivo valorada $\geq 50\%$ después del evento) fue evidente para el 70% de los pacientes tratados con trastuzumab. La reversibilidad de la disfunción ventricular izquierda sintomática y asintomática leve se demostró en 83,1% de los pacientes tratados con trastuzumab. Aproximadamente el 10% de los puntos finales cardíacos se produjo después de la finalización de trastuzumab.

En los ensayos pivotaes metastásicos de trastuzumab por vía intravenosa, la incidencia de la disfunción cardíaca varió entre 9% y 12% cuando se combinó con paclitaxel en comparación con el 1% - 4% para paclitaxel sólo. Para monoterapia, la tasa fue del 6% - 9%. La mayor tasa de disfunción cardíaca se observó en los pacientes que recibieron trastuzumab simultáneamente con antraciclina / ciclofosfamida (27%), significativamente mayor que para antraciclina / ciclofosfamida sola (7% - 10%). En un ensayo posterior con monitorización prospectiva de la función cardíaca, la incidencia de ICC sintomática fue del 2,2% en los pacientes que recibieron trastuzumab y docetaxel, en comparación con el 0% en los pacientes que recibieron docetaxel solo. La mayoría de los pacientes (79%) que desarrollaron disfunción cardíaca en estos ensayos experimentaron una mejoría después de recibir el tratamiento estándar para la ICC.

Reacciones a la perfusión, reacciones tipo alérgico e hipersensibilidad

Se estima que aproximadamente el 40% de los pacientes que son tratados con trastuzumab experimentará algún tipo de reacción relacionada con la perfusión. Sin embargo, la mayoría de las reacciones relacionadas con la infusión son de niveles moderados en intensidad (sistema de clasificación NCI-CTC) y tienden a ocurrir más temprano en el tratamiento, es decir, durante las infusiones uno, dos y tres y disminuir su frecuencia en las perfusiones posteriores. Las reacciones incluyen escalofríos, fiebre, disnea, hipotensión, sibilancias, broncoespasmo, taquicardia, saturación de oxígeno reducida, dificultad respiratoria, erupción cutánea, náuseas, vómitos y dolor de cabeza.

La velocidad de las reacciones relacionadas con la infusión de todos los grados varió entre los estudios en función de la indicación, la metodología de recopilación de datos, y si el trastuzumab se administró simultáneamente con quimioterapia o en monoterapia.

Reacciones anafilácticas graves que requieren intervención adicional inmediata pueden ocurrir por lo general durante la primera o segunda infusión de trastuzumab y se han asociado con un desenlace fatal. Las reacciones anafilactoides se han observado en casos aislados.

Hematotoxicidad

Se produjo neutropenia febril muy comúnmente. Comúnmente se producen reacciones adversas que incluyen anemia, leucopenia, trombocitopenia y neutropenia. La frecuencia de ocurrencia de hipoprotrombinemia no se conoce. El riesgo de neutropenia puede aumentar ligeramente cuando el trastuzumab se administra con docetaxel después de la terapia con antraciclinas.

Eventos pulmonares

Reacciones adversas pulmonares graves se producen en asociación con el uso de trastuzumab y se han asociado con un resultado fatal. Estos incluyen, pero no se limitan a, infiltrados pulmonares, síndrome de distrés respiratorio agudo, neumonía, neumonitis, derrame pleural, insuficiencia respiratoria, edema pulmonar agudo e insuficiencia respiratoria

Los detalles de las medidas de minimización de riesgos se presentan en la sección de

Advertencias y Precauciones.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

El reporte de sospechas de reacciones adversas después de la autorización del medicamento es importante. Permite el monitoreo continuo de la relación riesgo / beneficio del medicamento. Se les pide a los profesionales de la salud reportar cualquier sospecha de reacción adversa a través del respectivo sistema de presentación de informes nacionales

Interacciones:

No se han realizado estudios formales de interacción farmacológica. De acuerdo con la literatura publicada, no se han observado interacciones clínicamente significativas con la medicación concomitante utilizada en los ensayos clínicos sobre la base de los resultados de un análisis farmacocinético de población (HO407g, O551g, HO649g, y HO648g). Los datos a continuación son presentados desde la literatura publicada.

Efecto de Trastuzumab en la farmacocinética de otros agentes antineoplásicos

Los datos farmacocinéticos de los estudios BO15935 y M77004 en mujeres con positivo HER2 CSM sugieren que la exposición a paclitaxel y doxorubicina (y sus metabolitos principales hidroxy paclitaxel 6- α , POH, y doxorubicinol, DOL) no se altera en presencia de trastuzumab (8 mg / kg o / kg dosis de carga IV 4 mg seguidos por 6 mg / kg Q3W o 2

mg / kg Q1WIV, respectivamente). Sin embargo, trastuzumab puede elevar la exposición total del metabolito doxorubicina, (7-desoxi-13-dihidro doxorubicinona, D7D). La bioactividad de D7D y el impacto clínico de la elevación de este metabolito, no está claro.

Los datos del estudio JP16003, un estudio de un solo brazo de trastuzumab (4mg / kg IV dosis de carga 4 mg y 2 mg / kg IV semanal) y docetaxel (60 mg / m² IV) en las mujeres japonesas con positivo HER2 CSM, sugieren que la administración concomitante de trastuzumab no tiene ningún efecto sobre la farmacocinética de dosis única de docetaxel. Estudio JP19959 fue un subestudio de BO18255 (TOGA) lleva a cabo en pacientes hombres y mujeres japoneses con cáncer gástrico avanzado para estudiar la farmacocinética de capecitabina y cisplatino cuando se utiliza con o sin trastuzumab. Los resultados de este pequeño subestudio sugirieron que la exposición a los metabolitos bioactivos (por ejemplo, 5-FU) de capecitabina, no fue afectada por el uso concurrente de cisplatino o mediante el uso concurrente de cisplatino más trastuzumab. Sin embargo, la capecitabina en sí, mostró concentraciones más altas y una vida media más larga cuando se combina con trastuzumab. Los datos también sugirieron que la farmacocinética de cisplatino no fue afectada por el uso concurrente de capecitabina o mediante el uso concurrente de capecitabina más trastuzumab.

Efecto de los agentes antineoplásicos sobre la farmacocinética de trastuzumab

Por comparación de las concentraciones séricas simuladas de trastuzumab después de la monoterapia con trastuzumab (4 mg / kg de carga / 2 mg / kg Q1W IV) y las concentraciones séricas observadas en mujeres japonesas con HER2 CSM (JP16003 estudio) positivo, no hay evidencia de un efecto farmacocinético de la administración concurrente de docetaxel sobre la farmacocinética de trastuzumab.

La comparación de los resultados de dos estudios de PK Fase II (BO15935 y M77004) y un estudio de fase III (H0648g) en el que los pacientes fueron tratados de forma concomitante con trastuzumab y paclitaxel y dos estudios de fase II en el que trastuzumab se administró como monoterapia (W016229 y MO16982), en mujeres con HER2-positivo CSM indica que las concentraciones séricas mínimas trastuzumab individual y promedio varían dentro y entre los estudios, pero no hay un efecto claro de la administración concomitante de paclitaxel sobre la farmacocinética de trastuzumab.

La administración de anastrozol concomitante, no pareció influir en la farmacocinética de trastuzumab.

Dosificación y Grupo Etario:

Dosis y Grupo Etario
Cáncer de mama metastásico
Esquema de tres veces por semana

La dosis de inicio recomendada es de 8 mg / kg de peso corporal. La dosis recomendada de mantenimiento a intervalos de tres semanas es de 6 mg / kg de peso corporal, comenzando tres semanas después de la dosis de carga.

Esquema semanal

La dosis de inicio recomendada de trastuzumab es de 4 mg / kg de peso corporal. La dosis de mantenimiento semanal recomendada de trastuzumab es de 2 mg / kg de peso, comenzando una semana después de la dosis de carga.

Administración en combinación con paclitaxel o docetaxel

De acuerdo con la literatura publicada, en los ensayos pivotaes (H0648g, M77001), paclitaxel o docetaxel se administró el día siguiente a la primera dosis de trastuzumab e inmediatamente después de las dosis posteriores de trastuzumab si la dosis anterior de trastuzumab fue bien tolerada.

Administración en combinación con un inhibidor de la aromatasas

De acuerdo con la literatura publicada, en el ensayo pivotal (BO16216) trastuzumab y anastrozol se administraron desde el día 1. No hubo restricciones en el tiempo relativo de trastuzumab y anastrozol en la administración.

Cáncer de mama precoz

Esquema de tres veces por semana y semanal

Como un régimen de tres veces por semana la dosis de carga inicial recomendada de trastuzumab es de 8 mg / kg de peso corporal. La dosis de mantenimiento recomendada de trastuzumab a intervalos de tres veces semanales es de 6 mg / kg de peso corporal, comenzando tres semanas después de la dosis de carga.

Como (dosis de carga inicial de 4 mg / kg seguido de 2 mg / kg cada semana) régimen semanal de forma concomitante con paclitaxel después de la quimioterapia con doxorubicina y ciclofosfamida.

Cáncer gástrico metastásico

Esquema de tres veces por semana

La dosis de inicio recomendada es de 8 mg / kg de peso corporal. La dosis recomendada de mantenimiento a intervalos de tres semanales es de 6 mg / kg de peso corporal, comenzando tres semanas después de la dosis de carga.

Cáncer de mama y el Cáncer gástrico

Duración del tratamiento

Los pacientes con CSM o CGM deben ser tratados con trastuzumab hasta la progresión de la enfermedad. Los pacientes con CMT deben ser tratados con trastuzumab durante 1 año o hasta la recurrencia de la enfermedad, lo que ocurra primero; ampliar el tratamiento en CMP mas allá de un año no se recomienda.

Reducción de la dosis

De acuerdo con la literatura publicada, no se hicieron reducciones en la dosis de trastuzumab durante los ensayos clínicos. Los pacientes pueden continuar el tratamiento

durante los periodos reversibles de mielosupresión quimioterapia – Inducida pero deben ser cuidadosamente monitoreados por las complicaciones de la neutropenia durante este tiempo. Consulte la ficha técnica para paclitaxel, docetaxel o inhibidor de la aromataasa para obtener información sobre la reducción de la dosis o retrasos.

Si la fracción de Eyección Ventricular Izquierda (FEVI) cae ≥ 10 puntos la Fracción de Eyección (FE) desde la línea base y por debajo del 50%, el tratamiento debe ser suspendido y repetir la evaluación de la FEVI después de aproximadamente 3 semanas. Si la FEVI no ha mejorado o ha disminuido más o ha desarrollado insuficiencia cardiaca congestiva sintomática (ICC), la interrupción de trastuzumab se debe considerar seriamente, a menos que se considere que los beneficios para el paciente en concreto superen a los riesgos. Todos estos pacientes deben ser referidos para evaluación por un cardiólogo y para seguimiento.

Dosis perdidas

Si el paciente olvida tomar una dosis de trastuzumab por una semana o menos, entonces la dosis de mantenimiento habitual (régimen semanal: 2 mg / kg; régimen de tres por semana: 6 mg / kg) debe administrarse lo antes posible. No espere hasta el siguiente ciclo. Dosis de mantenimiento posteriores (régimen semanal: 2 mg / kg; régimen de tres por semana: 6 mg / kg, respectivamente), deben entonces ser dadas de acuerdo con el calendario anterior.

Si el paciente pierde una dosis de trastuzumab por más de una semana, una dosis de recarga de trastuzumab debe administrarse aproximadamente más de 90 minutos (régimen semanal: 4 mg / kg; régimen 3 veces a la semana: 8 mg / kg). Dosis posteriores de mantenimiento trastuzumab (régimen semanal: 2 mg / kg; cada tres semanas régimen de 6 mg / kg, respectivamente) debe volverse a administrar (régimen semanal: todas las semanas; régimen de tres semanales cada 3 semanas) a partir de ese punto.

Poblaciones especiales

Estudios farmacocinéticos dedicados en personas mayores y personas con insuficiencia renal o hepática no se han llevado a cabo. En un análisis de farmacocinética poblacional, la edad y la insuficiencia renal no mostraron a afectar a la biodisponibilidad de trastuzumab.

Población pediátrica

No hay un uso relevante de trastuzumab en la población pediátrica

Vía de Administración: 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. 2015008510 generado por concepto emitido mediante Acta No. 12 de 2015, numeral 3.1.3.15., en el sentido de allegar la caracterización molecular, fisicoquímica y biológica completa (incluyendo prueba de identidad biológica, evaluación de la pureza, sistema de producción, validación de las metodologías utilizadas en el desarrollo del producto) para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración
- Inserto versión agosto de 2014

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar el producto de la referencia teniendo en cuenta que se mantiene incertidumbre sobre el real balance riesgo beneficio del producto, debido a que principalmente los datos de inmunogenicidad son insuficientes, la falta de justificación clara sobre la elevada variabilidad de los parámetros farmacocinéticos de los pacientes frente al comparador y no se dispone de información de poscomercialización consolidada.

3.1.3.2. CHORIOMON®

Expediente : 20089395
 Radicado : 2015018586
 Fecha : 24/08/2015
 Interesado : Centro de Biomedicina Reproductiva del Valle S.A –FECUNDAR
 Fabricante : IBSA Institut Biochimique S.A

Composición: Cada mL contiene gonadotropina corionica (HCG) 5000 UI

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para solución inyectable

Indicaciones: El Choriomon está indicado cuando hay que activar la función de las gónadas; su éxito terapéutico depende de la capacidad funcional de las gónadas: Los casos de hipersecreción de gonadotropinas, que es un signo de insuficiencia gonadal primaria irreversible, no responden al Choriomon.

En mujeres:

Para la inducción de la ovulación después de un tratamiento con HMG (Gonadotropina Humana de la Menopausia, Menotropina) para la maduración del foliculo o después de

un tratamiento con FSH (Hormona Folículoestimulante Urofolitropina) en los siguientes casos de esterilidad funcional:

- Amenorrea primaria
- Amenorrea secundaria crónica
- Anovulación crónica

Además, el Choriomon está indicado para el tratamiento de esterilidad debida a acortamiento de la fase lútea del ciclo, puesto que provoca un retraso en el inicio del sangrado, prolonga la fase madura del cuerpo lúteo y por ende las condiciones más favorables para la anidación. En las pacientes que sufren de amenorrea crónica o anovulación crónica, se indica el tratamiento con HMG (FSH)/HCG únicamente cuando la prueba previa de progesterona ha arrojado un resultado negativo o cuando no se ha tenido éxito con tratamientos reiterados usando estimulantes de la ovulación como Clomifene, ClclofenII.

En niños y hombres:

Criptorquidia; hipogonadismo hipogonadotrópico, retraso de la pubertad. Es probable que el tratamiento de la criptorquidia con Choriomon sea únicamente en ausencia de lesiones testiculares congénitas primarias y si el canal inguinal está abierto. En caso de hipogonadismo hipogonadotrópico, el Choriomon se indica especialmente en casos de eunucoidismo hipogonadotrópico debido a deficiencia funcional del sistema diencefalo-hipofisial, en el cual el tejido testicular se queda en la etapa de desarrollo pre-adolescencia. La combinación con gonadotropina de la menopausia (HMG) también estimula la función tubaria de los testículos con la posibilidad de mejorar la fertilidad.

Contraindicaciones:

En mujeres:

- Esterilidad sin el logro de maduración normal del folículo (es decir, de origen tubario o cervical);
- Quistes en el ovario no relacionados con el síndrome de ovario poliquístico;
- Sangrado uterino de etiología desconocida;
- Hiperprolactinemia;
- Carcinoma de ovario, endometrio o seno.

En hombres:

- Infertilidad relacionada con hipogonadismo hipogonadotrópico;
- Tumores androgénicos como carcinoma de seno o próstata.

En ambos sexos:

Conocida hipersensibilidad a HCG o a otras gonadotropinas (HMG, FSH), hiperprolactinemia, tumor en la glándula pituitaria, endocrinopatía de tiroides o adrenal que no han recibido tratamiento.

Precauciones y Advertencias:

El tratamiento con hormonas gonadotrópicas sólo puede ser realizado por un médico especialista con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de problemas de fertilidad. El tratamiento sólo se debe iniciar cuando se hayan descartado las causas de la infertilidad (mecánicas, Inmunológicas o androgénicas).

En mujeres:

El Choriomon sólo se debe administrar después de la edad de madurez sexual, porque antes de la pubertad podría provocar un estímulo indeseado de los ovarios. Por otra parte, después de la menopausia, los ovarios ya no son sensibles a las gonadotropinas. Antes de iniciar el tratamiento con HMG (FSH)/HCG, la paciente debe pasar por un examen ginecológico y endocrinológico. Se debe evaluar la fertilidad de su compañero y se debe informar tanto a la paciente como a su compañero que el tratamiento conlleva el riesgo de hiperestimulación de los ovarios, así como el riesgo de embarazo múltiple o aborto espontáneo. El tratamiento debe llevarse a cabo en un hospital debidamente equipado. La hiperestimulación de los ovarios ocurre en 5-6% de las pacientes tratadas con hormonas gonadotrópicas, en su mayoría 7 a 10 días después de la administración de HCG. El riesgo de hiperestimulación es particularmente alto en pacientes con ovarios poliquísticos (anovulación hiperandrogénica crónica). La brecha terapéutica entre una dosis suficiente y la hiperestimulación es muy estrecha. Con el fin de reducir el riesgo de hiperestimulación, la paciente debe pasar un examen clínico y endocrinológico por lo menos cada dos días durante el curso del tratamiento y durante 2 semanas después de finalizar el tratamiento. El tratamiento con HMG (o FSH) se debe discontinuar de inmediato en los siguientes casos:

Si la concentración hormonal muestra una reacción excesiva de estrógeno (estradiol plasmático + m100% en 2-3 días y/o una tasa > 4 pmol/ml = >1100 pg/ml), en caso de presentarse síntomas clínicos o ultrasonográficos de hiperestimulación ovárica (diámetro de uno o varios folículos > 22 mm). Está estrictamente contraindicada la inyección de HCG en tales tratamientos. La hiperestimulación ovárica se caracteriza por un aumento sustancial de la impregnación vascular que provoca una rápida acumulación de fluidos en la cavidad peritoneal, en el tórax y en el pericardio. En la mayoría de los casos, aparece 5 a 10 días después de administrar HCG. Existen tres grados de severidad: suave, moderado y severo. En caso de hiperestimulación suave (Grado I) acompañada por inflamación ligera de los ovarios (de un tamaño entre 5 y 7 cm), así como por secreción excesiva de esferoides y dolor abdominal, no es necesaria una terapia, pero se debe informar a la paciente y mantenerla bajo un control estricto. En caso de hiperestimulación moderada (Grado II) acompañada de quistes en el ovario (tamaño de los ovarios entre 8 y 10 cm), así como de incomodidad abdominal, náusea y vómito, se recomienda un tratamiento sintomático y observación clínica. En caso de alta concentración sanguínea, también se indica una sustitución intravenosa de plasma. Una hiper-estimulación severa (Grado III, frecuencia <2%), caracterizada por quistes muy

grandes en el ovario (tamaño de los ovarios > 12cm), así como ascitis, hidrotórax, relajación abdominal sustancial, dolor abdominal, disnea, retención de sales, concentración sanguínea, aumento de la viscosidad sanguínea y agregación de plaquetas, pueden poner en riesgo la vida de la paciente y requieren tratamiento en un hospital para estabilizar las funciones vitales y normalizar el volumen de plasma, la perfusión renal y el balance de electrolitos. Se pueden formar quistes en el ovario en pacientes que sufren de amenorrea debido al síndrome de Stein-Leventhal. Esto puede provocar dolor abdominal de distintas intensidades y requiere la interrupción del tratamiento. Los casos de embarazos múltiples ascienden al 20% de las pacientes tratadas con gonadotropinas. En la mayoría de los casos, la concepción múltiple produce gemelos. El riesgo de embarazos múltiples durante el proceso de procreación asistida médicamente está relacionado con el número de embriones oocitos reemplazados. La tasa de abortos espontáneos es más alta que la de embarazos normales, pero es comparable a la observada en mujeres con problemas de fertilidad. El riesgo de embarazos extrauterinos es más alto, especialmente en sujetos con patologías tubarias previas.

En hombres:

En pacientes que sufren del síndrome de Klinefelter, que está acompañado de un aumento en la excreción urinaria de gonadotropinas, el tratamiento con Choriomon resulta inefectivo. Durante el tratamiento del hipogonadismo y eunucoidismo hipogonadotrópico, especialmente en sujetos jóvenes, se debe realizar un examen clínico y endocrinológico para evitar el desarrollo excesivo de las gónadas. El tratamiento debe discontinuarse si aparecen síntomas de pubertad prematura. Para evitar una posible desensibilización de las células de Leydig después del tratamiento con HCG, se debe controlar el nivel de testosterona durante todo el tratamiento y se debe adoptar una posología que corresponda a ese nivel.

Reacciones adversas:

En muy pocos casos han ocurrido los siguientes efectos colaterales: dolor de cabeza, irritabilidad, cansancio, agitación, depresión y dolor en el sitio donde se aplicó la inyección. Se han observado reacciones alérgicas a la gonadotropina coriónica. Ocasionalmente, los tratamientos reiterativos con HCG pueden ocasionar la formación de anticuerpos y también pueden ser la razón para que falle la terapia. En los hombres, el efecto androgénico de dosis altas de Choriomon puede provocar edemas. En tales casos, pero especialmente en pacientes que sufren de insuficiencia cardíaca latente, hipertensión y migraña (como se informa en la anamnesis), asma o epilepsia, el Choriomon se debe administrar con precaución y sólo en dosis bajas. Todas las complicaciones graves que ocurren durante el tratamiento con gonadotropinas se deben generalmente a la hiperestimulación ovárica (en las mujeres) y son androgénicas (en los hombres). La tromboembolia arterial y periférica y las oclusiones cerebrovasculares

(como embolia, infarto pulmonar, ictus cerebral) se han asociado con el tratamiento con HMG/HCG sólo en casos raros, tampoco relacionados con la hiperestimulación ovárica.

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

Dosificación y grupo etario:

Administración: HP-HCG es administrada por medio de inyección intramuscular o de inyección subcutánea. Después de la adición del solvente (suministrado en la caja) a la sustancia liofilizada, la solución reconstituida debe ser inyectada inmediatamente.

Dosificación:

En el hombre:

- Hipogonadismo hipogonadotrópico: 500 – 1.000 Unidades 2-3 veces a la semana.
- Retardo de la pubertad asociado con una función insuficiente de la pituitaria gonadotrófica: 1.500 Unidades dos veces a la semana durante por lo menos 6 meses.
- Esterilidad en casos seleccionados de espermatogénesis deficiente: usualmente, 3.000 Unidades a la semana en combinación con la preparación de HMG.

En la mujer:

- Esterilidad producto de la ausencia de madurez folicular o de ovulación: 5.000 – 10.000 Unidades de hCG para inducir la ovulación, después del tratamiento con una preparación de HMG (gonadotropinas menopáusicas humanas). Hasta 3 inyecciones repetidas de hasta 5.000 Unidades de hCG cada una, se pueden administrar dentro de los siguientes 9 días para prevenir la insuficiencia del cuerpo lúteo.
- Concomitantemente con HMG, en la estimulación de superovulación controlada en programas de reproducción médicamente asistidos: 5.000 – 10.000 Unidades de hCG 30-40 horas después de la última inyección de HMG. No se debe administrar Pregnyl si no se cumplen los siguientes criterios: Se recomienda que al menos 3 folículos mayores de 17 mm de diámetro estén presentes con 17 niveles de estradiol de por lo menos 3.500 pmol/L (920 picogramos/mL). La recolección del ovocito se realiza 32-36 horas después de la inyección de HCG.
- Aborto habitual: Una vez confirmado el embarazo, inyecte 5.000 UI al día en tres días intermitentes. A partir del noveno día de la primera inyección, inyecte 2.000 UI dos veces a la semana hasta la 14 semana de embarazo.

Vía de administración: Intramuscular y Subcutánea

Condición de venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al auto No. 2015006604 generado por concepto emitido mediante Acta No. 07 de 2015, numeral 3.1.3.3., para continuar con la aprobación de la evaluación farmacológica para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 07 de 2015, numeral 3.1.3.3., 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 contiene gonadotropina corionica (HCG) 5000 UI

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para solución inyectable

Indicaciones: El Choriomon está indicado cuando hay que activar la función de las gónadas; su éxito terapéutico depende de la capacidad funcional de las gónadas: Los casos de hipersecreción de gonadotropinas, que es un signo de insuficiencia gonadal primaria irreversible, no responden al Choriomon.

En mujeres:

Para la inducción de la ovulación después de un tratamiento con HMG (Gonadotropina Humana de la Menopausia, Menotropina) para la maduración del folículo o después de un tratamiento con FSH (Hormona Folículoestimulante Urofolitropina) en los siguientes casos de esterilidad funcional:

- Amenorrea primaria
- Amenorrea secundaria crónica
- Anovulación crónica

Además, el Choriomon está indicado para el tratamiento de esterilidad debida a acortamiento de la fase lútea del ciclo, puesto que provoca un retraso en el inicio del sangrado, prolonga la fase madura del cuerpo lúteo y por ende las condiciones más favorables para la anidación. En las pacientes que sufren de amenorrea crónica o anovulación crónica, se indica el tratamiento con HMG (FSH)/HCG únicamente cuando la prueba previa de progesterona ha arrojado un resultado negativo o cuando no se ha tenido éxito con tratamientos reiterados usando estimulantes de la ovulación como Clomifene, Clclofenll.

En niños y hombres:

Criptorquidia; hipogonadismo hipogonadotrópico, retraso de la pubertad. Es probable que el tratamiento de la criptorquidia con Choriomon sea únicamente en ausencia de lesiones testiculares congénitas primarias y si el canal inguinal está abierto. En caso de hipogonadismo hipogonadotrópico, el Choriomon se indica especialmente en casos de eunucoidismo hipogonadotrópico debido a deficiencia

funcional del sistema diencefalo-hipofisial, en el cual el tejido testicular se queda en la etapa de desarrollo pre-adolescencia. La combinación con gonadotropina de la menopausia (HMG) también estimula la función tubaria de los testículos con la posibilidad de mejorar la fertilidad.

Contraindicaciones:

En mujeres:

- Esterilidad sin el logro de maduración normal del folículo (es decir, de origen tubario o cervical);
- Quistes en el ovario no relacionados con el síndrome de ovario poliquístico;
- Sangrado uterino de etiología desconocida;
- Hiperprolactinemia;
- Carcinoma de ovario, endometrio o seno.

En hombres:

- Infertilidad relacionada con hipogonadismo hipogonadotrópico;
- Tumores androgénicos como carcinoma de seno o próstata.

En ambos sexos:

Conocida hipersensibilidad a HCG o a otras gonadotropinas (HMG, FSH), hiperprolactinemia, tumor en la glándula pituitaria, endocrinopatía de tiroides o adrenal que no han recibido tratamiento.

Precauciones y Advertencias:

El tratamiento con hormonas gonadotrópicas sólo puede ser realizado por un médico especialista con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de problemas de fertilidad. El tratamiento sólo se debe iniciar cuando se hayan descartado las causas de la infertilidad (mecánicas, Inmunológicas o androgénicas).

En mujeres:

El Choriomon sólo se debe administrar después de la edad de madurez sexual, porque antes de la pubertad podría provocar un estímulo indeseado de los ovarios. Por otra parte, después de la menopausia, los ovarios ya no son sensibles a las gonadotropinas. Antes de iniciar el tratamiento con HMG (FSH)/HCG, la paciente debe pasar por un examen ginecológico y endocrinológico. Se debe evaluar la fertilidad de su compañero y se debe informar tanto a la paciente como a su compañero que el tratamiento conlleva el riesgo de hiperestimulación de los ovarios, así como el riesgo de embarazo múltiple o aborto espontáneo. El tratamiento debe llevarse a cabo en un hospital debidamente equipado. La hiperestimulación de los ovarios ocurre en 5-6% de las pacientes tratadas con

hormonas gonadotrópicas, en su mayoría 7 a 10 días después de la administración de HCG. El riesgo de hiperestimulación es particularmente alto en pacientes con ovarios poliquísticos (anovulación hiperandrogénica crónica). La brecha terapéutica entre una dosis suficiente y la hiperestimulación es muy estrecha. Con el fin de reducir el riesgo de hiperestimulación, la paciente debe pasar un examen clínico y endocrinológico por lo menos cada dos días durante el curso del tratamiento y durante 2 semanas después de finalizar el tratamiento. El tratamiento con HMG (o FSH) se debe discontinuar de inmediato en los siguientes casos:

Si la concentración hormonal muestra una reacción excesiva de estrógeno (estradiol plasmático + m100% en 2-3 días y/o una tasa > 4 pmol/ml = >1100 pg/ml), en caso de presentarse síntomas clínicos o ultrasonográficos de hiperestimulación ovárica (diámetro de uno o varios folículos > 22 mm). Está estrictamente contraindicada la inyección de HCG en tales tratamientos. La hiperestimulación ovárica se caracteriza por un aumento sustancial de la impregnación vascular que provoca una rápida acumulación de fluidos en la cavidad peritoneal, en el tórax y en el pericardio. En la mayoría de los casos, aparece 5 a 10 días después de administrar HCG. Existen tres grados de severidad: suave, moderado y severo. En caso de hiperestimulación suave (Grado I) acompañada por inflamación ligera de los ovarios (de un tamaño entre 5 y 7 cm), así como por secreción excesiva de esferoides y dolor abdominal, no es necesaria una terapia, pero se debe informar a la paciente y mantenerla bajo un control estricto. En caso de hiper-estimulación moderada (Grado II) acompañada de quistes en el ovario (tamaño de los ovarios entre 8 y 10 cm), así como de incomodidad abdominal, náusea y vómito, se recomienda un tratamiento sintomático y observación clínica. En caso de alta concentración sanguínea, también se indica una sustitución intravenosa de plasma. Una hiper-estimulación severa (Grado III, frecuencia <2%), caracterizada por quistes muy grandes en el ovario (tamaño de los ovarios > 12cm), así como ascitis, hidrotórax, relajación abdominal sustancial, dolor abdominal, disnea, retención de sales, concentración sanguínea, aumento de la viscosidad sanguínea y agregación de plaquetas, pueden poner en riesgo la vida de la paciente y requieren tratamiento en un hospital para estabilizar las funciones vitales y normalizar el volumen de plasma, la perfusión renal y el balance de electrolitos. Se pueden formar quistes en el ovario en pacientes que sufren de amenorrea debido al síndrome de Stein-Leventhal. Esto puede provocar dolor abdominal de distintas intensidades y requiere la interrupción del tratamiento. Los casos de embarazos múltiples ascienden al 20% de las pacientes tratadas con gonadotropinas. En la mayoría de los casos, la concepción múltiple produce gemelos. El riesgo de embarazos múltiples durante el proceso de procreación asistida médicamente está relacionado con el número de embriones oocitos reemplazados. La tasa de abortos espontáneos es más alta que la de embarazos normales, pero es comparable a la observada en mujeres con problemas de fertilidad. El riesgo de embarazos

extrauterinos es más alto, especialmente en sujetos con patologías tubarias previas.

En hombres:

En pacientes que sufren del síndrome de Klinefelter, que está acompañado de un aumento en la excreción urinaria de gonadotropinas, el tratamiento con Choriomon resulta inefectivo. Durante el tratamiento del hipogonadismo y eunucoidismo hipogonadotrópico, especialmente en sujetos jóvenes, se debe realizar un examen clínico y endocrinológico para evitar el desarrollo excesivo de las gónadas. El tratamiento debe discontinuarse si aparecen síntomas de pubertad prematura. Para evitar una posible desensibilización de las células de Leydig después del tratamiento con HCG, se debe controlar el nivel de testosterona durante todo el tratamiento y se debe adoptar una posología que corresponda a ese nivel.

Reacciones adversas:

En muy pocos casos han ocurrido los siguientes efectos colaterales: dolor de cabeza, irritabilidad, cansancio, agitación, depresión y dolor en el sitio donde se aplicó la inyección. Se han observado reacciones alérgicas a la gonadotropina coriónica. Ocasionalmente, los tratamientos reiterativos con HCG pueden ocasionar la formación de anticuerpos y también pueden ser la razón para que falle la terapia. En los hombres, el efecto androgénico de dosis altas de Choriomon puede provocar edemas. En tales casos, pero especialmente en pacientes que sufren de insuficiencia cardíaca latente, hipertensión y migraña (como se informa en la anamnesis), asma o epilepsia, el Choriomon se debe administrar con precaución y sólo en dosis bajas. Todas las complicaciones graves que ocurren durante el tratamiento con gonadotropinas se deben generalmente a la hiperestimulación ovárica (en las mujeres) y son androgénicas (en los hombres). La tromboembolia arterial y periférica y las oclusiones cerebrovasculares (como embolia, infarto pulmonar, ictus cerebral) se han asociado con el tratamiento con HMG/HCG sólo en casos raros, tampoco relacionados con la hiperestimulación ovárica.

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

Dosificación y grupo etario:

Administración: HP-HCG es administrada por medio de inyección intramuscular o de inyección subcutánea. Después de la adición del solvente (suministrado en la caja) a la sustancia liofilizada, la solución reconstituida debe ser inyectada inmediatamente.

Dosificación:

En el hombre:

- **Hipogonadismo hipogonadotrópico: 500 – 1.000 Unidades 2-3 veces a la semana.**
- **Retardo de la pubertad asociado con una función insuficiente de la pituitaria gonadotrófica: 1.500 Unidades dos veces a la semana durante por lo menos 6 meses.**
- **Esterilidad en casos seleccionados de espermatogénesis deficiente: usualmente, 3.000 Unidades a la semana en combinación con la preparación de HMG.**

En la mujer:

- **Esterilidad producto de la ausencia de madurez folicular o de ovulación: 5.000 – 10.000 Unidades de hCG para inducir la ovulación, después del tratamiento con una preparación de HMG (gonadotropinas menopáusicas humanas). Hasta 3 inyecciones repetidas de hasta 5.000 Unidades de hCG cada una, se pueden administrar dentro de los siguientes 9 días para prevenir la insuficiencia del cuerpo lúteo.**
- **Concomitantemente con HMG, en la estimulación de superovulación controlada en programas de reproducción médicamente asistidos: 5.000 – 10.000 Unidades de hCG 30-40 horas después de la última inyección de HMG. No se debe administrar Pregnyl si no se cumplen los siguientes criterios: Se recomienda que al menos 3 folículos mayores de 17 mm de diámetro estén presentes con 17 niveles de estradiol de por lo menos 3.500 pmol/L (920 picogramos/mL). La recolección del ovocito se realiza 32-36 horas después de la inyección de HCG.**
- **Aborto habitual: Una vez confirmado el embarazo, inyecte 5.000 UI al día en tres días intermitentes. A partir del noveno día de la primera inyección, inyecte 2.000 UI dos veces a la semana hasta la 14 semana de embarazo.**

Vía de administración: Intramuscular y Subcutánea

Condición de venta: Venta con fórmula médica

3.1.3.3. VACUNA VIVA ATENUADA CONTRA EL VIRUS DE SARAMPIÓN, RUBEOLA Y PAPERAS (LIOFILIZADO)

Expediente : 20100631
 Radicado : 2015138934
 Fecha : 20/10/2015
 Interesado : Silcov S.A.S
 Fabricante : Serum Institute of India LTD.

Composición: Cantidades de ingredientes por 0.5 ml de vacuna a granel:

Nombre de ingrediente	Cantidad (en %)	Cantidad (En mg)	Especificaciones	Activo / inactivo	Razón de la inclusión
Virus sarampión	No menos de 1000 CCID ₅₀ / dosis	No menos de 1000 CCID ₅₀ / dosis	WHO, TRS 840 (1994)	Activo	Agente inmunizante
Virus parotiditis	No menos de 5000 CCID ₅₀ / dosis	No menos de 5000 CCID ₅₀ / dosis	WHO, TRS 840 (1994)	Activo	Agente inmunizante
Virus rubeola	No menos de 1000 CCID ₅₀ / dosis	No menos de 1000 CCID ₅₀ / dosis	WHO, TRS 840 (1994)	Activo	Agente inmunizante
Gelatina parcialmente hidrolizada	2.5%	12.50 mg	I.P./B.P./Ph Eur	Inactivo	Estabilizador
Sorbitol	5%	25 mg	I.P./B.P./Ph Eur	Inactivo	Estabilizador
L-histidina	0.21%	1.05 mg	B.P./Ph Eur	Inactivo	Estabilizador
L-alanina	0.1%	0.50 mg	B.P./Ph Eur	Inactivo	Estabilizador
Tricina	0.3%	1.50 mg	In-House	Inactivo	Estabilizador
L-arginina hidrocloreuro	1.60%	8.00 mg	B.P./Ph Eur	Inactivo	Estabilizador
Lactoalbúmina hidrolisato	0.35%	1.75 mg	In-House	Inactivo	Estabilizador
Medio mínimo esencial (MEM)	q.s	q.s	In-House	Inactivo	Base

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado

Indicaciones: Para la inmunización activa contra el sarampión, rubéola y parotiditis en individuos con edad de 12 meses, niños y adolescentes. Se recomienda la administración de la segunda dosis de MMR a cualquier edad antes de los 6 años (escuela primaria a los 4-6 años) y se recomienda la administración de sarampión y rubéola más tarde. La revacunación puede provocar la seroconversión de fallos primarios o el refuerzo de los títulos de anticuerpos de individuos anteriormente vacunados cuyos títulos hayan bajado. El Comité Consultorio sobre las Prácticas de Inmunización (ACIP por sus siglas en inglés) recomienda la administración de la primera dosis de MMR a los 12-15 meses y la administración de la segunda dosis de MMR a los 4-6 años. La inmunización de mujeres

adultas y adolescentes susceptibles, no embarazadas está indicada si se observan ciertas precauciones. La vacuna puede ser segura y eficazmente administrada simultáneamente con las vacunas DTP, DT, TT, Td, BDC, vacuna antipoliomelitis (OPV e IPV), *Haemophilus Influenzae* tipo B y la vacuna contra la Fiebre Amarilla y suplementos de Vitamina A.

Contraindicaciones: Puede ser que los individuos que estén recibiendo Corticosteroides, otras drogas inmunosupresoras o que están recibiendo la radioterapia como tratamiento, no desarrollen una respuesta inmune óptima. La vacuna no debe ser administrada en condiciones febriles, el embarazo, enfermedades infecciosas agudas, leucemia, anemia severa y otras enfermedades severas del sistema sanguíneo, deterioro severo de la función renal, enfermedades cardíacas descompensadas, después de la administración de gammaglobulinas o transfusiones de sangre o a individuos potencialmente alérgicos a los componentes de la vacuna. La vacuna puede contener vestigios de neomicina. Las reacciones anafilácticas o anafilactoides a la neomicina y la historia de reacciones anafilácticas, anafilactoides a huevos (hipersensibilidad a huevos), son contraindicaciones absolutas. La fiebre baja, infecciones respiratorias o diarreas leves y otras enfermedades menores no deben considerarse como contraindicaciones. Es de especial importancia inmunizar a los niños sufriendo de la desnutrición.

No administrar la vacuna durante el embarazo y advertir a las vacunadas a no concebir por un periodo de 28 días después de la vacunación.

Infección de VIH:

La vacuna contra el sarampión, rubéola y parotiditis puede ser usada en niños con la infección establecida o sospechada de VIH. Aunque hay datos muy limitados y se está promoviendo más estudios sobre el tema, no existe, hasta la fecha, evidencia de una tasa aumentada de reacciones adversas cuando se utiliza esta vacuna u otras vacunas contra el sarampión, rubéola y parotiditis en niños sintomáticos o asintomáticos infectados por el VIH. Se debe evitar el uso de la vacuna en otras condiciones de deficiencia inmune mediada por células

Precauciones y Advertencias: Por favor asegurarse de que la administración de la vacuna sea únicamente subcutánea. En casos muy raros puede ocurrir el shock anafiláctico en individuos susceptibles y para tales casos de urgencia debe estar disponible una inyección de adrenalina 1:1000 para ser inyectada intramuscularmente. En el tratamiento de la anafilaxia severa, la dosis inicial de adrenalina es 0,1 a 0,5mg (0,1-0,5ml de inyección de 1:1000) administrada subcutáneamente o intramuscularmente. La dosis única no debe exceder 1mg (1mL). Para bebés y niños la dosis recomendada de adrenalina es 0,01mg/kg (0,01mg/kg de 1:1000 inyección de adrenalina). Una dosis única pediátrica no debe exceder 0,5mg (0,5mL). Esto ayudará en el tratamiento del shock/reacción anafiláctico de manera eficaz.

El elemento más importante en el tratamiento de la anafilaxis severa es el uso inmediato de la adrenalina, lo que puede salvar la vida. Debe ser usada en la primera sospecha de la anafilaxis. Como en el caso del uso de todas las vacunas, los vacunados deben ser vigilados por no menos de 30 minutos para la posible ocurrencia de reacciones alérgicas rápidas. También deben ser disponibles el clorhidrato de efcorlin y antihistamínicos además de sistemas auxiliares tales como la inhalación de oxígeno

Dosificación y Grupo Etario: La vacuna debe ser reconstituida únicamente con el diluyente provisto (agua estéril para inyección) usando jeringa y aguja estériles. Al sacudir suavemente la pastilla seca se disuelve fácilmente. La vacuna debe ser usada inmediatamente después de la reconstitución. Una dosis única de 0,5ml debe ser administrada por la inyección profunda subcutánea en el aspecto antero lateral del musculo superior en bebés y en el brazo superior en niños mayores. Si no se utiliza la vacuna inmediatamente se la debe guardar en la oscuridad a 2-8°C por no más de 6 horas.

Cualquier frasco que quede abierto al final de la sesión (dentro de seis horas de la reconstitución) debe ser descartado.

El diluyente provisto ha sido formulado especialmente para el uso con la vacuna. Se debe usar únicamente este diluyente para reconstituir la vacuna. No utilizar otros diluyentes de otros tipos de vacunas o diluyentes para la vacuna MMR, fabricados por otros fabricantes. El agua para inyección NO debe ser usada para este propósito. El uso de un diluyente incorrecto puede resultar en daños a la vacuna y/o reacciones severas en las personas recibiendo la vacuna. El diluyente no debe ser congelado pero se lo debe mantener frío.

El diluyente y la vacuna reconstituida deben examinarse visualmente para averiguar cualquier materia particulada y/o variación de aspectos físicos de la administración. En caso de que se observe uno u otro, desechar el diluyente o la vacuna reconstituida

Vía de Administración: Inyección profunda subcutánea

Interacciones: Debido al riesgo de la desactivación, la vacuna contra la rubéola no debe ser administrada dentro de las 6 semanas, y si fuera posible, los 3 meses, de la inyección de inmunoglobulina o de un producto sanguíneo que contiene inmunoglobulinas (sangre, plasma).

Por esta misma razón no se debe administrar las inmunoglobulinas por dos semanas después de la vacunación.

Los individuos tuberculina-positivos pueden volverse en tuberculina-negativos temporalmente después de la vacunación

Efectos Adversos: El tipo y la tasa de reacciones adversas severas no son muy diferentes de las reacciones a las vacunas contra el sarampión, parotiditis y rubéola descritas por separado.

La vacuna contra el Sarampión puede provocar dentro de 24 horas de la vacunación, dolor leve y sensibilidad en el sitio de la inyección. En la mayoría de los casos, esto se resuelve espontáneamente dentro de dos o tres días sin la necesidad de atención médica. Puede ocurrir la fiebre leve en un 5-15% de los vacunados 7 a 12 días después de la vacunación y persiste durante 1-2 días. Erupción ocurre en aproximadamente 2% de los vacunados, normalmente empezando 7-10 días y permanece 2 días. Los efectos colaterales leves ocurren con menos frecuencia después de la segunda dosis de una vacuna que contiene el sarampión y tienden a manifestarse sólo en personas no protegidas por la primera dosis. Se ha comunicado casos de encefalitis después de la vacunación contra el sarampión con una frecuencia de aproximadamente un caso en un millón de dosis administradas aunque no se haya comprobado una relación causal.

El componente de Parotiditis puede resultar en la parotiditis y fiebre baja. Pueden también ocurrir ataques febriles y la orquitis. Sin embargo la ocurrencia de fiebre moderada es rara y se ha informado casos de meningitis aséptica muy raramente. La meningitis asociada a la vacuna se resuelve de manera espontánea en menos de una semana son secuelas. El ataque de la meningitis aséptica es tardado, que limita la capacidad de detección de tales casos por vigilancia pasiva. La meningitis aséptica asociada a la vacuna fue observada más comúnmente entre 15-35 días después de la inmunización.

El componente de Rubéola puede comúnmente provocar síntomas en las articulaciones manifestadas en artralgia (25%) y artritis (10%) en mujeres adolescentes y adultas que normalmente persisten entre unos días a 2 semanas. Sin embargo, tales reacciones adversas son muy raramente en niños y hombres que reciben la vacuna MMR (0% – 3%). Los síntomas típicamente empiezan a manifestarse 1-3 semanas después de la vacunación y tardan de 1 día a 2 semanas. Estas reacciones transitorias parecen ocurrir sólo en personas no-inmunes para quienes la vacuna es muy importante. La fiebre baja, rash, linfadenopatía, mialgia y la parestesia son los síntomas más comunes. La Trombocitopenia es rara y ha sido registrada en menos de 1 caso por 30.000 dosis administradas. Las reacciones anafilácticas son raras también.

La experiencia clínica ha registrado casos excepcionales de reacciones aisladas en el SCN. Estas reacciones más serias sin embargo no han sido vinculadas directamente con la vacunación

Condición de Venta: Uso Institucional

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, con la siguiente información:

Composición: Cantidades de ingredientes por 0.5 ml de vacuna a granel:

Nombre de ingrediente	Cantidad (en %)	Cantidad (En mg)	Especificaciones	Activo / inactivo	Razón de la inclusión
Virus sarampión	No menos de 1000 CCID ₅₀ / dosis	No menos de 1000 CCID ₅₀ / dosis	WHO, TRS 840 (1994)	Activo	Agente inmunizante
Virus parotiditis	No menos de 5000 CCID ₅₀ / dosis	No menos de 5000 CCID ₅₀ / dosis	WHO, TRS 840 (1994)	Activo	Agente inmunizante
Virus rubeola	No menos de 1000 CCID ₅₀ / dosis	No menos de 1000 CCID ₅₀ / dosis	WHO, TRS 840 (1994)	Activo	Agente inmunizante
Gelatina parcialmente hidrolizada	2.5%	12.50 mg	I.P./B.P./Ph Eur	Inactivo	Estabilizador
Sorbitol	5%	25 mg	I.P./B.P./Ph Eur	Inactivo	Estabilizador
L-histidina	0.21%	1.05 mg	B.P./Ph Eur	Inactivo	Estabilizador
L-alanina	0.1%	0.50 mg	B.P./Ph Eur	Inactivo	Estabilizador
Tricina	0.3%	1.50 mg	In-House	Inactivo	Estabilizador
L-arginina hidrocloreuro	1.60%	8.00 mg	B.P./Ph Eur	Inactivo	Estabilizador
Lactoalbúmina hidrolisato	0.35%	1.75 mg	In-House	Inactivo	Estabilizador
Medio mínimo esencial (MEM)	q.s	q.s	In-House	Inactivo	Base

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado

Indicaciones: Para la inmunización activa contra el sarampión, rubéola y parotiditis en individuos con edad de 12 meses, niños y adolescentes. Se recomienda la administración de la segunda dosis de MMR a cualquier edad antes de los 6 años (escuela primaria a los 4-6 años) y se recomienda la administración de sarampión y rubéola más tarde. La revacunación puede provocar la seroconversión de fallos primarios o el refuerzo de los títulos de anticuerpos de individuos anteriormente vacunados cuyos títulos hayan bajado. El Comité Consultorio sobre las Prácticas de Inmunización (ACIP por sus siglas en inglés) recomienda la administración de la primera dosis de MMR a los 12-15 meses y la administración de la segunda dosis de MMR a los 4-6 años. La inmunización de mujeres adultas y adolescentes susceptibles, no embarazadas está indicada si se observan ciertas precauciones. La vacuna puede ser segura y eficazmente administrada simultáneamente con las vacunas DTP, DT, TT, Td, BDC, vacuna antipoliomelitis (OPV e IPV), *Haemophilus Influenzae* tipo B y la vacuna contra la Fiebre Amarilla y suplementos de Vitamina A.

Contraindicaciones: Puede ser que los individuos que estén recibiendo Corticosteroides, otras drogas inmunosupresoras o que están recibiendo la radioterapia como tratamiento, no desarrollen una respuesta inmune óptima. La vacuna no debe ser administrada en condiciones febriles, el embarazo, enfermedades infecciosas agudas, leucemia, anemia severa y otras enfermedades severas del sistema sanguíneo, deterioro severo de la función renal, enfermedades cardíacas descompensadas, después de la administración de gammaglobulinas o transfusiones de sangre o a individuos potencialmente alérgicos a los componentes de la vacuna. La vacuna puede contener vestigios de neomicina. Las reacciones anafilácticas o anafilactoides a la neomicina y la historia de reacciones anafilácticas, anafilactoides a huevos (hipersensibilidad a huevos), son contraindicaciones absolutas. La fiebre baja, infecciones respiratorias o diarreas leves y otras enfermedades menores no deben considerarse como contraindicaciones. Es de especial importancia inmunizar a los niños sufriendo de la desnutrición.

No administrar la vacuna durante el embarazo y advertir a las vacunadas a no concebir por un periodo de 28 días después de la vacunación.

Infección de VIH:

La vacuna contra el sarampión, rubéola y parotiditis puede ser usada en niños con la infección establecida o sospechada de VIH. Aunque hay datos muy limitados y se está promoviendo más estudios sobre el tema, no existe, hasta la fecha, evidencia de una tasa aumentada de reacciones adversas cuando se utiliza esta vacuna u otras vacunas contra el sarampión, rubéola y parotiditis en niños

sintomáticos o asintomáticos infectados por el VIH. Se debe evitar el uso de la vacuna en otras condiciones de deficiencia inmune mediada por células

Precauciones y Advertencias: Por favor asegurarse de que la administración de la vacuna sea únicamente subcutánea. En casos muy raros puede ocurrir el shock anafiláctico en individuos susceptibles y para tales casos de urgencia debe estar disponible una inyección de adrenalina 1:1000 para ser inyectada intramuscularmente. En el tratamiento de la anafilaxia severa, la dosis inicial de adrenalina es 0,1 a 0,5mg (0,1-0,5ml de inyección de 1:1000) administrada subcutáneamente o intramuscularmente. La dosis única no debe exceder 1mg (1mL). Para bebés y niños la dosis recomendada de adrenalina es 0,01mg/kg (0,01mg/kg de 1:1000 inyección de adrenalina). Una dosis única pediátrica no debe exceder 0,5mg (0,5mL). Esto ayudará en el tratamiento del shock/reacción anafiláctico de manera eficaz.

El elemento más importante en el tratamiento de la anafilaxis severa es el uso inmediato de la adrenalina, lo que puede salvar la vida. Debe ser usada en la primera sospecha de la anafilaxis. Como en el caso del uso de todas las vacunas, los vacunados deben ser vigilados por no menos de 30 minutos para la posible ocurrencia de reacciones alérgicas rápidas. También deben ser disponibles el clorhidrato de efcorlin y antihistamínicos además de sistemas auxiliares tales como la inhalación de oxígeno

Dosificación y Grupo Etario: La vacuna debe ser reconstituida únicamente con el diluyente provisto (agua estéril para inyección) usando jeringa y aguja estériles. Al sacudir suavemente la pastilla seca se disuelve fácilmente. La vacuna debe ser usada inmediatamente después de la reconstitución. Una dosis única de 0,5ml debe ser administrada por la inyección profunda subcutánea en el aspecto antero lateral del musculo superior en bebés y en el brazo superior en niños mayores. Si no se utiliza la vacuna inmediatamente se la debe guardar en la oscuridad a 2-8°C por no más de 6 horas.

Cualquier frasco que quede abierto al final de la sesión (dentro de seis horas de la reconstitución) debe ser descartado.

El diluyente provisto ha sido formulado especialmente para el uso con la vacuna. Se debe usar únicamente este diluyente para reconstituir la vacuna. No utilizar otros diluyentes de otros tipos de vacunas o diluyentes para la vacuna MMR, fabricados por otros fabricantes. El agua para inyección NO debe ser usada para este propósito. El uso de un diluyente incorrecto puede resultar en daños a la vacuna y/o reacciones severas en las personas recibiendo la vacuna. El diluyente no debe ser congelado pero se lo debe mantener frío.

El diluyente y la vacuna reconstituida deben examinarse visualmente para averiguar cualquier materia particulada y/o variación de aspectos físicos de la administración. En caso de que se observe uno u otro, desechar el diluyente o la vacuna reconstituida

Vía de Administración: Inyección profunda subcutánea

Interacciones: Debido al riesgo de la desactivación, la vacuna contra la rubéola no debe ser administrada dentro de las 6 semanas, y si fuera posible, los 3 meses, de la inyección de inmunoglobulina o de un producto sanguíneo que contiene inmunoglobulinas (sangre, plasma).

Por esta misma razón no se debe administrar las inmunoglobulinas por dos semanas después de la vacunación.

Los individuos tuberculina-positivos pueden volverse en tuberculina-negativos temporalmente después de la vacunación

Efectos Adversos: El tipo y la tasa de reacciones adversas severas no son muy diferentes de las reacciones a las vacunas contra el sarampión, parotiditis y rubéola descritas por separado.

La vacuna contra el Sarampión puede provocar dentro de 24 horas de la vacunación, dolor leve y sensibilidad en el sitio de la inyección. En la mayoría de los casos, esto se resuelve espontáneamente dentro de dos o tres días sin la necesidad de atención médica. Puede ocurrir la fiebre leve en un 5-15% de los vacunados 7 a 12 días después de la vacunación y persiste durante 1-2 días. Erupción ocurre en aproximadamente 2% de los vacunados, normalmente empezando 7-10 días y permanece 2 días. Los efectos colaterales leves ocurren con menos frecuencia después de la segunda dosis de una vacuna que contiene el sarampión y tienden a manifestarse sólo en personas no protegidas por la primera dosis. Se ha comunicado casos de encefalitis después de la vacunación contra el sarampión con una frecuencia de aproximadamente un caso en un millón de dosis administradas aunque no se haya comprobado una relación causal.

El componente de Parotiditis puede resultar en la parotiditis y fiebre baja. Pueden también ocurrir ataques febriles y la orquitis. Sin embargo la ocurrencia de fiebre moderada es rara y se ha informado casos de meningitis aséptica muy raramente. La meningitis asociada a la vacuna se resuelve de manera espontánea en menos de una semana son secuelas. El ataque de la meningitis aséptica es tardado, que limita la capacidad de detección de tales casos por vigilancia pasiva. La meningitis aséptica asociada a la vacuna fue observada más comúnmente entre 15-35 días después de la inmunización.

El componente de Rubéola puede comúnmente provocar síntomas en las articulaciones manifestadas en artralgia (25%) y artritis (10%) en mujeres adolescentes y adultas que normalmente persisten entre unos días a 2 semanas. Sin embargo, tales reacciones adversas son muy raramente en niños y hombres que reciben la vacuna MMR (0% – 3%). Los síntomas típicamente empiezan a manifestarse 1-3 semanas después de la vacunación y tardan de 1 día a 2 semanas. Estas reacciones transitorias parecen ocurrir sólo en personas no-inmunes para quienes la vacuna es muy importante. La fiebre baja, rash, linfadenopatía, mialgia y la parestesia son los síntomas más comunes. La Trombocitopenia es rara y ha sido registrada en menos de 1 caso por 30.000 dosis administradas. Las reacciones anafilácticas son raras también.

La experiencia clínica ha registrado casos excepcionales de reacciones aisladas en el SCN. Estas reacciones más serias sin embargo no han sido vinculadas directamente con la vacunación

Condición de Venta: Uso Institucional

Norma Farmacológica: 18.1.1.0.N20

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

3.1.3.4. BLASTOFERON 22 mcg/vial BLASTOFERON 44 mcg/vial

Expediente : 20100713
Radicado : 2015139624
Fecha : 21/10/2015
Interesado : Suiphar de Colombia S.A.
Fabricante : Biosidus S.A

Composición: Cada jeringa prellenada contiene:

	Blastoferon®22 µg	BlastoferoN®44µg
Interferón beta 1a	22 µg (6 M UI)	44 µg (12 M UI)
Albúmina humana	2 mg	4 mg
Hidróxido de sodio/Ácido Acético	c.s.p. pH 3.3 – 4.3	c.s.p. pH 3.3 – 4.3



Manitol	27.3 mg	27.3 mg
Agua para inyectables	c.s.p. 0.5 mL	c.s.p. 0.5 mL

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones: Blastoferon® está indicado para el tratamiento de pacientes con formas de esclerosis múltiple con recaídas para disminuir la frecuencia de exacerbaciones clínicas y demorar la progresión de la discapacidad física. No se ha establecido la eficacia del Blastoferon® en la esclerosis múltiple progresiva crónica.

Contraindicaciones: Blastoferon® está contraindicado en pacientes con historia de hipersensibilidad al interferón beta natural o recombinante, a la albúmina humana, o a cualquier otro componente de la formulación.

Asimismo, está contraindicado en pacientes con depresión severa crónica y/o tendencias suicidas.

El inicio del tratamiento con Blastoferon® está contraindicado en pacientes embarazadas.

Precauciones y advertencias:

Advertencias

Depresión

El Interferón beta 1a deberá ser administrado con precaución en pacientes con depresión, una condición común en pacientes con esclerosis múltiple. Se han informado episodios de depresión, ideación suicida e intentos de suicidio con mayor frecuencia en pacientes que reciben preparados que contienen interferón, incluyendo el Interferón beta 1a. Debe advertirse a los pacientes que informen inmediatamente al médico tratante cualquier síntoma de depresión y/o ideación suicida. Deberá considerarse la interrupción del tratamiento con Blastoferon® en caso que un paciente desarrolle un estado depresivo.

Daño hepático

Se ha informado un caso de insuficiencia hepática fulminante que demandó trasplante de hígado en un paciente que inició tratamiento con Interferón beta 1b que recibía en forma simultánea una medicación potencialmente hepatotóxica. Se ha reportado la disfunción hepática sintomática, que se presenta inicialmente bajo la forma de ictericia, como una complicación extremadamente poco frecuente del uso del Interferón beta 1a. La elevación asintomática de transaminasas hepáticas (particularmente ALT sérica) es común en pacientes que reciben tratamiento con interferón. El tratamiento con Interferón beta 1a debe iniciarse con precaución en pacientes con enfermedad hepática activa, abuso de alcohol, ALT sérica aumentada (>2,5 veces el límite superior normal), o historia de enfermedad hepática significativa. Deberá considerarse una reducción de dosis si la ALT

aumenta por encima de cinco veces el límite superior del valor normal. La dosis puede ser gradualmente re-escalada al normalizarse los niveles enzimáticos. Deberá interrumpirse el tratamiento con Blastoferon® si aparecen síntomas como ictericia u otro síntoma clínico de disfunción hepática.

Anafilaxis:

Se ha reportado la anafilaxis como una complicación poco frecuente asociada al uso del Interferón beta 1a. Otras reacciones alérgicas incluyeron *rash* cutáneo y urticaria, y han sido de leves a severas sin poder establecerse una relación clara con respecto a la dosis o duración del tratamiento. Luego del uso prolongado, se han producido varias reacciones alérgicas, algunas graves.

Albúmina humana:

Este producto contiene albúmina humana, un derivado de la sangre. En base a un relevamiento efectivo de los donantes, y del proceso de fabricación del producto, la presencia de albúmina trae aparejado un riesgo extremadamente remoto de transmisión de enfermedades virales. También se considera extremadamente remoto el riesgo teórico de contraer la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (CJD). No se han identificado casos de transmisión de enfermedades virales o CDJ para la albúmina empleada en este producto.

Precauciones:

Generales:

Deberán tomarse precauciones cuando se administre Blastoferon® a pacientes con historia previa de convulsiones. Se han asociado episodios de convulsiones con el uso de los Interferones beta. No se ha establecido una relación entre episodios convulsivos y el uso de Blastoferon®. Algunos pacientes en tratamiento con interferón beta 1a han desarrollado leucopenia o agravamiento de anomalías tiroideas. Se recomienda el control periódico de estos cuadros.

Dosificación y Grupo Etario: La dosis recomendada de Blastoferon® es de 44 µg por inyección subcutánea tres veces por semana. De ser posible, Blastoferon® deberá administrarse a la misma hora (preferentemente a última hora de la tarde o noche) en los mismos tres días de la semana (ej. Lunes, Miércoles y Viernes), debiendo transcurrir un lapso de al menos 48 horas entre aplicaciones. Generalmente, los pacientes deben comenzar con una dosis de 8,8 µg subcutánea 3 veces por semana y aumentar paulatinamente en un período de 4 semanas hasta alcanzar la dosis de 44 µg 3 veces por semana. Luego de la administración de cada dosis, el producto residual de la jeringa deberá descartarse en forma segura y adecuada.

En base a los ensayos mencionados, se propone iniciar el tratamiento con una dosis de 8,8 µg (0,2 ml de Blastoferon® 22 µg), tres veces por semana durante 2 semanas, aumentando luego a 22 µg (0,5 ml de Blastoferon® 22 µg) tres veces por semana durante las dos semanas siguientes y alcanzando la dosis plena de 44 µg (0,5 ml de Blastoferon® 44 µg) tres veces por semana a partir de la quinta semana.

En caso de producirse leucopenia o alteración de la función hepática determinada por pruebas de laboratorio, puede ser necesaria una reducción de dosis del 20 al 50% hasta que la toxicidad se haya resuelto.

Blastoferon® deberá usarse bajo la supervisión de un médico. Se recomienda que los médicos o personal médico calificado entrenen a los pacientes sobre la técnica adecuada de autoinyección subcutánea usando la jeringa prellenada. Deberá advertirse a los pacientes que roten los sitios de inyección subcutánea. El uso concurrente de analgésicos y/o antipiréticos puede ayudar a disminuir los síntomas de tipo gripal durante los días de tratamiento. Antes de ser administrado, deberá efectuarse una inspección visual de Blastoferon® para comprobar la ausencia de partículas visibles o eventual decoloración

Vía de administración: Subcutánea

Interacciones: No se han efectuado estudios formales de interacción de medicamentos con Blastoferon®. Debido al potencial del Interferón beta 1a para causar neutropenia y linfopenia, deberá realizarse un adecuado control de los pacientes en tratamiento con Blastoferon® en combinación con agentes mielosupresores

Efectos Adversos: Las reacciones adversas graves más frecuentemente comunicadas para los pacientes en tratamiento con Interferón beta 1a fueron los trastornos psiquiátricos, que incluyen depresión e ideación suicida o intento de suicidio. La incidencia de depresión de cualquier gravedad en ambos grupos (los tratados con Interferón beta 1a y en el grupo placebo) fue de aproximadamente 25%. Las reacciones adversas más frecuentemente informadas fueron molestias en el sitio de inyección, síntomas de tipo gripal (cefalea, fatiga, fiebre, rigidez, dolor en el pecho, dolor de espalda, mialgias), dolor abdominal, depresión, elevación de enzimas hepáticas y anormalidades hematológicas. Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas que dieron lugar a intervención clínica (ej., interrupción en la administración de Interferón beta 1a, ajuste de dosis, o necesidad de medicación concomitante para tratar los síntomas de la reacción adversa) fueron dolor o lesión en el sitio de inyección, síntomas del tipo gripal, depresión y elevación de enzimas hepáticas.

En un estudio de tratamiento durante 2 años con interferón beta 1a, el mismo principio activo de Blastoferon, se detectaron lesiones descritas como necrosis en el sitio de inyección (1% con 22 µg 3 veces por semana y 3 % con 44 µg 3 veces por semana). Éstas presentaron una respuesta apropiada a tratamiento médico; 1 caso fue tratado con

la interrupción transitoria del Interferón beta 1a, en tanto que los restantes continuaron sin modificación.

La tasa y descripción de las reacciones adversas asociadas con el Interferón beta 1a en pacientes con esclerosis múltiple recaída-remisión se han obtenido a partir de dos estudios publicados: uno controlado con placebo (n= 560) y otro controlado con interferón beta 1b (n= 339) y de fuentes como el Formulario Nacional Británico (BNF). La mayoría de la población estudiada eran mujeres de raza blanca, entre 18 y 55 años. Estas tasas no son comparables en forma directa con las obtenidas en otros ensayos en esclerosis múltiple y pueden no ser representativas de lo observable en la práctica asistencial.

En esos ensayos se detectó la presencia de manifestaciones de tipo gripal y cefalea en más de la mitad de los pacientes, cansancio en alrededor del 40% de los pacientes y fiebre en casi el 30%; estas manifestaciones disminuyen durante el tratamiento. El evento más común fue la producción de irritación local en el sitio de inyección, que a lo largo de la duración de los estudios aparecieron en algún momento en alrededor del 90% de los casos. Entre un cuarto y un quinto de los pacientes tuvieron alguna anomalía en las pruebas de función hepática, como aumento de transaminasas. El BNF (septiembre de 2004) recomienda evitar el empleo de interferón beta en pacientes con enfermedad hepática descompensada. Otras reacciones incluyen hipersensibilidad, con formación de anticuerpos, *rash* cutáneo, y, raramente, anafilaxia y urticaria, en ocasiones náuseas y vómitos, y disfunción tiroidea. Se ha registrado disminución en el recuento de leucocitos y plaquetas, y más raramente, anemia. Algunos pacientes en los ensayos clínicos mencionados presentaron somnolencia; por su parte el BNF menciona cambios en la personalidad y el humor, confusión y convulsiones, y en algunos casos, ideación e intentos suicidas.

Los pacientes con enfermedad cardíaca, como angina, falla cardíaca congestiva o arritmia, deben ser rigurosamente monitoreados durante el inicio de la terapia con Interferón beta 1a.

El síndrome pseudogripal podría ser experimentado con mayor molestia en pacientes cardíacos tratados con Interferón beta 1a.

Microangiopatía trombótica (MAT): Se han notificado casos de MAT, manifestada como púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) o síndrome urémico hemolítico (SUH), incluidos casos mortales, con medicamentos con interferón beta. Los acontecimientos se notificaron en diferentes momentos del tratamiento y pueden ocurrir transcurridas varias semanas o años después de comenzar el tratamiento con interferón beta. Las manifestaciones clínicas incipientes incluyen trombocitopenia, hipertensión de nueva aparición, fiebre, síntomas del sistema nervioso central (por ejemplo, confusión, paresia) e insuficiencia renal. Los resultados de laboratorio sugestivos de MAT incluyen disminución del recuento de plaquetas, aumento de lactato deshidrogenasa (LDH) en

suero debido a la hemólisis y esquistocitos (fragmentación de los eritrocitos) en un frotis de sangre. Por lo tanto, si se observan manifestaciones clínicas de MAT, se recomienda realizar más pruebas para controlar los niveles de plaquetas en sangre, la LDH en suero, frotis de sangre y función renal. Si se diagnostica MAT, es preciso iniciar el tratamiento inmediatamente (considerar recambio plasmático) y se recomienda suspender inmediatamente Blastoferón.

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 allegado mediante radicado No. 2015139624

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que la información presentada no permite concluir sobre la seguridad y eficacia del producto de la referencia con respecto a los productos similares disponibles en el mercado, por lo tanto deben anexar datos de comparabilidad clínica en cuanto seguridad, eficacia e inmunogenicidad.

3.1.3.6. JETREA 1.25mg/mL (0.375mg/ vial) SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 20100817
 Radicado : 2015140676
 Fecha : 23/10/2015
 Interesado : Laboratorios Alcon de Colombia S.A
 Fabricante : Patheon Italia S.P.A.

Composición: Cada vial contiene:

Ingrediente	Unit Formula (mg/0.300mL)	Concentration (mg/mL)
Activo		
Ocriplasma	0.375	1.25

Forma farmacéutica: Solución Estéril Inyectable

Presentaciones: Frasco Vial x 0.3mL

Indicaciones: Jetrea (MR) solución inyectable está indicado en adultos para el tratamiento de la tracción vitreomacular (TVM), incluidos los casos en que ésta se presenta asociada a un agujero macular de diámetro menor o igual a 400 micrones

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Infecciones oculares o perioculares activas o sospecha de su existencia.

Precauciones y Advertencias:

Seguimiento posterior a la inyección:

Jetrea solución inyectable se administra únicamente mediante inyección intravítrea. Las inyecciones intravítreas se han asociado a inflamación/ infección intraocular, hemorragia intraocular y aumento de la presión intraocular (PIO). Deben emplearse siempre técnicas de inyección apropiadas y en condiciones asépticas.

Posteriormente a la inyección intravítrea, debe realizarse un seguimiento de los pacientes con el fin de detectar cualquier efecto adverso tales como (pero no limitados a) inflamación / infección intraocular y elevación de la PIO. Dentro de 60 minutos después de la inyección de Jetrea solución inyectable se han observado aumentos transitorios de la PIO con resultado de ceguera temporal y falta de riego del nervio óptico. Los controles para detectar elevaciones de la PIO pueden consistir en comprobar el riego sanguíneo de la cabeza del nervio óptico inmediatamente después de la inyección, junto con la realización de una tonometría dentro de los 30 minutos siguientes a la inyección. Puede evaluarse la presencia de inflamación/ infección intraocular llevando a cabo una biomicroscopía entre 2 y 7 días después de la inyección.

Debe instruirse al paciente que notifique inmediatamente si experimenta síntomas que sugieran la existencia de inflamación/ infección intraocular, o cualquier otro síntoma visual u ocular. Si ocurre alguno de los acontecimientos mencionados anteriormente, se debe tratar al paciente siguiendo la práctica médica habitual.

Tratamiento bilateral

- No se ha estudiado la seguridad y eficacia de Jetrea solución inyectable cuando se administra en ambos ojos simultáneamente. Por lo tanto, no se recomienda la administración en ambos ojos simultáneamente.

Administración repetida

-No se ha estudiado adecuadamente la administración repetida de Jetrea solución inyectable en el mismo ojo, de modo que no se aconseja llevarla a cabo.

Población sin datos o con datos limitados

-No se han realizado estudios con Jetrea solución inyectable en pacientes que presenten agujeros maculares de gran diámetro (> 400 micrones), miopía elevada (corrección esférica > 8 dioptrías o longitud axial > 28 mm), afaquia, antecedentes de desprendimiento de retina regmatógeno, inestabilidad de la zónula del cristalino, cirugía ocular o inyección intraocular recientes (incluido el tratamiento con láser), retinopatía diabética proliferativa, retinopatías isquémicas, oclusiones de la vena retiniana y hemorragia vítrea. El tratamiento no está recomendado para este tipo de pacientes.

-Se dispone de escasa experiencia en pacientes con retinopatía diabética no proliferativa o que tengan antecedentes de uveítis (incluida la inflamación grave activa) o traumatismo ocular significativo, por lo que se debe actuar con precaución a la hora de tratar a estos pacientes.

Otros:

- No se puede descartar el potencial de subluxación o facodonesis del cristalino. En caso que esto ocurra, se debe tratar según la práctica médica habitual. Los pacientes se deben controlar adecuadamente.

- El efecto de ocriplasma (especialmente en la inducción de resolución de adherencia vitreomacular o en causar desprendimiento del vítreo posterior [DVP] total) se reduce en sujetos con membrana epirretiniana (MER) o un diámetro de AVM > 1.500 micrones.

- Debido a un incremento potencial de las fuerzas de tracción, existe un riesgo de aparición de agujeros maculares nuevos o agrandados. Los pacientes se deben controlar adecuadamente.

- Existe el riesgo de una pérdida significativa, aunque transitoria, de la agudeza visual durante la primera semana tras la inyección. Los pacientes se deben controlar adecuadamente.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos relativos al uso de Jetrea solución inyectable en mujeres embarazadas. No se han realizado estudios de toxicidad para la reproducción. Se espera que, tras la inyección intravítrea, la exposición sistémica a Jetrea solución inyectable sea muy baja.

Jetrea solución inyectable no debe utilizarse durante el embarazo, a no ser que el beneficio clínico supere los posibles riesgos.

Lactancia:

Se desconoce si Jetrea solución inyectable se excreta en la leche materna.

Jetrea solución inyectable no debe utilizarse durante la lactancia, a no ser que el beneficio clínico supere los posibles riesgos.

Fertilidad:

No hay datos relativos al efecto que pueda ejercer Jetrea solución inyectable en la fertilidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

La inyección intravítrea de Jetrea solución inyectable puede ir seguida de alteraciones visuales transitorias. En estos casos, los pacientes no deben conducir ni utilizar máquinas hasta que se hayan resuelto dichas alteraciones visuales.

Dosificación y Grupo Etario:

Posología y forma de administración

Jetrea solución inyectable debe ser administrado por un oftalmólogo cualificado que tenga experiencia en inyecciones intravítreas. El diagnóstico de tracción vitreomacular (TVM) debe realizarse considerando un cuadro clínico completo incluyendo historial del paciente, examen clínico e investigación utilizando pruebas de diagnóstico actualmente reconocidas, tal como tomografía de coherencia óptica (TCO).

Posología:

Jetrea solución inyectable de ocriplasma 0,375 mg/0,3 ml es una formulación “lista para inyectar” que no requiere dilución adicional.

La dosis recomendada es de 0,125 mg en 0,1 ml de la solución, administrada una sola vez, como dosis única, mediante inyección intravítrea en el ojo afectado.

Cada vial debe usarse solo en una ocasión y para el tratamiento de un único ojo. No se recomienda el tratamiento con Jetrea solución inyectable en el otro ojo simultáneamente o dentro de los 7 días siguientes a la inyección inicial, con el fin de controlar la evolución tras la inyección, incluido el potencial de disminución de la visión en el ojo inyectado.

No se recomienda la administración repetida en el mismo ojo.

Poblaciones especiales:

Insuficiencia renal:

No se han realizado estudios específicos con Jetrea solución inyectable en pacientes con insuficiencia renal. No se prevé la necesidad de ajustar la dosis ni de tener en cuenta otras consideraciones especiales en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática:

No se han realizado estudios específicos con Jetrea solución inyectable en pacientes con insuficiencia hepática. No se prevé la necesidad de ajustar la dosis ni de tener en cuenta otras consideraciones especiales en pacientes con insuficiencia hepática.

Pacientes de edad avanzada:

Se han realizado estudios clínicos en población de edad avanzada. En estos pacientes, no resulta necesario ajustar la dosis.

Población pediátrica:

No existe una recomendación de uso específica para Jetrea solución inyectable en la población pediátrica (niños menores de 18 años) para el tratamiento de la tracción vitreomacular (TVM), incluidos los casos en que ésta se presenta asociada a un agujero macular de diámetro menor o igual a 400 micrones. Los datos actualmente disponibles sobre el uso pediátrico están descritos en el inserto del producto.

Forma de administración:

Vial de un solo uso únicamente para vía intravítrea.

En el preoperatorio pueden administrarse colirios antibióticos según criterio del oftalmólogo.

Precauciones que deben tomarse antes de manipular o administrar este medicamento.

El procedimiento de inyección intravítrea debe llevarse a cabo en condiciones asépticas controladas, que incluyen la desinfección quirúrgica de las manos, el uso de guantes estériles, un campo estéril, un espéculo palpebral (o equivalente) estéril y la disponibilidad (en caso de ser necesario) de una paracentesis estéril. Antes de la inyección se debe desinfectar la piel de la zona periocular, párpado y superficie ocular, y se debe administrar una cantidad adecuada de anestesia y de antimicrobiano tópico de amplio espectro de acuerdo con la práctica médica habitual.

Solo se debe administrar 0,1 ml del total de 0,3 ml de la solución del vial. Antes de la inyección, se debe expulsar cualquier exceso de volumen para inyectar una dosis única de 0,1 ml que contiene 0,125 mg de ocriplasma. Para consultar las instrucciones de manipulación del medicamento consultar el inserto.

La aguja de inyección debe insertarse a 3,5 - 4,0 mm posteriormente al limbo y dirigirse hacia el centro de la cavidad vítrea evitando el meridiano horizontal. El volumen de inyección de 0,1 ml se libera entonces en la parte media del vítreo.

Vía de Administración: Inyección Intravítrea

Interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción
No se han realizado estudios específicos de interacciones.

Ocriplasma es una enzima proteolítica con actividad tipo serina-proteasa que podría estar presente en el ojo durante varios días tras la inyección intravítrea. La administración de otro medicamento en el mismo ojo, en un intervalo de tiempo corto, puede afectar la actividad de ambos medicamentos y por ello esta práctica no está recomendada.

No se dispone de datos clínicos del uso concomitante de ocriplasma con inhibidores del VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular).

No se prevén interacciones sistémicas.

Efectos Adversos:

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La inyección intravítrea de Jetrea solución inyectable puede ir seguida de alteraciones visuales transitorias. En estos casos, los pacientes no deben conducir ni utilizar máquinas hasta que se hayan resuelto dichas alteraciones visuales.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

En estudios clínicos se ha tratado a más de 800 pacientes con una inyección intravítrea de Jetrea solución inyectable, de los cuales más de 570 pacientes recibieron tratamiento con la dosis recomendada de 0,125 mg.

Todas las reacciones adversas fueron oculares. Las notificadas con mayor frecuencia, fueron la presencia de células flotantes en el vítreo (miodesopsias), dolor ocular y fotopsia, así como hemorragia conjuntival derivada del procedimiento de inyección. La mayoría de las reacciones adversas se presentaron en la primera semana posterior a la inyección. La mayoría de estas reacciones fueron no graves, de intensidad leve y se resolvieron en un período de entre 2 y 3 semanas. Síntomas visuales percibidos en el ojo contralateral o de manera bilateral también se han notificado.

La incidencia de reacciones adversas graves que se observaron en todos los estudios clínicos fue del 2,2% en pacientes tratados con Jetrea solución inyectable y del 2,4% en pacientes control.

Tabla de reacciones adversas

En la tabla que figura a continuación se resumen las reacciones adversas que se notificaron en estudios clínicos y durante la experiencia posterior a la comercialización.

Esta lista de reacciones, con una posibilidad razonable de tener una relación de causalidad con el procedimiento de inyección o con Jetrea solución inyectable, se presenta de acuerdo a lo estipulado en el sistema de clasificación de órganos del sistema MedDRA y a su frecuencia, empleando la siguiente convención: 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 ($< 1/10.000$) y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se disponen de mayor a menor orden de gravedad.

Trastornos oculares	<p><u>Muy frecuentes</u> Células flotantes en el vítreo (miodesopsias), dolor ocular, hemorragia conjuntival.</p> <p><u>Frecuentes</u> Agudeza visual disminuida, alteración visual, visión borrosa, hemorragia retiniana, hemorragia del vítreo, desgarro retiniano, desprendimiento de retina, presión intraocular aumentada, agujero macular, degeneración macular, degeneración retiniana, edema macular**, edema retiniano, epitelopatía pigmentaria de la retina, metamorfopsia, adherencias vítreas*, edema conjuntival, edema palpebral, vitritis, células en la cámara anterior, brote (flare) de cámara anterior, iritis, ftopsia, hiperemia de la conjuntiva, hiperemia ocular, desprendimiento del cuerpo vítreo, retinograma anormal*, irritación ocular, ojo seco, sensación de cuerpo extraño en los ojos, prurito en el ojo, molestia ocular, fotofobia, cromatopsia</p> <p><u>Poco frecuentes</u> Ceguera transitoria, subluxación del cristalino, ceguera nocturna, escotoma, reflejo pupilar alterado, defecto del campo visual, diplopía, hifema, miosis, pupilas desiguales, abrasión corneal, inflamación de cámara anterior, inflamación ocular, irritación conjuntival</p>
---------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

** incluso edema macular cistoide

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Agudeza visual disminuida:

En los estudios pivotaes de fase III controlados con placebo, el 7,7% de pacientes con Jetrea solución inyectable y el 1,6% de los pacientes con placebo sufrieron una

disminución transitoria aguda en la agudeza visual mejor corregida (BCVA) ≥ 2 líneas (≥ 10 letras ETDRS) durante la primera semana tras la inyección sin explicación alternativa para el cambio. Las disminuciones de la agudeza visual fueron generalmente reversibles dentro de 2 semanas sin necesidad de intervención.

Cromatopsia:

Se ha notificado discromatopsia (descrita generalmente como visión amarillenta) como una reacción adversa frecuente en pacientes a los que se les inyectó Jetrea solución inyectable. La mayoría de los efectos fueron no graves, leves y generalmente se resolvieron espontáneamente. El tiempo medio de resolución fue de 3 meses.

Retinograma anormal:

En pacientes a los que se les inyectó Jetrea solución inyectable se ha notificado como una reacción adversa frecuente la existencia de cambios electroretinográficos (ERG) consistentes en una disminución de la amplitud de las ondas a y b. En la mayoría de los casos también se notificó discromatopsia. En aproximadamente la mitad de los casos, los cambios ERG se habían resuelto en el momento de realizar la última consulta de seguimiento. El tiempo medio de resolución fue de 6 meses. Estos cambios en el ERG no fueron predictivos de la aparición de resultados negativos en lo referido a la agudeza visual.

Roturas retinianas (desgarros y desprendimiento):

En los estudios pivotaes de fase III controlados con placebo, se notificaron roturas retinianas (desgarros y desprendimiento) en el 1,9% de los pacientes a los que se les había inyectado Jetrea solución inyectable, frente a un 4,3% de los que se les había inyectado placebo. La mayoría de estos acontecimientos tuvieron lugar durante la vitrectomía o después de ella en ambos grupos. La incidencia de desprendimiento de retina antes de la vitrectomía fue del 0,4% en el grupo de Jetrea solución inyectable y en ningún paciente del grupo placebo, mientras que la incidencia de desgarros retinianos (sin desprendimiento) que se produjeron antes de la vitrectomía fue del 0,2% en el grupo de Jetrea solución inyectable y del 0,5% en el grupo placebo.

Agujero macular:

En los estudios pivotaes de fase III controlados con placebo, se notificaron casos de reaparición o empeoramiento de agujero macular en el 6,7% de la totalidad de los pacientes a los que se les inyectó Jetrea solución inyectable, frente a un 9,6% de los pacientes a los que se les había administrado una inyección de placebo. Aunque en los estudios pivotaes de fase III controlados con placebo, Jetrea solución inyectable ha mostrado ser útil en la inducción de cierre de los agujeros maculares asociados con la

tracción vitreomacular, en algunos casos se ha observado un incremento de tracción con posterior progresión o desarrollo de un nuevo agujero macular. El desarrollo de estos acontecimientos forma parte de la progresión natural de la enfermedad; sin embargo, resulta plausible que en algunos casos la ocriplasma contribuyese a ellos debido a su mecanismo de acción.

Adherencias vítreas:

En los estudios pivotaes de fase III controlados con placebo, se notificaron casos de empeoramiento de adherencia o tracción vitreomacular, en el 1,5% de la totalidad de los pacientes a los que se les inyectó Jetrea solución inyectable frente a un 1,1% correspondiente a los individuos a los que se les había administrado una inyección de placebo. El desarrollo de estos acontecimientos forma parte de la progresión natural de la enfermedad; sin embargo, resulta plausible que en algunos casos la ocriplasma contribuyese a ellos debido a su mecanismo de acción.

Subluxación/facodonesis del cristalino:

Se notificó un caso de subluxación/facodonesis del cristalino en ensayos clínicos en adultos que parece hallarse posiblemente relacionado con el tratamiento con JETREA solución inyectable. En un estudio pediátrico de evaluación de Jetrea solución inyectable como tratamiento coadyuvante a la vitrectomía, se notificó un caso de subluxación en un bebé prematuro al que se administró una única inyección intravítrea de 0,175 mg de Jetrea solución inyectable. En 3 especies animales se observó subluxación del cristalino con concentraciones de ocriplasma superiores a la concentración clínica propuesta.

A causa de la actividad proteolítica de la ocriplasma y a tenor de los hallazgos preclínicos y clínicos, no puede descartarse una posible subluxación o facodonesis del cristalino. De tener lugar este acontecimiento, debe tratarse de acuerdo a la práctica clínica habitual.

Por lo demás, en todas las situaciones antes mencionadas se recomienda realizar observaciones de manera sistemática.

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración
- Inserto versión CCDS v4.0 – 02-Jun-2015

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

Composición: Cada vial contiene:

Ingrediente	Unit Formula (mg/0.300mL)	Concentration (mg/mL)
Activo		
Ocriplasma	0.375	1.25

Forma farmacéutica: Solución Estéril Inyectable

Presentaciones: Frasco Vial x 0.3mL

Indicaciones: Jetrea (MR) solución inyectable está indicado en adultos para el tratamiento de la tracción vitreomacular (TVM), incluidos los casos en que ésta se presenta asociada a un agujero macular de diámetro menor o igual a 400 micrones

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Infecciones oculares o perioculares activas o sospecha de su existencia.

Precauciones y Advertencias:

Seguimiento posterior a la inyección:

Jetrea solución inyectable se administra únicamente mediante inyección intravítrea. Las inyecciones intravítreas se han asociado a inflamación/ infección intraocular, hemorragia intraocular y aumento de la presión intraocular (PIO). Deben emplearse siempre técnicas de inyección apropiadas y en condiciones asépticas.

Posteriormente a la inyección intravítrea, debe realizarse un seguimiento de los pacientes con el fin de detectar cualquier efecto adverso tales como (pero no limitados a) inflamación / infección intraocular y elevación de la PIO. Dentro de 60 minutos después de la inyección de Jetrea solución inyectable se han observado aumentos transitorios de la PIO con resultado de ceguera temporal y falta de riego del nervio óptico. Los controles para detectar elevaciones de la PIO pueden consistir en comprobar el riego sanguíneo de la cabeza del nervio óptico inmediatamente después de la inyección, junto con la realización de una tonometría dentro de los 30 minutos siguientes a la inyección. Puede evaluarse la

presencia de inflamación/ infección intraocular llevando a cabo una biomicroscopía entre 2 y 7 días después de la inyección.

Debe instruirse al paciente que notifique inmediatamente si experimenta síntomas que sugieran la existencia de inflamación/ infección intraocular, o cualquier otro síntoma visual u ocular. Si ocurre alguno de los acontecimientos mencionados anteriormente, se debe tratar al paciente siguiendo la práctica médica habitual.

Tratamiento bilateral

- No se ha estudiado la seguridad y eficacia de Jetrea solución inyectable cuando se administra en ambos ojos simultáneamente. Por lo tanto, no se recomienda la administración en ambos ojos simultáneamente.

Administración repetida

-No se ha estudiado adecuadamente la administración repetida de Jetrea solución inyectable en el mismo ojo, de modo que no se aconseja llevarla a cabo.

Población sin datos o con datos limitados

-No se han realizado estudios con Jetrea solución inyectable en pacientes que presenten agujeros maculares de gran diámetro (> 400 micrones), miopía elevada (corrección esférica > 8 dioptrías o longitud axial > 28 mm), afaquia, antecedentes de desprendimiento de retina regmatógeno, inestabilidad de la zónula del cristalino, cirugía ocular o inyección intraocular recientes (incluido el tratamiento con láser), retinopatía diabética proliferativa, retinopatías isquémicas, oclusiones de la vena retiniana y hemorragia vítrea. El tratamiento no está recomendado para este tipo de pacientes.

-Se dispone de escasa experiencia en pacientes con retinopatía diabética no proliferativa o que tengan antecedentes de uveítis (incluida la inflamación grave activa) o traumatismo ocular significativo, por lo que se debe actuar con precaución a la hora de tratar a estos pacientes.

Otros:

- No se puede descartar el potencial de subluxación o facodonesis del cristalino. En caso que esto ocurra, se debe tratar según la práctica médica habitual. Los pacientes se deben controlar adecuadamente.

- El efecto de ocriplasmina (especialmente en la inducción de resolución de adherencia vitreomacular o en causar desprendimiento del vítreo posterior [DVP] total) se reduce en sujetos con membrana epirretiniana (MER) o un diámetro de AVM > 1.500 micrones.

- Debido a un incremento potencial de las fuerzas de tracción, existe un riesgo de aparición de agujeros maculares nuevos o agrandados. Los pacientes se deben controlar adecuadamente.

- Existe el riesgo de una pérdida significativa, aunque transitoria, de la agudeza visual durante la primera semana tras la inyección. Los pacientes se deben controlar adecuadamente.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos relativos al uso de Jetrea solución inyectable en mujeres embarazadas. No se han realizado estudios de toxicidad para la reproducción. Se espera que, tras la inyección intravítrea, la exposición sistémica a Jetrea solución inyectable sea muy baja.

Jetrea solución inyectable no debe utilizarse durante el embarazo, a no ser que el beneficio clínico supere los posibles riesgos.

Lactancia:

Se desconoce si Jetrea solución inyectable se excreta en la leche materna.

Jetrea solución inyectable no debe utilizarse durante la lactancia, a no ser que el beneficio clínico supere los posibles riesgos.

Fertilidad:

No hay datos relativos al efecto que pueda ejercer Jetrea solución inyectable en la fertilidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

La inyección intravítrea de Jetrea solución inyectable puede ir seguida de alteraciones visuales transitorias. En estos casos, los pacientes no deben conducir ni utilizar máquinas hasta que se hayan resuelto dichas alteraciones visuales.

Dosificación y Grupo Etario:

Posología y forma de administración

Jetrea solución inyectable debe ser administrado por un oftalmólogo cualificado que tenga experiencia en inyecciones intravítreas. El diagnóstico de tracción vitreomacular (TVM) debe realizarse considerando un cuadro clínico completo incluyendo historial del paciente, examen clínico e investigación utilizando pruebas de diagnóstico actualmente reconocidas, tal como tomografía de coherencia óptica (TCO).

Posología:

Jetrea solución inyectable de ocriplasma 0,375 mg/0,3 ml es una formulación “lista para inyectar” que no requiere dilución adicional.

La dosis recomendada es de 0,125 mg en 0,1 ml de la solución, administrada una sola vez, como dosis única, mediante inyección intravítrea en el ojo afectado.

Cada vial debe usarse solo en una ocasión y para el tratamiento de un único ojo. No se recomienda el tratamiento con Jetrea solución inyectable en el otro ojo simultáneamente o dentro de los 7 días siguientes a la inyección inicial, con el fin de controlar la evolución tras la inyección, incluido el potencial de disminución de la visión en el ojo inyectado.

No se recomienda la administración repetida en el mismo ojo.

Poblaciones especiales:

Insuficiencia renal:

No se han realizado estudios específicos con Jetrea solución inyectable en pacientes con insuficiencia renal. No se prevé la necesidad de ajustar la dosis ni de tener en cuenta otras consideraciones especiales en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática:

No se han realizado estudios específicos con Jetrea solución inyectable en pacientes con insuficiencia hepática. No se prevé la necesidad de ajustar la dosis ni de tener en cuenta otras consideraciones especiales en pacientes con insuficiencia hepática.

Pacientes de edad avanzada:

Se han realizado estudios clínicos en población de edad avanzada. En estos pacientes, no resulta necesario ajustar la dosis.

Población pediátrica:

No existe una recomendación de uso específica para Jetrea solución inyectable en la población pediátrica (niños menores de 18 años) para el tratamiento de la tracción vitreomacular (TVM), incluidos los casos en que ésta se presenta asociada a un agujero macular de diámetro menor o igual a 400 micrones. Los datos actualmente disponibles sobre el uso pediátrico están descritos en el inserto del producto.

Forma de administración:

Vial de un solo uso únicamente para vía intravítrea.

En el preoperatorio pueden administrarse colirios antibióticos según criterio del oftalmólogo.

Precauciones que deben tomarse antes de manipular o administrar este medicamento.

El procedimiento de inyección intravítrea debe llevarse a cabo en condiciones asépticas controladas, que incluyen la desinfección quirúrgica de las manos, el uso de guantes estériles, un campo estéril, un espéculo palpebral (o equivalente) estéril y la disponibilidad (en caso de ser necesario) de una paracentesis estéril. Antes de la inyección se debe desinfectar la piel de la zona periorcular, párpado y superficie ocular, y se debe administrar una cantidad adecuada de anestesia y de antimicrobiano tópico de amplio espectro de acuerdo con la práctica médica habitual.

Solo se debe administrar 0,1 ml del total de 0,3 ml de la solución del vial. Antes de la inyección, se debe expulsar cualquier exceso de volumen para inyectar una dosis única de 0,1 ml que contiene 0,125 mg de ocriplasma. Para consultar las instrucciones de manipulación del medicamento consultar el inserto.

La aguja de inyección debe insertarse a 3,5 - 4,0 mm posteriormente al limbo y dirigirse hacia el centro de la cavidad vítrea evitando el meridiano horizontal. El volumen de inyección de 0,1 ml se libera entonces en la parte media del vítreo.

Vía de Administración: Inyección Intravítrea

Interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción
No se han realizado estudios específicos de interacciones.

Ocriplasma es una enzima proteolítica con actividad tipo serina-proteasa que podría estar presente en el ojo durante varios días tras la inyección intravítrea. La administración de otro medicamento en el mismo ojo, en un intervalo de tiempo corto, puede afectar la actividad de ambos medicamentos y por ello esta práctica no está recomendada.

No se dispone de datos clínicos del uso concomitante de ocriplasma con inhibidores del VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular).

No se prevén interacciones sistémicas.

Efectos Adversos:

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La inyección intravítrea de Jetrea solución inyectable puede ir seguida de alteraciones visuales transitorias. En estos casos, los pacientes no deben conducir ni utilizar máquinas hasta que se hayan resuelto dichas alteraciones visuales.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

En estudios clínicos se ha tratado a más de 800 pacientes con una inyección intravítrea de Jetrea solución inyectable, de los cuales más de 570 pacientes recibieron tratamiento con la dosis recomendada de 0,125 mg.

Todas las reacciones adversas fueron oculares. Las notificadas con mayor frecuencia, fueron la presencia de células flotantes en el vítreo (miodesopsias), dolor ocular y fotopsia, así como hemorragia conjuntival derivada del procedimiento de inyección. La mayoría de las reacciones adversas se presentaron en la primera semana posterior a la inyección. La mayoría de estas reacciones fueron no graves, de intensidad leve y se resolvieron en un período de entre 2 y 3 semanas. Síntomas visuales percibidos en el ojo contralateral o de manera bilateral también se han notificado.

La incidencia de reacciones adversas graves que se observaron en todos los estudios clínicos fue del 2,2% en pacientes tratados con Jetrea solución inyectable y del 2,4% en pacientes control.

Tabla de reacciones adversas

En la tabla que figura a continuación se resumen las reacciones adversas que se notificaron en estudios clínicos y durante la experiencia posterior a la comercialización.

Esta lista de reacciones, con una posibilidad razonable de tener una relación de causalidad con el procedimiento de inyección o con Jetrea solución inyectable, se presenta de acuerdo a lo estipulado en el sistema de clasificación de órganos del sistema MedDRA y a su frecuencia, empleando la siguiente convención: 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 ($< 1/10.000$) y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se disponen de mayor a menor orden de gravedad.

Trastornos oculares	<p><u>Muy frecuentes</u> Células flotantes en el vítreo (miodesopsias), dolor ocular, hemorragia conjuntival.</p> <p><u>Frecuentes</u> Agudeza visual disminuida, alteración visual, visión borrosa, hemorragia retiniana, hemorragia del vítreo, desgarro retiniano, desprendimiento de retina, presión intraocular aumentada, agujero macular, degeneración macular, degeneración retiniana, edema macular**, edema retiniano, epitelopatía pigmentaria de la retina, metamorfopsia, adherencias vítreas*, edema conjuntival, edema palpebral, vitritis, células en la cámara anterior, brote (flare) de cámara anterior, iritis, fotopsia, hiperemia de la conjuntiva, hiperemia ocular, desprendimiento del cuerpo vítreo, retinograma anormal*, irritación ocular, ojo seco, sensación de cuerpo extraño en los ojos, prurito en el ojo, molestia ocular, fotofobia, cromatopsia</p> <p><u>Poco frecuentes</u> Ceguera transitoria, subluxación del cristalino, ceguera nocturna, escotoma, reflejo pupilar alterado, defecto del campo visual, diplopía, hifema, miosis, pupilas desiguales, abrasión corneal, inflamación de cámara anterior, inflamación ocular, irritación conjuntival</p>
---------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

** Incluso edema macular cistoide

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Agudeza visual disminuida:

En los estudios pivotaes de fase III controlados con placebo, el 7,7% de pacientes con Jetrea solución inyectable y el 1,6% de los pacientes con placebo sufrieron una disminución transitoria aguda en la agudeza visual mejor corregida (BCVA) ≥ 2 líneas (≥ 10 letras ETDRS) durante la primera semana tras la inyección sin explicación alternativa para el cambio. Las disminuciones de la agudeza visual fueron generalmente reversibles dentro de 2 semanas sin necesidad de intervención.

Cromatopsia:

Se ha notificado discromatopsia (descrita generalmente como visión amarillenta) como una reacción adversa frecuente en pacientes a los que se les inyectó Jetrea solución inyectable. La mayoría de los efectos fueron no graves, leves y generalmente se resolvieron espontáneamente. El tiempo medio de resolución fue de 3 meses.

Retinograma anormal:

En pacientes a los que se les inyectó Jetrea solución inyectable se ha notificado como una reacción adversa frecuente la existencia de cambios electroretinográficos (ERG) consistentes en una disminución de la amplitud de las ondas a y b. En la mayoría de los casos también se notificó discromatopsia. En aproximadamente la mitad de los casos, los cambios ERG se habían resuelto en el momento de realizar la última consulta de seguimiento. El tiempo medio de resolución fue de 6 meses. Estos cambios en el ERG no fueron predictivos de la aparición de resultados negativos en lo referido a la agudeza visual.

Roturas retinianas (desgarros y desprendimiento):

En los estudios pivotaes de fase III controlados con placebo, se notificaron roturas retinianas (desgarros y desprendimiento) en el 1,9% de los pacientes a los que se les había inyectado Jetrea solución inyectable, frente a un 4,3% de los que se les había inyectado placebo. La mayoría de estos acontecimientos tuvieron lugar durante la vitrectomía o después de ella en ambos grupos. La incidencia de desprendimiento de retina antes de la vitrectomía fue del 0,4% en el grupo de Jetrea solución inyectable y en ningún paciente del grupo placebo, mientras que la incidencia de desgarros retinianos (sin desprendimiento) que se produjeron antes de la vitrectomía fue del 0,2% en el grupo de Jetrea solución inyectable y del 0,5% en el grupo placebo.

Agujero macular:

En los estudios pivotaes de fase III controlados con placebo, se notificaron casos de reaparición o empeoramiento de agujero macular en el 6,7% de la totalidad de los pacientes a los que se les inyectó Jetrea solución inyectable, frente a un 9,6% de los pacientes a los que se les había administrado una inyección de placebo. Aunque en los estudios pivotaes de fase III controlados con placebo, Jetrea solución inyectable ha mostrado ser útil en la inducción de cierre de los agujeros maculares asociados con la tracción vitreomacular, en algunos casos se ha observado un incremento de tracción con posterior progresión o desarrollo de un nuevo agujero macular. El desarrollo de estos acontecimientos forma parte de la progresión natural de la enfermedad; sin embargo, resulta plausible que en algunos casos la ocriplasma contribuyese a ellos debido a su mecanismo de acción.

Adherencias vítreas:

En los estudios pivotaes de fase III controlados con placebo, se notificaron casos de empeoramiento de adherencia o tracción vitreomacular, en el 1,5% de la totalidad de los pacientes a los que se les inyectó Jetrea solución inyectable frente a un 1,1% correspondiente a los individuos a los que se les había administrado una

inyección de placebo. El desarrollo de estos acontecimientos forma parte de la progresión natural de la enfermedad; sin embargo, resulta plausible que en algunos casos la ocriplasma contribuyese a ellos debido a su mecanismo de acción.

Subluxación/facodonesis del cristalino:

Se notificó un caso de subluxación/facodonesis del cristalino en ensayos clínicos en adultos que parece hallarse posiblemente relacionado con el tratamiento con JETREA solución inyectable. En un estudio pediátrico de evaluación de Jetrea solución inyectable como tratamiento coadyuvante a la vitrectomía, se notificó un caso de subluxación en un bebé prematuro al que se administró una única inyección intravítrea de 0,175 mg de Jetrea solución inyectable. En 3 especies animales se observó subluxación del cristalino con concentraciones de ocriplasma superiores a la concentración clínica propuesta.

A causa de la actividad proteolítica de la ocriplasma y a tenor de los hallazgos preclínicos y clínicos, no puede descartarse una posible subluxación o facodonesis del cristalino. De tener lugar este acontecimiento, debe tratarse de acuerdo a la práctica clínica habitual.

Por lo demás, en todas las situaciones antes mencionadas se recomienda realizar observaciones de manera sistemática.

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 11.3.14.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el Inserto versión CCDS v4.0 – 02-Jun-2015, para el producto de la referencia.

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

3.1.3.7. OMNITROPE SOLUCION INYECTABLE EN CARTUCHO DE 10 mg / 1.5 mL

Expediente : 20022714
Radicado : 2015144022
Fecha : 29/10/2015

Interesado : Novartis de Colombia S.A.
Fabricante : Sandoz GMBH

Composición: Cada 1.5 mL contiene 10 mg de somatropina recombinante (30 U.I.)

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Lactantes, niños y adolescentes con: trastorno del crecimiento debido a secreción insuficiente de la hormona de crecimiento (GH); trastorno del crecimiento asociado a síndrome de Turner; trastorno del crecimiento asociado a insuficiencia renal crónica; trastorno del crecimiento (puntuación de la desviación estándar actual de la talla (SDS) < 2.5 y sds < -1 ajustada para los padres) en niños y adolescentes nacidos con baja talla para su edad gestacional (PEG), con un peso al nacer y/o longitud por debajo de - 2 desviación estándar (DE), que no alcanzaron el estirón de crecimiento (velocidad de crecimiento (VC) sds < 0 durante el último año) a los cuatro años de edad o más.; el síndrome de Prader - Willi (SPW) para la mejoría del crecimiento y composición corporal.

El diagnóstico de spw debe ser confirmado por pruebas genéticas apropiadas.

Adultos: Terapia de sustitución en los adultos con deficiencia pronunciada de la hormona de crecimiento, se define como pacientes con deficiencia grave de la hormona de crecimiento en la edad adulta, a los pacientes con patología pituitaria hipotalámica conocida y con, por lo menos, una deficiencia hormonal de pituitaria conocida que no sea prolactina. Estos pacientes deben someterse a una prueba dinámica única, para así diagnosticar o excluir una deficiencia de la hormona del crecimiento.

En los pacientes con un comienzo de deficiencia gh aislada en la niñez (sin pruebas de enfermedad hipotálamo-hipofisaria o de la irradiación craneal). Se recomiendan dos pruebas dinámicas, excepto en aquellos que presenten concentraciones bajas de ig-i (sds < -2) que pueden ser considerados para recibir una sola prueba. El punto de corte de la prueba dinámica debe ser escrito.

Posología: La posología y la pauta de dosificación deben individualizarse; trastorno del crecimiento debido a secreción insuficiente de la hormona del crecimiento en los pacientes pediátricos; en términos generales se recomienda una dosis de 0.025 a 0.035 mg / kg de peso corporal por día o de 0.7 a 1.0 mg/ m (2) (metro cuadrado) de superficie corporal por día incluso dosis más altas han sido utilizadas. síndrome de Prader Willi para la mejora del crecimiento y composición corporal en los pacientes pediátricos: en general se recomienda una dosis de 0.035 mg/kg de peso corporal por día o 1.0 mg / metro cuadrado de superficie corporal por día, no exceder las dosis diarias de 2.7 mg.; trastorno del crecimiento asociado al síndrome de Turner: se recomienda una dosis de 0.045 a 0.050 mg/kg de peso corporal al día o 1.4 mg/ metro cuadrado de superficie corporal; trastorno del crecimiento asociado a insuficiencia renal crónica: se recomienda una dosis

de 1.4 mg/ metro cuadrado de superficie corporal al día (de 0.045 a 0.050 mg/kg de peso corporal al día); trastorno del crecimiento en los niños y adolescentes nacidos con baja talla para su edad gestacional (epg): se recomienda una dosis de 0.035 mg/kg de peso corporal pro día o (1 mg/metro cuadrado de superficie corporal por día)

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la somatropina o a alguno de los excipientes: La somatropina no debe usarse cuando existan indicios de actividad tumoral. Debiendo completarse el tratamiento antitumoral antes de inicial el tratamiento con somatropina. La somatropina no debe usarse en la promoción del crecimiento en los pacientes con epífisis cerradas. Los pacientes con enfermedad crítica aguda que presenten complicaciones después de cirugía cardiaca abdominal aguda o enfermedades similares no deben ser tratados con somatropina.

Precauciones y Advertencias: La dosis diaria máxima recomendada no debe ser excedida.

Sensibilidad a insulina:

Somatropina puede inducir un estado de resistencia a la insulina. Para pacientes con diabetes mellitus, la dosis de insulina puede requerir un ajuste cuando se instituye la terapia de somatropina. Los pacientes con diabetes, intolerancia a la glucosa, o factores de riesgo adicionales para diabetes deben ser monitoreados de cerca durante la terapia de somatropina.

Función tiroidea:

La hormona de crecimiento aumenta la conversión extra tiroidea de T_4 a T_3 , que puede resultar en una reducción del T_4 sérico y un aumento de las concentraciones séricas de T_3 . Si bien los niveles hormonales tiroideos periféricos han permanecido dentro de los rangos de referencia de sujetos sanos, teóricamente puede presentarse hipotiroidismo en sujetos con hipotiroidismo subclínico. Por esta razón, es necesario proceder al monitoreo de la función tiroidea en todos los pacientes. En pacientes con hipopituitarismo en la terapia estándar de remplazo, el efecto potencial del tratamiento con la hormona de crecimiento en la función tiroidea debe ser monitoreado de cerca.

En la deficiencia de hormona de crecimiento, secundaria al tratamiento de enfermedad maligna, se recomienda dar atención a los signos de relapso de la malignidad.

En pacientes con perturbaciones endocrinas, incluyendo la deficiencia de hormona de crecimiento, puede presentarse deslizamiento de la epífisis de la cadera con más frecuencia que en la población general. Los pacientes que cojeen durante el tratamiento con somatropina deben ser examinados clínicamente.

En infantes sobrevivientes de cáncer, se ha reportado un riesgo incrementado de un segundo neoplasma en pacientes tratados con somatropina después de su primer

neoplasma. Tumores intracraneales, en particular meningiomas, en pacientes tratados con radiación a la cabeza para el primer neoplasma, fueron los más comunes de estos segundos neoplasmas.

Hipertensión craneana benigna:

En caso de dolor de cabeza severo o recurrente, problemas visuales, náusea y/o vómito, se recomienda una fundoscopia para edema papilar. Si se confirma el edema papilar, se debe considerar un diagnóstico de hipertensión craneana benigna y, si es apropiado, se deberá discontinuar el tratamiento con hormona de crecimiento. Actualmente, las evidencias son insuficientes para poder recomendar un procedimiento específico sobre la continuación del tratamiento con hormonas de crecimiento en pacientes con hipertensión craneana resuelta. Si el tratamiento de hormonas de crecimiento es retomado, se requiere el monitoreo cuidadoso para síntomas de hipertensión craneana.

Leucemia:

Se ha reportado la ocurrencia de leucemia en un número reducido de pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento, algunos de los cuales fueron tratados con somatropina. Sin embargo, no hay evidencias de que la incidencia aumente en los receptores de hormonas de crecimiento sin factores de predisposición.

Anticuerpos:

Tal como ocurre con todos los productos con contenido de somatropina, un pequeño porcentaje de pacientes pueden desarrollar anticuerpos a somatropina. Somatropina ha dado origen a la formación de anticuerpos en cerca del 1% de los pacientes. La capacidad de unión de estos anticuerpos es baja y no produce efecto en la tasa de crecimiento. Las pruebas para anticuerpos de somatropina deben ser realizadas en todos los pacientes que presenten falta de respuesta sin explicación.

Pacientes mayores:

La experiencia con pacientes mayores de 80 años es limitada. Los pacientes mayores pueden ser más sensibles a la acción de somatropina, por lo que pueden tener más probabilidad de presentar reacciones adversas.

Enfermedad crítica aguda:

Los efectos de somatropina en la recuperación fueron estudiados en dos estudios placebo controlado que incluyeron a 522 pacientes adultos con enfermedad crítica que presentaron complicaciones tras una cirugía de corazón abierto, cirugía abdominal, trauma accidental múltiple o falla respiratoria aguda.

La mortalidad fue más elevada en pacientes tratados con 5.3 o 8 mg de somatropina, 42% vs. 19%. Con base en esa información, estos tipos de pacientes no deben ser tratados con somatropina. Como no hay información disponible sobre la seguridad de la terapia de sustitución de hormonas de crecimiento en pacientes con enfermedad crítica

aguda, los beneficios del tratamiento continuado en esta situación deben ser sopesados frente a los riesgos potenciales.

En todos los pacientes que desarrollen otra enfermedad crítica aguda o una similar, el posible beneficio del tratamiento con somatropina debe ser sopesado frente al riesgo potencial involucrado.

Síndrome de Prader-Willi:

En pacientes con PWS, el tratamiento debe ser siempre en combinación con una dieta con restricción de calorías.

Hay reportes de fatalidades asociadas con el uso de la hormona de crecimiento en pacientes pediátricos con PWS quienes tenían uno o más de los siguientes factores de riesgo: obesidad severa (pacientes con peso o altura superior a 200%), historia de deterioro respiratorio o apnea del sueño o infección respiratoria no identificada. Los pacientes con uno o más de estos factores de riesgo pueden tener riesgo incrementado.

Antes del inicio del tratamiento con somatropina, los pacientes con PWS, signos de obstrucción de las vías respiratorias superiores, apnea del sueño o infecciones respiratorias deben ser evaluados.

Si se observan hallazgos patológicos durante la evaluación de la obstrucción de las vías respiratorias superiores, el niño debe ser remitido a un especialista de oído, nariz y garganta para el tratamiento y resolución de la perturbación respiratoria antes de iniciar el tratamiento con hormonas de crecimiento.

La apnea del sueño debe ser evaluada antes del inicio del tratamiento con hormonas de crecimiento por medio de métodos reconocidos como sean la polisomnografía u oximetría durante la noche, y monitoreados si hay sospecha de apnea del sueño.

Si durante el tratamiento con somatropina los pacientes muestran signos de obstrucción de las vías respiratorias superiores (incluyendo inicio o aumento de la ronquera), habrá que interrumpir el tratamiento y proceder a una nueva evaluación de ENT.

Todos los pacientes con PWS deben ser monitoreados si hay sospecha de apnea del sueño.

Los pacientes deben ser monitoreados para signos de infección respiratoria, que deben ser diagnosticados lo más pronto posible y tratados agresivamente.

Todos los pacientes con PWS deben tener control de peso efectivo antes y durante el tratamiento con hormonas de crecimiento.

La escoliosis es común en pacientes con PWS. La escoliosis puede progresar en cualquier niño durante el crecimiento rápido. Los signos de escoliosis pueden ser monitoreados durante el tratamiento.

La experiencia con el tratamiento prolongado en adultos y en pacientes con PWS es limitada.

Niños pequeños para la edad de gestación (*small for gestational age, SGA*):

En niños pequeños con SGA, se deben excluir otras razones médicas o tratamientos que podrían explicar la perturbación del crecimiento antes de dar inicio al tratamiento.

En niños SGA, se recomienda medir la insulina y la glucosa sanguínea en ayuno antes del inicio del tratamiento, y de ahí en adelante cada año. En pacientes con aumento de riesgo de diabetes mellitus (por ej. historia familiar de diabetes, obesidad, resistencia severa a la insulina, acanthosis nigricans), se debe realizar la prueba de tolerancia a la glucosa oral (*oral glucose tolerance testing, OGTT*). Si se presenta diabetes manifiesta, no se debe administrar la hormona de crecimiento.

En niños SGA, se recomienda medir el nivel de IGF-I antes del inicio del tratamiento y de ahí en adelante dos veces al año. Si en las mediciones repetidas de los niveles de IGF-I exceden +2 SD comparadas con las referencias existentes para la edad y el estado de pubertad, el ratio IGF-I / IGFBP-3 puede tenerse en cuenta para considerar el ajuste de dosis.

La experiencia con el inicio del tratamiento en pacientes SGA cercanos al inicio de la pubertad es limitada. Por esta razón, no se recomienda iniciar el tratamiento cerca del inicio de la pubertad. La experiencia en pacientes con síndrome de Silver-Russell es limitada.

Parte del aumento de estatura obtenido al tratar niños de baja estatura nacidos con SGA con la hormona de crecimiento puede perderse si el tratamiento es suspendido antes de que alcance la estatura final.

Insuficiencia renal crónica:

En la insuficiencia renal crónica, la función renal debe estar por debajo del 50% de lo normal antes de iniciar la terapia. Para verificar la perturbación del crecimiento, se debe acompañar el crecimiento durante un año antes de la institución de la terapia. Durante este periodo, el tratamiento conservador para la insuficiencia renal (que incluye control de la acidosis, hiperparatiroidismo y estado nutricional) ya debe estar establecido y debe ser mantenido durante el tratamiento.

El tratamiento debe ser discontinuado en caso de trasplante renal.

Hasta la fecha, no hay disponibles datos sobre la estatura final en pacientes con insuficiencia renal crónica tratados con somatropina.

Pancreatitis en los niños:

Los niños tratados con somatropina tienen un mayor riesgo de desarrollar pancreatitis comparados con los adultos tratados con somatropina. Si bien es rara, se debe considerar la pancreatitis en niños tratados con somatropina quienes desarrollen dolor abdominal

Dosificación y Grupo Etario: Sólo debe recibir este medicamento de un médico que tenga experiencia con la hormona de crecimiento y que haya confirmado su diagnóstico.

Dosificación recomendada

La dosis depende de su tamaño, de la afección para la que recibe tratamiento y de lo bien que funcione la hormona de crecimiento en usted. Todas las personas son diferentes. El médico le aconsejará acerca de su dosis individualizada de Omnitrope en miligramos (mg) a partir de su peso corporal en kilogramos (kg) o por su superficie corporal, calculada a partir de su estatura y peso en metros cuadrados (m²), así como su pauta de tratamiento. No cambie la dosificación y la pauta de tratamiento sin consultarle al médico.

Niños con deficiencia de la hormona de crecimiento:

0,025 a 0,035 mg/kg de peso corporal al día o 0,7 a 1,0 mg/m² de superficie corporal al día. Pueden utilizarse dosis más altas. Cuando la deficiencia de hormona de crecimiento continúa durante la adolescencia, Omnitrope® debe continuarse hasta finalizar el desarrollo físico.

Niñas con síndrome de Turner:

0,045 a 0,050 mg/kg de peso corporal al día o 1,4 mg/m² de superficie corporal al día.

Niños con insuficiencia renal crónica:

0,045 a 0,050 mg/kg de peso corporal al día o 1,4 mg/m² de superficie corporal al día). Pueden ser necesarias dosis más altas si la velocidad de crecimiento es demasiado baja. Puede ser necesario un ajuste de la dosis después de seis meses de tratamiento.

Niños con síndrome de Prader-Willi:

0,035 mg/kg de peso corporal al día o 1,0 mg/m² de superficie corporal al día. La dosificación diaria no debe ser superior a 2,7 mg. El tratamiento no debe utilizarse en los niños que casi han dejado de crecer después de la pubertad.

Niños nacidos más pequeños o más ligeros que lo esperado y con un trastorno del crecimiento:

0,035 mg/kg de peso corporal al día o 1,0 mg/m² de superficie corporal al día. Es importante continuar el tratamiento hasta que se alcance la estatura final. El tratamiento debe suspenderse después del primer año si no responde, o si ha alcanzado la estatura final y dejado de crecer.

Adultos con deficiencia de la hormona de crecimiento:

Si la deficiencia de la hormona de crecimiento comienza durante la vida adulta, debe comenzar con 0,15 a 0,3 mg al día. Esta dosificación debe aumentarse gradualmente según los resultados de los análisis de sangre, así como la respuesta clínica y los efectos secundarios. La dosis de mantenimiento diaria rara vez es superior a 1,0 mg diarios. Las mujeres pueden necesitar dosis más altas que los hombres. La dosificación debe vigilarse cada seis meses. Debe utilizarse la dosis mínima eficaz. Siga las instrucciones que le haya dado el médico.

Vía de Administración: Subcutanea

Interacciones: El tratamiento concomitante con glucocorticoides puede inhibir los efectos promotores del crecimiento de los productos con contenido de somatropina. Siendo así, los pacientes tratados con glucocorticoides deben ser objeto de monitoreo cuidadoso de su crecimiento para evaluar el potencial impacto del tratamiento con glucocorticoides en el crecimiento

Los datos de un estudio de interacción realizado con pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento sugiere que la administración de somatropina puede aumentar la depuración de compuestos que se sabe son metabolizados por las isoenzimas de citocromo P450. La depuración de compuestos metabolizados por el citocromo P 450 3A4 (por ejemplo, esteroides sexuales, corticoesteroides, anticonvulsivantes y ciclosporina) puede aumentar especialmente, conllevando a menores niveles plasmáticos de estos compuestos. El significado clínico de este hecho no es conocido.

Efectos Adversos: Los pacientes con deficiencia de la hormona de crecimiento se caracterizan por el déficit de volumen extracelular. Cuando se inicia el tratamiento con somatropina, este déficit es rápidamente corregido. En pacientes adultos, las reacciones adversas relacionadas con la retención de líquidos, como sean el edema periférico, rigidez musculo-esquelética, artralgia, mialgia y parestesia son comunes. En general estos eventos adversos son leves a moderados, presentándose en los primeros meses de tratamiento y desapareciendo espontáneamente o con la reducción de la dosis.

La incidencia de estos efectos adversos está relacionada con la dosis administrada, la edad de los pacientes, y posiblemente inversamente relacionada con la edad del paciente en el inicio de la deficiencia de hormona de crecimiento. Estos efectos adversos son poco comunes en los niños.

Somatropina ha dado origen a la formación de anticuerpos en aproximadamente el 1% de los pacientes. La capacidad de unión de estos anticuerpos ha sido baja y no se han observado cambios clínicos asociados con su formación.

Los efectos no deseados han sido observados y reportados durante el tratamiento con somatropina con las frecuencias a continuación: Muy común ($\geq 1/10$); común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco común ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$); muy rara ($< 1/10,000$), no conocido (no puede ser estimado de la data disponible)

Ensayos clínicos en niños con déficit de hormona de crecimiento

Tratamiento a largo término de niños con problemas de crecimiento debido a insuficiente secreción de hormona de crecimiento

Neoplasmas benignos, malignos y no especificados (incluyendo quistes y pólipos):
Poco común: Leucemia †

Desordenes del metabolismo y la nutrición:

No conocido: diabetes mellitus Tipo 2

Perturbaciones del sistema nervioso:

No conocido: Parestesia*, hipertensión benigna intracraneal

Perturbaciones músculo esqueléticas y del tejido conectivo:

Poco comunes: Artralgia*

No conocidas: Mialgia*, rigidez musculo esquelética*

Perturbaciones generales y condiciones en el sitio de administración:

Muy comunes: Reacción en el sitio de inyección\$

No conocidas: Edema periférico*

Investigaciones:

No conocidas: Decrecimiento de cortisol sanguíneo ‡

* En general, estos efectos adversos son leves a moderados, surgen en los primeros meses de tratamiento, y disminuyen espontáneamente o con reducción de dosis. La incidencia de estos eventos adversos se relaciona con la dosis administrada, la edad de los pacientes, y está posiblemente relacionado de manera inversa a la edad de los pacientes en el inicio de la deficiencia de la hormona de crecimiento.

\$ Han sido reportados reacciones transitorias en niños en el lugar de la inyección

‡ Significancia Clínica no conocida.

† Reportados en niños con deficiencia de hormona de crecimiento tratados con somatropina, pero a incidencia parece ser similar en niños sin deficiencia de hormona de crecimiento.

Ensayos clínicos en niños con insuficiencia renal crónica

Tratamiento a largo termino de niños con deficiencia de crecimiento debida a insuficiencia renal crónica

Neoplasmas benignos, malignos y no especificados (incluyendo quistes y pólipos):
No conocido: Leucemia †

Desordenes del metabolismo y la nutrición:
No conocido: diabetes mellitus Tipo 2

Perturbaciones del sistema nervioso:
No conocido: Parestesia*, hipertensión benigna intracraneal

Perturbaciones músculo esqueléticas y del tejido conectivo:
No conocidas: Artralgia*, Mialgia*, rigidez musculo esquelética*

Perturbaciones generales y condiciones en el sitio de administración:
Comunes: Reacción en el sitio de inyección\$
No conocidas: Edema periférico*

Investigaciones:
No conocidas: Decrecimiento de cortisol sanguíneo ‡

* En general, estos efectos adversos son leves a moderados, surgen en los primeros meses de tratamiento, y disminuyen espontáneamente o con reducción de dosis. La incidencia de estos eventos adversos se relaciona con la dosis administrada, la edad de los pacientes, y está posiblemente relacionado de manera inversa a la edad de los pacientes en el inicio de la deficiencia de la hormona de crecimiento.

\$ Han sido reportados reacciones transitorias en niños en el lugar de la inyección

‡ Significancia Clínica no conocida.

† Reportados en niños con deficiencia de hormona de crecimiento tratados con somatropina, pero a incidencia parece ser similar en niños sin deficiencia de hormona de crecimiento.

Ensayos clínicos en niños con SGA

Tratamiento a largo termino de niños con perturbaciones del crecimiento debidas a nacidos pequeños para la edad gestacional

Neoplasmas benignos, malignos y no especificados (incluyendo quistes y pólipos):
No conocido: Leucemia †

Desordenes del metabolismo y la nutrición:

No conocido: Diabetes mellitus Tipo 2

Perturbaciones del sistema nervioso:

No conocido: Parestesia*, hipertensión benigna intracraneal

Perturbaciones músculo esqueléticas y del tejido conectivo:

Poco común: Artralgia*

No conocidas: Mialgia*, rigidez musculo esquelética*

Perturbaciones generales y condiciones en el sitio de administración:

Comunes: Reacción en el sitio de inyección\$

No conocidas: Edema periférico*

Investigaciones:

No conocidas: Decrecimiento de cortisol sanguíneo ‡

* En general, estos efectos adversos son leves a moderados, surgen en los primeros meses de tratamiento, y disminuyen espontáneamente o con reducción de dosis. La incidencia de estos eventos adversos se relaciona con la dosis administrada, la edad de los pacientes, y está posiblemente relacionado de manera inversa a la edad de los pacientes en el inicio de la deficiencia de la hormona de crecimiento.

\$ Han sido reportados reacciones transitorias en niños en el lugar de la inyección

‡ Significancia Clínica no conocida.

† Reportados en niños con deficiencia de hormona de crecimiento tratados con somatropina, pero a incidencia parece ser similar en niños sin deficiencia de hormona de crecimiento.

Ensayos clinicos en PWS

Tratamiento a largo término y mejora de la postura corporal de niños con perturbación de crecimiento debida a síndrome de Prader-Willi

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

No conocido: Leucemia †

Desordenes del metabolismo y la nutrición:

No conocido: diabetes mellitus Tipo 2

Perturbaciones del sistema nervioso:

Común: Parestesia*, hipertensión benigna intracraneal

Perturbaciones músculo esqueléticas y del tejido conectivo:

Común: Artralgia*, Mialgia*,

No conocidas: rigidez musculo esquelética*

Perturbaciones generales y condiciones en el sitio de administración:

Comunes: Edema periférico*

No conocidas: Reacción en el sitio de inyección\$

Investigaciones:

No conocidas: Decrecimiento de cortisol sanguíneo ‡

* En general, estos efectos adversos son leves a moderados, surgen en los primeros meses de tratamiento, y disminuyen espontáneamente o con reducción de dosis. La incidencia de estos eventos adversos se relaciona con la dosis administrada, la edad de los pacientes, y está posiblemente relacionado de manera inversa a la edad de los pacientes en el inicio de la deficiencia de la hormona de crecimiento.

\$ Han sido reportados reacciones transitorias en niños en el lugar de la inyección

‡ Significancia Clínica no conocida.

† Reportados en niños con deficiencia de hormona de crecimiento tratados con somatropina, pero a incidencia parece ser similar en niños sin deficiencia de hormona de crecimiento.

Ensayos clínicos en adultos con GHD

Terapia de reemplazo en adultos con deficiencia de hormona de crecimiento

Desordenes del metabolismo y la nutrición:

No conocido: diabetes mellitus Tipo 2

Perturbaciones del sistema nervioso:

Comun: Parestesia*, síndrome del túnel carpal

No conocidas: hipertensión craneal benigna

Perturbaciones músculo esqueléticas y del tejido conectivo:

Muy Común: Artralgia*,

Común: Mialgia*, rigidez musculo esquelética*

Perturbaciones generales y condiciones en el sitio de administración:

Muy Comunes: Edema periférico*

No conocidas: Reacción en el sitio de inyección\$

Investigaciones:

No conocidas: Decrecimiento de cortisol sanguíneo ‡

* En general, estos efectos adversos son leves a moderados, surgen en los primeros meses de tratamiento, y disminuyen espontáneamente o con reducción de dosis. La incidencia de estos eventos adversos se relaciona con la dosis administrada, la edad de los pacientes, y está posiblemente relacionado de manera inversa a la edad de los pacientes en el inicio de la deficiencia de la hormona de crecimiento.

\$ Han sido reportados reacciones transitorias en niños en el lugar de la inyección

‡ Significancia Clínica no conocida.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas:

Reducción de niveles de cortisol sérico:

Se ha reportado que Somatropina reduce los niveles de cortisol sérico, posiblemente por afectar las proteínas transportadoras o por afectar el clearance hepático. La relevancia clínica de estos hallazgos puede ser limitada. No obstante, el reemplazo de la terapia de corticosteroides debe ser optimizada antes del inicio de la terapia con somatropina.

Síndrome de Prader-Willi:

En la experiencia de post-mercadeo se han reportado casos raros de muerte súbita en pacientes afectados por el síndrome de Prader-Willi tratados con somatropina, aunque no ha sido demostrada una relación causal.

Leucemia:

Casos de leucemia (raros o muy raros) han sido reportados en niños con deficiencia de hormona de crecimiento tratados con somatropina e incluidos en la experiencia post-mercadeo. No obstante, no hay evidencia de un riesgo incrementado de leucemia sin factores de predisposición, tales como radiación al cerebro o a la cabeza.

Deslizamiento de la epífisis capital femoral y la enfermedad de Legg-Calvé-Perthes

Deslizamiento de la epífisis capital femoral y la enfermedad de Legg-Calvé-Perthes han sido reportados en niños tratados con hormona de crecimiento.

Deslizamiento de la epífisis capital femoral ocurre más frecuentemente en casos de desórdenes endocrinos y Legg-Calvé-Perthes es más frecuente en casos de estatura corta. Pero se desconoce si estas dos patologías, son más frecuentes o no cuando hay tratamiento con somatropina. El diagnóstico debe ser considerado en un niño con falta de confort o dolor en cadera o rodilla.

Otras reacciones adversas:

Otras reacciones adversas pueden ser consideradas como efectos de clase de somatropina, tales como posible hiperglicemia causada por sensibilidad disminuida a la insulina, decrecimiento de los niveles de tiroxina libre e hipertensión craneal benigna.

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 renovación de registro sanitario
- Inserto versión enero de 2015 en evaluación en comisión revisora radicado 2015108994

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.

3.1.3.8. PNEUMO 23

Expediente : 51912
 Radicado : 2015142495
 Fecha : 27/10/2015
 Interesado : Sanofi Pasteur S.A.

Composición: Cada 0,5mL contiene: Poliósidos purificados de: *Streptococcus Pneumoniae* tipo 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8,9N,9V,10A,11A,12F,14,15B,17F,18C,19A,19F,20, 22F, 23F,33F: 0,02500mg.

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Este medicamento es una vacuna indicada para la prevención de las neumonías neumocócicas y el resto de infecciones neumocócicas graves (septicemia, meningitis, etc.) causadas por los tipos de neumococos (*Streptococcus pneumoniae*) que contiene la vacuna. Pneumo 23 está indicada particularmente en sujetos de más de 2 años con alto riesgo de infección neumocócica o de complicaciones asociadas. Las personas en riesgo que deben vacunarse se determinan en función de las recomendaciones oficiales.

Esta vacuna no es eficaz para la prevención de la otitis media aguda, la sinusitis y otras infecciones frecuentes de las vías respiratorias superiores.

Contraindicaciones: No use pneumo 23 si usted o su hijo es alérgico a los principios activos o a cualquiera de los demás componentes de pneumo 23 o si usted o su hijo ha sufrido anteriormente una reacción alérgica tras una inyección de pneumo 23 o de una vacuna de composición similar.

Si usted o su hijo tiene una infección con fiebre alta. En ese caso, la vacunación debe posponerse hasta la curación.

Precauciones y Advertencias:

Tenga cuidado con PNEUMO 23:

- Esta vacuna no debe administrarse mediante inyección en un vaso sanguíneo.
- Si usted o su hijo tiene programada una extirpación del bazo (esplenectomía) o el inicio de un tratamiento que disminuya la inmunidad (quimioterapia u otro), es preferible que reciba la vacuna con dos semanas de antelación como mínimo.
- Si usted o su hijo va a recibir un tratamiento que disminuya la inmunidad, dicho tratamiento podría reducir la respuesta inmunitaria y su médico decidirá si es conveniente retrasar la vacunación hasta después del tratamiento.
- Si usted o su hijo está afectado por una disminución permanente de la inmunidad (inmunodeficiencia crónica) como el sida, su médico podrá recomendar la vacunación, aunque la respuesta inmunitaria sea limitada.
- Si usted o su hijo ha tenido un episodio presunto o confirmado de infección neumocócica, la vacunación neumocócica no está contraindicada y su médico podrá decidir vacunarle.
- Si usted o su hijo ha sido vacunado con PNEUMO 23 en los tres años anteriores, la vacuna no está en general recomendada. Si existe un motivo específico, su médico decidirá si es conveniente la revacunación aplicando estrictamente las indicaciones mencionadas.
- Si usted o su hijo tiene trastornos sanguíneos (como hemofilia o recuento de plaquetas anormalmente bajo (trombocitopenia) o si recibe un tratamiento para fluidificar la sangre (anticoagulante).
- Antes de la vacunación, su médico le hará preguntas sobre usted o su hijo: estado de salud, historial de vacunas personal y familiar y aparición de posibles efectos secundarios desarrollados después de vacunaciones anteriores.
- Si usted o su hijo ya ha presentado reacciones alérgicas importantes (graves a intensas) en las 48 horas siguientes a la inyección de una vacuna de composición similar, su médico reconsiderará cuidadosamente la revacunación.

Reacciones adversas:

Basándose en las declaraciones espontáneas, se han notificado las siguientes reacciones adversas con Pneumo 23 tras la comercialización de la vacuna. No es posible calcular con precisión su frecuencia exacta

Estas reacciones se han notificado muy rara vez ($< 1/10000$). De estas reacciones las más frecuentes son fiebre y reacciones locales en el lugar de la inyección.

- Aumento del tamaño de ganglios linfáticos (linfadenopatía)
- Dolor de cabeza (cefaleas)
- Convulsiones consecutivas a una fuerte fiebre (convulsiones febriles), especialmente de niños
- Erupción cutánea extensa (rash), urticaria
- Dolor muscular (mialgia), dolor articular (artralgia)
- Inflamación de la capa profunda de la piel (celulitis) en el lugar de la inyección
- Reacciones en el lugar de la inyección tales como dolor, enrojecimiento, hinchazón e induración
- Hinchazón de la extremidad vacunada
- Fiebre
- Sensación de cansancio
- Sensación de malestar generalizado
- Reacción inflamatoria local en torno al lugar de la inyección (reacción de Arthus): dolor, hinchazón e induración que pueden ser intensos. Estas reacciones son reversibles carecen de secuelas y aparecen generalmente en personas con una concentración sanguínea de anticuerpos antineumococcos inicialmente elevada.

Interacciones:

En adultos esta vacuna puede administrarse simultáneamente con una vacuna antigripal, utilizando jeringas diferentes y lugares de inyección separados.

En niños, la administración con otras vacunas pediátricas no se ha documentado.

Dosificación y grupo etario:

Posología

Usted o su hijo recibirá una dosis de 0.5mL por inyección en la primera vacunación.

Vía de administración: IM. SC.

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 la renovación del registro sanitario
- Información para prescribir e Inserto versión de Octubre de 2011
- Resumen de las características del producto

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

Indicaciones: Este medicamento es una vacuna indicada para la prevención de las neumonías neumocócicas y el resto de infecciones neumocócicas graves (septicemia, meningitis, etc.) causadas por los tipos de neumococos (*Streptococcus pneumoniae*) que contiene la vacuna. Pneumo 23 está indicada particularmente en sujetos de más de 2 años con alto riesgo de infección neumocócica o de complicaciones asociadas. Las personas en riesgo que deben vacunarse se determinan en función de las recomendaciones oficiales.

Esta vacuna no es eficaz para la prevención de la otitis media aguda, la sinusitis y otras infecciones frecuentes de las vías respiratorias superiores.

Contraindicaciones: No use pneumo 23 si usted o su hijo es alérgico a los principios activos o a cualquiera de los demás componentes de pneumo 23 o si usted o su hijo ha sufrido anteriormente una reacción alérgica tras una inyección de pneumo 23 o de una vacuna de composición similar.

Si usted o su hijo tiene una infección con fiebre alta. En ese caso, la vacunación debe posponerse hasta la curación.

Precauciones y Advertencias:

Tenga cuidado con PNEUMO 23:

- Esta vacuna no debe administrarse mediante inyección en un vaso sanguíneo.

- Si usted o su hijo tiene programada una extirpación del bazo (esplenectomía) o el inicio de un tratamiento que disminuya la inmunidad (quimioterapia u otro), es preferible que reciba la vacuna con dos semanas de antelación como mínimo.
- Si usted o su hijo va a recibir un tratamiento que disminuya la inmunidad, dicho tratamiento podría reducir la respuesta inmunitaria y su médico decidirá si es conveniente retrasar la vacunación hasta después del tratamiento.
- Si usted o su hijo está afectado por una disminución permanente de la inmunidad (inmunodeficiencia crónica) como el sida, su médico podrá recomendar la vacunación, aunque la respuesta inmunitaria sea limitada.
- Si usted o su hijo ha tenido un episodio presunto o confirmado de infección neumocócica, la vacunación neumocócica no está contraindicada y su médico podrá decidir vacunarle.
- Si usted o su hijo ha sido vacunado con PNEUMO 23 en los tres años anteriores, la vacuna no está en general recomendada. Si existe un motivo específico, su médico decidirá si es conveniente la revacunación aplicando estrictamente las indicaciones mencionadas.
- Si usted o su hijo tiene trastornos sanguíneos (como hemofilia o recuento de plaquetas anormalmente bajo (trombocitopenia) o si recibe un tratamiento para fluidificar la sangre (anticoagulante).
- Antes de la vacunación, su médico le hará preguntas sobre usted o su hijo: estado de salud, historial de vacunas personal y familiar y aparición de posibles efectos secundarios desarrollados después de vacunaciones anteriores.
- Si usted o su hijo ya ha presentado reacciones alérgicas importantes (graves a intensas) en las 48 horas siguientes a la inyección de una vacuna de composición similar, su médico reconsiderará cuidadosamente la revacunación.

Reacciones adversas:

Basándose en las declaraciones espontáneas, se han notificado las siguientes reacciones adversas con Pneumo 23 tras la comercialización de la vacuna. No es posible calcular con precisión su frecuencia exacta

Estas reacciones se han notificado muy rara vez (< 1/10000). De estas reacciones las más frecuentes son fiebre y reacciones locales en el lugar de la inyección.

- Aumento del tamaño de ganglios linfáticos (linfadenopatía)
- Dolor de cabeza (cefaleas)
- Convulsiones consecutivas a una fuerte fiebre (convulsiones febriles), especialmente de niños
- Erupción cutánea extensa (rash), urticaria

- Dolor muscular (mialgia), dolor articular (artralgia)
- Inflamación de la capa profunda de la piel (celulitis) en el lugar de la inyección
- Reacciones en el lugar de la inyección tales como dolor, enrojecimiento, hinchazón e induración
- Hinchazón de la extremidad vacunada
- Fiebre
- Sensación de cansancio
- Sensación de malestar generalizado
- Reacción inflamatoria local en torno al lugar de la inyección (reacción de Arthus): dolor, hinchazón e induración que pueden ser intensos. Estas reacciones son reversibles carecen de secuelas y aparecen generalmente en personas con una concentración sanguínea de anticuerpos antineumococcos inicialmente levada.

Interacciones:

En adultos esta vacuna puede administrarse simultáneamente con una vacuna antigripal, utilizando jeringas diferentes y lugares de inyección separados. En niños, la administración con otras vacunas pediátricas no se ha documentado.

Dosificación y grupo etario:

Posología

Usted o su hijo recibirá una dosis de 0.5mL por inyección en la primera vacunación.

Vía de administración: IM. SC.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar la Información para prescribir, el inserto versión de Octubre de 2011 y el resumen de las características del producto, para el producto de la referencia

3.1.3.9. CRESP®

Expediente : 20101671
Radicado : 2015149393
Fecha : 10/11/2015

Interesado : Laboratorios Synthesis S.A.S
 Fabricante : Dr. Reddy's Laboratories Limited, Biologic Development Center

Composición: Darbepoetina alfa (origen ADN-r).

Cada vial de 1 ml de dosis única de Cresp® contiene 25, 40, 60, 100, 150, 200, 300 ó 500 microgramos (μg) de la sustancia activa darbepoyetina alfa.

Cada jeringa pre-llenada de dosis única de Cresp® contiene 25, 40, 60, 100, 150, 200, 300 ó 500 microgramos (μg) de la sustancia activa darbepoyetina alfa.

Forma farmacéutica: Solución para inyección-jeringa prellenada

Indicaciones: Tratamiento de la anemia sintomática asociada a insuficiencia renal crónica (IRC) en adultos y pacientes pediátricos.

Tratamiento de la anemia sintomática en pacientes adultos con cáncer con patologías malignas no mieloides tratados con quimioterapia.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la Darbepoetina alfa, a EPOHu-r o a cualquiera de los componentes del producto. Hipertensión mal controlada.

Precauciones y Advertencias:

1. Generales:

a. La presión arterial de todos los pacientes, se debe controlar especialmente al inicio del tratamiento con Cresp®. En pacientes con IRC tratados con Darbepoetina, se han observado casos de hipertensión grave, incluyendo crisis hipertensiva, encefalopatía hipertensiva y ataques. Si fuera difícil controlar la presión arterial mediante la instauración de medidas apropiadas, se puede contemplar la posibilidad de disminuir la dosis de Cresp® o la suspensión del tratamiento.

b. Con objeto de asegurar una eritropoyesis efectiva, se deben determinar los niveles de hierro en todos los pacientes antes y durante el tratamiento, pudiendo ser necesario un tratamiento con un suplemento de hierro.

c. Siempre se debe determinar la causa subyacente, ante una ausencia de respuesta al tratamiento con Cresp®. Las deficiencias de hierro, ácido fólico o vitamina B12 reducen la efectividad de la Darbepoetina y por lo tanto, deben corregirse. Las infecciones intercurrentes, los episodios inflamatorios o traumáticos, las hemorragias ocultas, la hemólisis, la toxicidad grave por aluminio, las enfermedades hematológicas subyacentes o la fibrosis de médula ósea pueden comprometer también la respuesta eritropoyética; en estos casos, se debe considerar la realización de un recuento de reticulocitos como

parte de la evaluación. Si se han excluido las causas comunes de falta de respuesta, y el paciente presenta reticulocitopenia, se considerará la realización de un examen de la médula ósea. Si la biopsia de la médula ósea es compatible con la aplasia pura de células rojas, se realizará un test de anticuerpos anti-eritropoyetina.

d. Se han descrito casos de aplasia pura de células rojas causada por anticuerpos neutralizantes Anti-eritropoyetina, asociados a tratamientos con agentes estimulantes de la eritropoyesis, incluyendo Darbepoetina. La mayoría de los mismos han sido encontrados en pacientes con insuficiencia renal crónica tratados por vía subcutánea. Se ha observado que estos anticuerpos presentan reacciones cruzadas con todas las proteínas eritropoyéticas, por lo que los pacientes en los que se sospeche o se haya confirmado la presencia de anticuerpos neutralizantes contra eritropoyetina, no deben ser tratados con Cresp®.

e. Una reducción paradójica en la concentración de hemoglobina y el desarrollo de anemia grave asociada con recuentos bajos de reticulocitos durante el tratamiento con Cresp®, debería llevar a la interrupción del tratamiento y a la realización de un test con anticuerpos de anti-eritropoyetina.

f. Cresp® no está aprobado en el tratamiento de la anemia asociada a hepatitis C.

g. No se tienen datos a la fecha, acerca de como es el comportamiento de Cresp® en pacientes con función hepática alterada. Debido a que el hígado parece ser la principal vía de eliminación de Darbepoetina alfa, Cresp® debe ser administrado con precaución en pacientes con enfermedad hepática.

h. Cresp® debe utilizarse con precaución en los pacientes con anemia de células falciformes.

i. El uso indebido de Cresp® por personas sanas puede producir un aumento excesivo del volumen de la masa globular. Ello puede asociarse a complicaciones del sistema cardiovascular que pueden llegar a tener consecuencias fatales.

j. En pacientes con insuficiencia renal crónica, la concentración de hemoglobina en la fase de mantenimiento no debe exceder el límite de 12 g/dL (7.5 mmol/L). En ensayos clínicos con agentes estimulantes de la eritropoyesis, se ha observado un aumento del riesgo de muerte, de aparición de episodios cardiovasculares graves o cerebrovasculares- incluyendo ictus- y de trombosis de los accesos vasculares; igualmente, no se han observado beneficios significativos en cuanto a la posibilidad de reducción de transfusiones, cuando se intenta alcanzar niveles de hemoglobina superiores a 12 g/dl (7.5 mmol/L).

k. El tratamiento con suplementos de hierro está recomendado para todos los pacientes cuyos niveles de Ferritina séricos sean inferiores a 100 µg/L o cuya saturación de Transferrina esté por debajo del 20%.

l. Cresp® se debe utilizar con precaución en pacientes epilépticos. Se han notificado casos de convulsiones en pacientes tratados con Darbepoetina.

2. Pacientes con Insuficiencia Renal Crónica

a. En pacientes con insuficiencia renal crónica, la concentración de hemoglobina en la fase de mantenimiento no debe exceder el límite de 12 g/dL (7.5 mmol/L). En ensayos clínicos con agentes estimulantes de la eritropoyesis, se ha observado un aumento del riesgo de muerte, de aparición de episodios cardiovasculares graves o cerebrovasculares- incluyendo ictus- y de trombosis de los accesos vasculares; igualmente, no se han observado beneficios significativos en cuanto a la posibilidad de reducción de transfusiones, cuando se intenta alcanzar niveles de hemoglobina superiores a 12 g/dl (7.5 mmol/L).

b. Los niveles séricos de potasio deben vigilarse regularmente durante el tratamiento con Cresp®. Se ha reportado elevación de los niveles de potasio en algunos pacientes tratados con Darbepoetina, aunque no se ha establecido una relación de causalidad. Si se observaran niveles de potasio altos o una elevación de los mismos, debería considerarse la suspensión del tratamiento con Cresp® hasta que dichos niveles sean corregidos.

3. Población pediátrica con insuficiencia renal crónica:

Existen datos limitados en relación con la seguridad de Darbepoetina en la población pediátrica. Un estudio clínico adelantado sobre pacientes entre 1 y 18 años de edad con insuficiencia renal crónica, independientemente de si se hallaban o no en manejo con diálisis, demostró que los niveles de hemoglobina se mantuvieron estables durante la terapia con Darbepoetina. No se hallaron reacciones adversas adicionales a aquellas previamente identificadas en pacientes adultos.

4. Pacientes con enfermedades oncológicas

a. Las epoetinas son factores de crecimiento que estimulan principalmente la producción de glóbulos rojos. Los receptores de eritropoyetina pueden ser expresados en la superficie de diversos tipos de células tumorales. Como ocurre con todos los factores de crecimiento, existe la preocupación que las epoetinas puedan estimular el crecimiento de tumores. En diversos ensayos clínicos controlados, no se ha observado que las epoetinas mejoren la supervivencia global o reduzcan el riesgo de progresión tumoral en pacientes con anemia asociada a cáncer.

b. En ensayos clínicos controlados, se ha observado que el uso de Darbepoetina u otros agentes estimulantes de la eritropoyesis, pueden reducir el tiempo hasta la progresión del tumor, de la supervivencia global o un incremento en el riesgo de muerte.

Se ha evidenciado que en pacientes con cáncer de cabeza y cuello avanzado, que recibían radioterapia, se redujo el tiempo de progresión del tumor, cuando este tipo de agentes se administró con el objetivo de conseguir una concentración de hemoglobina por encima de 14 g/dl (8.7 mmol/l). El uso de agentes estimulantes de la eritropoyesis, no está indicado en esta población de pacientes.

También se ha observado que el uso de agentes estimulantes de la eritropoyesis, puede disminuir la supervivencia global y aumentar el número de muertes atribuidas a la progresión de la enfermedad a los cuatro (4) meses, en pacientes con cáncer de mama metastásico que recibían quimioterapia, cuando se les administraba este tipo de tratamiento para conseguir una concentración de hemoglobina entre 12 y 14 g/dl (entre 7.5 y 8.7 mmol/l).

Igualmente se ha encontrado un aumento en el riesgo de muerte cuando se han administrado agentes estimulantes de la eritropoyesis, con el fin de conseguir una concentración de hemoglobina de 12 g/dl (7.5 mmol/l) en pacientes con neoplasia maligna activa, que no recibían ni quimioterapia ni radioterapia. El uso de agentes estimulantes de la eritropoyesis, no está indicado en esta población de pacientes.

En vista de lo anterior, en algunas situaciones clínicas asociadas al cáncer, la transfusión sanguínea debe ser el tratamiento de elección para la anemia. La decisión de administrar eritropoyetinas recombinantes se tomará en base a la evaluación de la relación beneficio/riesgo junto con la aceptación individual del paciente y teniendo en cuenta el contexto clínico específico. Los factores que deben considerarse en esta evaluación son el tipo de tumor y su estadio, el grado de anemia, la esperanza de vida, el entorno en el que el paciente está siendo tratado y la preferencia del paciente. En pacientes con tumores sólidos o malignidades linfoproliferativas, si los valores de hemoglobina superan los 12 g/dl (7.5 mmol/l), se seguirá el ajuste de dosis descrito en la posología con objeto de minimizar el riesgo potencial de accidentes tromboembólicos. El recuento de plaquetas y los niveles de hemoglobina también deberán monitorizarse periódicamente.

5. Embarazo y Lactancia

a. No hay estudios adecuados y bien controlados de la utilización de Darbepoetina en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no indican efectos nocivos directos sobre el embarazo, el desarrollo embrionario/fetal, el parto o el desarrollo posparto. No se ha detectado alteración en la fertilidad. El uso de Cresp® durante la gestación,

dependerá de la evaluación completa del balance beneficio-riesgo y del estricto criterio médico.

b. Se desconoce si Darbepoetina se excreta en la leche materna humana. No puede descartarse un riesgo para el lactante. La decisión respecto de la posibilidad de suspender la lactancia o discontinuar/abstenerse de la terapia con Cresp[®], se debe tomar de acuerdo a la evaluación completa del balance beneficio-riesgo y del estricto criterio médico.

Dosificación y Grupo Etario:

- Tratamiento de la anemia sintomática en pacientes adultos con insuficiencia renal crónica

Fase de corrección: La dosis inicial- tanto por vía subcutánea como intravenosa- es de 0.45 µg de Cresp[®] por Kg de peso corporal, en esquema de administración de una única inyección semanal. En pacientes no sometidos a diálisis, se puede administrar una dosis inicial de 0.75 µg/Kg como inyección única cada dos semanas por vía subcutánea. Si el aumento de la hemoglobina fuera inadecuado (menos de 1 g/dl (0.6 mmol/L) en cuatro (4) semanas) la dosis se aumentará en 25% (0.93 µg/Kg). La dosis no se aumentará antes de cada cuatro (4) semanas.

Si el aumento de la hemoglobina es superior a 2 g/dL (1.25 mmol/L) en el periodo de cuatro (4) semanas, la dosis se debe reducir en 25% (0.57 µg/Kg).

Si el nivel de hemoglobina rebasa los 12 g/dL (7.5 mmol/L), se debe evaluar la necesidad de reducir la dosis. Si el nivel de hemoglobina continua aumentando, la dosis debe reducirse mínimo en un 25%. En caso de que el nivel de hemoglobina continúe aumentando tras una reducción de dosis, debe interrumpirse temporalmente el tratamiento con Cresp[®], hasta que los niveles de hemoglobina empiecen a disminuir, momento en el que se reiniciará el tratamiento con una dosis 25% inferior a la dosis previamente administrada.

Los niveles de hemoglobina se medirán en forma seriada cada una o dos semanas hasta que se estabilice. Posteriormente, la hemoglobina se medirá a intervalos de tiempo más amplios.

Fase de mantenimiento: En pacientes sometidos a diálisis, Cresp[®] se puede administrar como inyección única semanal o cada dos (2) semanas, pero manteniendo la dosis total en forma equivalente.

En pacientes no sometidos a diálisis, Cresp[®] se puede administrar como una inyección única semanal, bisemanal o mensual. Una vez que los niveles objetivo de hemoglobina se han alcanzado, Cresp[®] puede ser administrado por vía subcutánea una vez al mes, utilizando inicialmente una dosis total igual a la previamente administrada en forma semanal o bisemanal.

La dosis se titulará según sea necesario para mantener los niveles objetivo de hemoglobina. Si fuera necesario ajustar la dosis para mantener el nivel deseado de hemoglobina, se recomienda ajustar la dosis en 25%.

Si el aumento de la hemoglobina es superior a los 2 g/dL (1.25 mmol/L) en cuatro (4) semanas, se debe reducir la dosis de Cresp® en 25%. Si la hemoglobina rebasa los 12 g/dL (7.5 mmol/L), se deberá evaluar la necesidad de reducir la dosis. Si el nivel de hemoglobina continúa aumentando, la dosis debe reducirse en 25%. En caso de que el nivel de hemoglobina continúe aumentando tras una reducción de la dosis, debe interrumpirse temporalmente el tratamiento con Cresp® hasta que los niveles de hemoglobina empiecen a disminuir, momento en el que se reiniciará el tratamiento con una dosis 25% inferior a la dosis previa.

Después de un ajuste de la dosis o de la pauta de administración de Cresp®, se monitorizará la hemoglobina cada una o dos semanas. Los cambios de dosis de Cresp® durante la fase de mantenimiento del tratamiento, se realizarán dejando intervalos mínimos de dos (2) semanas.

Cuando se cambie la vía de administración de Cresp®, se mantendrá la misma dosis y se controlará la hemoglobina cada una o dos semanas, de manera que se puedan hacer los ajustes necesarios de la dosis que permitan mantener el nivel deseado de hemoglobina.

Los pacientes adultos tratados previamente con r-HuEPO, pueden cambiar a Cresp® en régimen semanal o bisemanal. La dosis semanal o bisemanal inicial de Cresp®, puede calcularse dividiendo entre 200 la dosis semanal o bisemanal total de r-HuEPO (IU/semana). Cuando se haga la sustitución de r-HuEPO por Cresp® se debe monitorizar la hemoglobina cada una o dos semanas y se mantendrá la vía de administración.

Tratamiento de la anemia sintomática en pacientes pediátricos con insuficiencia renal crónica

- El tratamiento en pacientes pediátricos menores de un (1) año de edad no ha sido estudiado.

Fase de corrección: En pacientes ≥ 11 años de edad, la dosis inicial tanto por vía subcutánea como intravenosa es de 0.45 μg de Darbepoetina / Kg de peso corporal, administrada en inyección única semanal. En pacientes no sometidos a diálisis, se puede administrar una dosis inicial bisemanal de 0.75 $\mu\text{g}/\text{Kg}$ como inyección única por vía subcutánea.

Si el aumento de la hemoglobina no fuera adecuado (menos de 1 g/dL (0.6 mmol/l) en cuatro (4) semanas, la dosis se aumentará en 25% (0.56 $\mu\text{g}/\text{Kg}$). Los incrementos de dosis se harán como máximo una vez cada cuatro (4) semanas.

Si el aumento de la hemoglobina es superior a 2 g/dL (1.25 mmol/L) en un periodo de cuatro (4) semanas, la dosis se debe reducir en 25% (0.34 $\mu\text{g}/\text{kg}$), dependiendo de la velocidad de aumento de la hemoglobina. Si el nivel de la hemoglobina rebasa los 12 g/dL (7.5 mmol/L), se debe evaluar la necesidad de reducir la dosis. Si el nivel de

hemoglobina continúa aumentando, la dosis debe reducirse en 25%. En caso de que el nivel de hemoglobina continúe aumentando tras la reducción de la dosis de Cresp[®], el tratamiento se debe suspender hasta que los niveles de hemoglobina empiecen a disminuir, momento en el que se reiniciará el tratamiento con Cresp[®] a una dosis 25% inferior a la dosis previa. La hemoglobina se medirá cada una o dos semanas hasta que se estabilice. Posteriormente la hemoglobina se medirá a intervalos de tiempo más amplios.

La corrección de la anemia en pacientes pediátricos con una frecuencia de dosificación de Darbepoetina una vez al mes no ha sido estudiada. No hay instrucciones disponibles sobre la corrección de la hemoglobina con Darbepoetina en pacientes pediátricos de 1 a 10 años de edad.

Fase de mantenimiento: En pacientes pediátricos ≥ 11 años de edad, Cresp[®] se puede administrar como inyección única en esquema semanal o bisemanal. Los pacientes en diálisis que cambien del régimen de administración semanal a bisemanal, deberán recibir inicialmente una dosis de Cresp[®] equivalente al doble de la dosis semanal previa.

En pacientes no sometidos a diálisis, una vez que se alcancen los niveles objetivo de hemoglobina mediante el régimen de administración bisemanal, Cresp[®] puede ser administrado por vía subcutánea en esquema mensual, utilizando una dosis inicial igual a dos (2) veces la dosis previamente administrada en forma bisemanal.

Pacientes pediátricos que vienen siendo tratados con r-HuEPO dos o tres veces a la semana pueden cambiar su tratamiento a Cresp[®] una vez a la semana, mientras que aquéllos tratados con r-HuEPO una vez a la semana, pueden cambiar a Cresp[®] una vez cada dos (2) semanas. La dosis pediátrica semanal inicial de Cresp[®] ($\mu\text{g}/\text{semana}$) puede calcularse dividiendo entre 240 la dosis semanal total de r-HuEPO (IU/semana). La dosis inicial de Cresp[®] administrada cada dos semanas ($\mu\text{g}/\text{cada dos semanas}$) puede calcularse dividiendo entre 240 la dosis total acumulada de r-HuEPO durante el mismo periodo de dos semanas. Siempre se debe monitorizar la hemoglobina cada una o dos semanas, manteniendo la misma vía de administración.

Si fuera necesario ajustar la dosis para mantener el nivel deseado de hemoglobina, se recomienda ajustar la dosis en 25%. Si el aumento de la hemoglobina es superior a los 2 g/dL (1.25 mmol/L) en un lapso de cuatro (4) semanas, se debe reducir la dosis de Cresp[®] en 25%. Si el nivel de hemoglobina rebasa los 12 g/dL (7.5 mmol/L), se debe evaluar la necesidad de reducir la dosis. Si el nivel de hemoglobina continúa aumentando, la dosis debe reducirse en un 25%. En caso de que el nivel de hemoglobina continúe aumentando tras una reducción de dosis, debe interrumpirse temporalmente el tratamiento con Cresp[®], hasta que los niveles de hemoglobina empiecen a disminuir, momento en el que se reiniciará el tratamiento con una dosis 25% inferior a la dosis previa.

Después de cualquier ajuste de la dosis o del esquema de administración, se monitorizará la hemoglobina cada una o dos semanas. Los cambios de dosis durante la fase de

mantenimiento del tratamiento no se realizarán con mayor frecuencia de una vez cada dos (2) semanas.

Cuando se cambie la vía de administración se mantendrá la misma dosis y se controlará la hemoglobina cada una o dos semanas, de manera que se puedan hacer los ajustes necesarios para mantener el nivel deseado de hemoglobina.

- Tratamiento de la anemia sintomática inducida por quimioterapia en pacientes con cáncer

Cresp® debe administrarse por vía subcutánea a pacientes con anemia (concentración de hemoglobina ≤ 10 g/dL (6.2 mmol/L)) con el objeto de aumentar los niveles de concentración de hemoglobina a no más de 12 g/dL (7.5 mmol/L). Los síntomas de la anemia y sus secuelas pueden variar en función de la edad, el sexo y del grado de enfermedad. Por ello es necesario el seguimiento médico basado en la evolución clínica y el estado general del paciente.

Debido a la variabilidad propia de cada paciente, se pueden observar valores individuales de hemoglobina superiores o inferiores a los niveles deseados. La variabilidad en los niveles de hemoglobina se debe controlar mediante el ajuste de la dosis con el objeto de mantener los valores de la hemoglobina dentro del intervalo entre 10 g/dL (6.2 mmol/L) y 12 g/dL (7.5 mmol/L). El nivel de hemoglobina no debe mantenerse de forma continuada por encima de 12 g/dL (7.5 mmol/L).

La dosis inicial recomendada de Cresp® es de 500 μ g (6.75 μ g/kg) administrados cada tres (3) semanas, o bien una dosis de 2.25 μ g/Kg de peso corporal administrada una vez a la semana.

En caso de que la respuesta clínica del paciente sea inadecuada (persistencia de la fatiga, o aumentos de la hemoglobina por debajo del objetivo terapéutico deseado) después de nueve (9) semanas, se debe evaluar la continuación del tratamiento con Cresp®.

- El tratamiento con Cresp® se debe suspender cuatro (4) semanas después de terminada la quimioterapia.

Una vez alcanzado el objetivo terapéutico para el paciente, se debe reducir la dosis de Cresp® entre el 25 y el 50% para garantizar que se utiliza aquella dosis más baja autorizada que permita mantener el nivel de hemoglobina necesario para controlar los síntomas de la anemia. Debe realizarse un ajuste adecuado de la dosis entre 500 μ g, 300 μ g y 150 μ g.

Se debe monitorizar muy de cerca a los pacientes, ya que si se observan valores de hemoglobina por encima de 12 g/dL (7.5 mmol/L) se debe reducir la dosis entre 25% y 50%. Si los niveles de hemoglobina superan los 13 g/dL (8.1 mmol/L) se debe interrumpir temporalmente el tratamiento con Cresp®. Una vez que los niveles de hemoglobina hayan disminuido hasta 12 g/dL (7.5 mmol/L) o por debajo de este valor, se reiniciará el tratamiento con una dosis 25% inferior a la dosis previa.

Si el incremento de hemoglobina es mayor de 2 g/dL (1.25 mmol/L) en un periodo de 4 semanas, se debe reducir la dosis entre 25 y 50%.

Vía de Administración: Parenteral, subcutánea o intravenosa

Interacciones: Los resultados clínicos hasta la fecha no indican ninguna interacción de Darbepoetina alfa con otras sustancias. Sin embargo, existe la posibilidad de interacción potencial con sustancias que se unen a los glóbulos rojos, como la Ciclosporina o Tacrolimus. Si se administra Cresp® concomitantemente con cualquiera de estos tratamientos, los niveles de estas sustancias en sangre deberán monitorizarse y sus dosis ajustarse de acuerdo a las mediciones seriadas de hemoglobina

Efectos Adversos: La incidencia de reacciones adversas se detalla a continuación según el sitio de compromiso y la frecuencia. Las frecuencias se definen como: Muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente (de $\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rara (de $\geq 1/10,000$ a $< 1/1000$), muy rara ($< 1/10,000$) y desconocida (no se puede estimar con la información disponible).

Pacientes con Insuficiencia renal crónica

Tipo de sistema	Incidencia	Descripción
Trastornos del sistema linfático y de la sangre	Desconocida	Aplasia pura de células rojas
Trastornos del sistema inmunológico	Muy frecuente	Hipersensibilidad
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Apoplejía
	Poco Frecuente	Convulsiones
Trastornos cardiacos	Muy frecuente	Hipertensión arterial
Trastornos vasculares	Poco frecuentes	Eventos tromboembólicos
Trastornos de la piel y del tejido celular subcutáneo	Frecuentes	Rash / Eritema
Trastornos en el lugar de la administración	Frecuentes	Dolor en el sitio de la inyección

Pacientes con cáncer

Tipo de sistema	Incidencia	Descripción
Trastornos del sistema inmunológico	Muy frecuentes	Hipersensibilidad
Trastornos del sistema nervioso	Poco frecuentes	Convulsiones
Trastornos cardiacos	Frecuentes	Hipertensión arterial

Trastornos vasculares	Frecuentes	Eventos tromboembólicos, incluida la tromboembolia pulmonar
Trastornos de la piel y del tejido celular subcutáneo	Frecuentes	Rash / Eritema
Trastornos en el lugar de la administración	Frecuentes	Edema Dolor en el sitio de la inyección

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inclusión en Normas farmacológicas

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado de explicar con respecto a la información presentada los siguientes interrogantes:

- Por qué en la parte clínica no se compara con el innovador (Darbepoyetin)
- Cuál es la interpretación sobre la mayor incidencia de efectos adversos graves y muertes con el producto en estudio con relación al comparador
- Cómo interpreta la diferencia de los hallazgos en los diferentes Reportes Periódicos de Seguridad presentados.

**3.1.3.10. INTRON® A MULTIDOSE PEN 18 MUI/DISPENSADOR
INTRON® A MULTIDOSE PEN 30 MUI/DISPENSADOR
INTRON® A MULTIDOSE PEN 60 MUI/DISPENSADOR**

Expediente : 19906721
Radicado : 2015147106
Fecha : 05/11/2015
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S.
Fabricante : Schering Plough (brinny) Company. Innishannon- Irlanda

Composición: Interferon alfa 2-b: 18x10⁶, 30 x 10⁶ ó 60 x 10⁶ IU/pen

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Hepatitis B crónica, Hepatitis C crónica, Hepatitis delta crónica, papilomatosis laríngea, reticuloendoteliosis leucémica, leucemia mielógena crónica, trombocitosis asociada con LMC, mieloma múltiple, linfoma no hodkiniano, sarcoma de Kaposi relacionado con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida SIDA, carcinoma de células renales, tumor carcinoide metastásico, melanoma maligno, carcinoma basal, linfoma cutáneo de células T, queratosis actínica.

Contraindicaciones:

- Historia de hipersensibilidad al producto o a cualquier otro de los componentes.
- Hepatitis autoinmune
- Enfermedad hepática descompensada.
- Cuando es utilizado en combinación con ribavirina en pacientes con una depuración de creatinina <50 ml/min. Mujeres en embarazo.

Precauciones y Advertencias:

Los pacientes deberían estar bien hidratados especialmente durante las etapas iniciales de la terapia con interferón alfa 2b.

Hipersensibilidad aguda:

En raras ocasiones se han observado reacciones agudas graves de hipersensibilidad a interferón alfa 2b, durante el tratamiento con este medicamento. Si se desarrollara una reacción de este tipo, el agente debe suspenderse e instituirse inmediatamente el tratamiento médico apropiado.

Desórdenes autoinmunes:

Se ha reportado el desarrollo de diferentes auto-anticuerpos durante el tratamiento con los interferones alfa. Las manifestaciones clínicas de la enfermedad autoinmune durante el tratamiento con interferón pueden ocurrir con mayor frecuencia en pacientes predispuestos al desarrollo de trastornos autoinmunes.

Cardiovascular:

La terapia con Intron A[®] debe ser utilizada con precaución en pacientes con historia de enfermedad cardíaca. Los pacientes con historia de insuficiencia cardíaca congestiva, infarto del miocardio y/o trastornos de arritmias previos o actuales, o con sarcoma de Kaposi relacionado con SIDA, que reciben tratamiento con interferón alfa, deben ser vigilados estrechamente. Es recomendado que pacientes con anomalías cardíacas previas obtengan electrocardiogramas antes y durante el curso del tratamiento. Arritmias cardíacas (principalmente supraventriculares) normalmente responden al tratamiento convencional, pueden necesitar suspender el tratamiento con interferón alfa. Cardiomiopatía que puede ser reversible tras la discontinuación de la terapia con

Interferón alfa ha sido reportada raramente en pacientes sin evidencia anterior e enfermedad cardíaca.

Función hepática:

Hepatotoxicidad incluyendo fatalidad ha sido observada en pacientes tratados con interferón alfa, incluyendo los tratados con Intron A[®]. Intron A[®] aumenta el riesgo de descompensación hepática y muerte en pacientes con cirrosis.

Los pacientes con hepatitis B crónica y evidencia de disminución de la función sintética hepática, pueden presentar un riesgo mayor de descompensación clínica, si ocurriese un aumento de aminotransferasas durante el tratamiento con Intron A[®].

Monitorear la función hepática con bilirrubina sérica, ALT (alanina transaminasa), AST (aspartato aminotransferasa), fosfatasa alcalina y LDH (lactato deshidrogenasa) a las 2, 8, y 12 semanas tras el inicio del tratamiento con Intron A[®], luego cada 6 meses mientras esté recibiendo Intron A[®]. Descontinuar permanentemente Intron A[®] si hay evidencia de daño hepático severo (Grado 3) o descompensación hepática (Child-Pugh grado >6 [clase B y C]).

Trastornos metabólicos:

Se ha observado la presencia de hipertrigliceridemia o empeoramiento de la misma algunas veces severa, por tanto se recomienda el monitoreo de los niveles de lípidos.

Neuropsiquiátricos:

Efectos neuropsiquiátricos severos, particularmente depresión, ideación homicida, ideación suicida, intento de suicidio, psicosis, incluyendo alucinaciones y comportamiento agresivo, algunas veces dirigido a otros son efectos secundarios conocidos para los interferones alfa.

El tratamiento con interferón puede estar asociado con la exacerbación de los síntomas de desórdenes psiquiátricos en pacientes infectados con el virus de la hepatitis C con desórdenes psiquiátricos y el uso de drogas. Si se considera necesario el tratamiento con interferones en pacientes con pre-existencia o antecedentes de condiciones psiquiátricas o uso de drogas, con el objetivo de alcanzar una exitosa adherencia al tratamiento con interferones, debe iniciarse luego de haber asegurado un diagnóstico, terapia y seguimiento adecuado e individualizado para el trastorno. Se recomienda una intervención temprana para emergencias o desarrollo de síntomas neuropsiquiátricos y uso de drogas.

La ideación suicida o intento de suicidio fueron más frecuentemente observados en pacientes pediátricos, principalmente adolescentes comparados con los pacientes adultos (2,4% vs 1%) durante el tratamiento y seguimiento después de la terapia.

Utilice el medicamento con precaución en pacientes con historia de desórdenes psiquiátricos preexistentes. Si los pacientes desarrollan problemas psiquiátricos incluyendo depresión clínica, se recomienda que el paciente sea monitoreado cuidadosamente por el médico prescriptor durante el tratamiento y el período de seguimiento de 6 meses. Aunque estos efectos usualmente son reversibles, en algunos pacientes la resolución completa tardó hasta tres semanas con algunos episodios severos. Si los síntomas persisten o empeoran, o si se identifica ideación suicida u homicida o conducta agresiva hacia otros, se recomienda suspender la terapia con Intron A[®], y seguir al paciente con la intervención psiquiátrica adecuada.

Estupor significativo, coma y convulsiones, incluyendo casos de encefalopatía, se han observado en algunos pacientes, usualmente ancianos, tratados con dosis más altas. La interrupción de la terapia debe ser considerada si la intervención médica y/o la reducción de dosis no es exitosa en el control de los síntomas del SNC.

Cambios oculares:

Eventos adversos oculares incluyendo una disminución o pérdida de la visión; hemorragias en retina, exudados algodonosos y obstrucción de la arteria o vena retinal, retinopatía incluyendo edema macular; neuritis óptica, papiledema y desprendimiento de retina seroso, pueden ser inducidos o agravados después del uso de interferón alfa-2b u otros alfa interferones. Estos eventos han sido reportados después de tratamientos de varios meses, pero también se han reportado después de períodos cortos de tratamiento. Todos los pacientes deben tener un examen oftalmológico de base. Cualquier paciente que refiera cambios de agudeza visual o los campos visuales o que refiera otros síntomas oftálmicos durante el tratamiento con Intron A[®] debe ser sometido a un examen oftalmológico completo y oportuno. Debido a que estos cambios también se presentan en asociación con otros estados mórbidos como la retinopatía diabética o hipertensiva, un examen oftalmológico periódico se debe realizar en todos los pacientes con diabetes mellitus o hipertensión. Se debe considerar la suspensión del tratamiento con Intron A[®] en todos los pacientes que desarrollen problemas oftalmológicos nuevos, o empeoramiento de problemas oftalmológicos previos.

Función pulmonar:

Infiltrados pulmonares, neumonitis y neumonía incluyendo muerte han sido observados raramente en pacientes tratados con interferón alfa, incluyendo los tratados con Intron A[®]. La terapia debe ser descontinuada si es lo apropiado.

Función de la tiroides:

Pacientes con anomalías tiroideas preexistentes en los que la función tiroidea no pueda ser mantenida en el rango normal con medicación no deben ser tratados con Intron A[®]. La terapia debe descontinuada para pacientes que desarrollen anomalías

tiroideas durante el tratamiento si la función tiroidea no puede ser normalizada con medicación.

Rechazo a trasplante:

Los datos preliminares indican que el tratamiento con interferón alfa se puede asociar a una tasa mayor de rechazo de injertos en el trasplante renal. También se ha reportado rechazo de injertos (trasplantes) hepáticos, pero una asociación causal no se ha establecido con la terapia con interferón alfa.

Crecimiento y desarrollo:

En pacientes pediátricos, durante una terapia en curso de 48 semanas hubo una disminución en la tasa de crecimiento lineal (disminución de la media porcentual del 9%) y una disminución en la tasa de ganancia de peso (disminución de la media porcentual del 13%). Una reversión general de esta tendencia se evidenció durante la semana 24 del período post-tratamiento.

Datos a largo plazo en un número limitado de pacientes sugieren que la terapia de combinación puede inducir una inhibición del crecimiento que resulta en una menor estatura final adulta en algunos pacientes.

Desórdenes Dentales y Periodontales:

Se han reportado desórdenes dentales y periodontales en pacientes que están recibiendo una terapia combinada de ribavirina e interferón. Adicionalmente, la boca seca podría ocasionar daño en la dentadura y las membranas mucosas durante el tratamiento a largo plazo con la combinación de Rebetol e Interferón alfa 2-b. Los pacientes deben cepillar sus dientes dos veces al día y tener controles odontológicos periódicos. Además algunos pacientes pueden experimentar vómito. Si esta reacción ocurre, se debe aconsejar sobre la limpieza adecuada de la cavidad bucal posterior al evento.

Pruebas de laboratorio:

Pruebas estándares hematológicas, química sanguínea y una prueba de la función tiroidea son recomendadas en todos los pacientes que reciben Intron A® vía intramuscular, subcutánea, intravenosa previa y periódicamente durante el tratamiento.

En pacientes tratados para melanoma maligno la función hepática y el recuento de glóbulos blancos y su diferencial deben ser monitoreados semanalmente durante la fase de inducción de la terapia y mensualmente durante la fase de mantenimiento de la terapia.

Reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas fueron reportadas como posible o probablemente relacionadas al tratamiento con Intron A®. La mayoría de las reacciones adversas fueron

de severidad leve a moderada y disminuyeron en severidad y frecuencia con terapia continuada. Algunas reacciones adversas ocurrieron con más frecuencia y mayor severidad a mayores dosis.

En estudios clínicos conducidos en un amplio rango de indicaciones y amplio rango de dosis, los efectos adversos reportados con mayor frecuencia fueron síntomas de gripa (fiebre, cefalea, fatiga, mialgia y escalofríos), náusea y anorexia. La fiebre y la fatiga fueron reversibles dentro de las 72 horas después de interrumpirse o cesar el tratamiento, y se relacionaron con la dosis. Aunque la fiebre puede relacionarse con síntomas “similares a resfriado común” (flu like symptoms) comúnmente reportados en pacientes tratados con interferones, otras causas de fiebre persistente deben ser descartadas. Otros eventos adversos incluyen rigor/escalofríos, anorexia, náuseas, vómito, diarrea, artralgia, condiciones asténicas (astenia, malestar y fatiga), mareos/vértigo, alopecia, ideación suicida, comportamiento agresivo, depresión, irritabilidad, insomnio, confusión, alteración de la concentración, neuropatía, polineuropatía, neuropatía periférica, desórdenes en la tiroides incluyendo hipertiroidismo e hipotiroidismo, reacciones en el sitio de inyección, infección viral, neumonitis, neumonía, faringitis e hipotensión.

Rabdomiólisis ha sido observada.

En pacientes tratados en estudios clínicos, los eventos psiquiátricos severos fueron poco comunes; los eventos psiquiátricos que amenazan la vida fueron poco frecuentes. Estos eventos incluyeron suicidio, intento de suicidio e ideación suicida o comportamientos agresivos algunas veces dirigidos a otros.

Muy raramente después de la introducción de interferón alfa 2b en el mercado, se comunicaron casos de síndrome nefrótico, falla renal, diabetes agravada, diabetes/hiperglicemia, pancreatitis, desórdenes auditivos, pérdida de la audición, isquemia cardíaca, infarto del miocardio, convulsiones, isquemia cerebrovascular, hemorragia cerebrovascular, colitis, insuficiencia renal, Síndrome de Steven Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme, necrosis del sitio de inyección, desprendimiento de retina seroso, fibrosis pulmonar y miositis.

Muy raramente Intron A® usado solo o en combinación con ribavirina puede asociarse a anemia aplásica o con aplasia pura de células rojas.

Una variedad amplia de trastornos autoinmunes y trastornos mediados por la inmunidad han sido reportados con interferones alfa, incluyendo púrpura trombocitopénica idiopática, púrpura trombótica trombocitopénica, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, vasculitis y síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada.

Debido a casos de psoriasis y sarcoidosis relacionados con interferones (incluyendo Intron A®), una exacerbación de la enfermedad psoriática preexistente o sarcoidosis, el uso de Intron A® en pacientes con psoriasis o sarcoidosis se recomienda solo si el potencial beneficio justifica el riesgo potencial.

Se han reportado casos de reacciones de hipersensibilidad aguda, incluyendo urticaria, anafilaxis y angioedema.

Otros eventos adversos reportados con Intron A[®] solo o en combinación con Ribavirina incluyen:

Ansiedad, ideación homicida, disnea, tos, dolor abdominal, rash, prurito, piel seca, infección bacteriana (incluyendo sepsis), infecciones fúngicas, deshidratación, hipertensión, pérdida de peso, parestesia, palpitaciones, dolor de pecho, migraña e inestabilidad emocional.

Cuando Intron A[®] es utilizado con hidroxiurea se incrementa la ocurrencia de vasculitis cutánea.

Anormalidades de laboratorio clínicamente significativas:

Reducción en los recuentos de granulocitos y leucocitos, reducciones en la concentración de hemoglobina y el recuento de plaquetas, aumentos en las concentraciones de fosfatasa alcalina, deshidrogenasa láctica (LDH), creatinina sérica, nitrógeno ureico sérico y TSH. Se notaron aumentos en las concentraciones séricas de ALT/AST (SGPT/SGOT). Reducciones moderadas y usualmente reversibles en los tres componentes sanguíneos – glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas, han sido reportadas.

Los eventos adversos que ocurrieron en niños tratados por hepatitis B crónica fueron similares a los reportados en adultos. La mayoría fueron moderados o severos en intensidad y resueltos tras la reducción de la dosis o discontinuación del medicamento. Infecciones principalmente virales fueron más comunes en la población pediátrica que en los adultos pero la causalidad no fue establecida. Una diferencia en la media de la ganancia de altura más no en la ganancia de peso ocurrió durante el período de tratamiento, el cual se resolvió tras la finalización del estudio.

Interacciones: Interacciones entre Intron A[®] y otros medicamentos no han sido completamente evaluadas. Debe tomarse precaución cuando se administre Intron A[®] en combinación con otros agentes potencialmente mielosupresores.

Con excepción de la zidovudina, no existen datos de seguridad suficientes para la combinación de Intron A[®] con inhibidores de la transcriptasa reversa. Puede ocurrir un efecto adverso sinérgico entre el Intron A[®] y la zidovudina sobre los recuentos de células blancas sanguíneas. Los pacientes que recibieron los dos medicamentos concomitantemente, han presentado una incidencia de neutropenia mayor, dependiente de la dosis, que la prevista cuando se administra zidovudina sola.

Los efectos de Intron A[®] cuando se combina con otros medicamentos utilizados en el tratamiento de la enfermedad relacionada con SIDA son desconocidos.

Acetaminofén (paracetamol) se ha utilizado con éxito para aliviar los síntomas de fiebre y cefalea que pueden ocurrir con el tratamiento con Intron A®.

Dosificación y grupo etario:

Intron A® es administrado como una inyección, la mayoría de las veces por vía subcutánea sin embargo, el tratamiento individual puede variar dependiendo del uso.

Duración del tratamiento: La duración recomendada del tratamiento depende de la indicación.

Modificación de la dosis: Si se desarrollan reacciones adversas, la dosis debería ser modificada (reducción del 50%) o el tratamiento debería suspenderse temporalmente hasta que las reacciones adversas se reviertan. Si se desarrolla intolerancia persistente o recurrente después de ajustar la dosis en forma adecuada o si la enfermedad progresa, el tratamiento con Intron A® debería ser suspendido.

Hepatitis B Crónica:

La dosis recomendada de Intron A® para adultos para el tratamiento de hepatitis B crónica es de 30 a 35 millones de UI por semana, administradas por vía subcutánea o intramuscular sea en forma de 5 millones de UI diariamente o 10 millones de UI tres veces por semana (en días alternos) por un período de 4 meses.

Modificación de la dosis: En el caso de pacientes adultos con recuentos de granulocitos o plaquetas reducidos, se usaron las siguientes directrices para modificar la dosis en los estudios clínicos:

Dosis de INTRON A®	Recuento de leucocitos	de	Recuento de granulocitos	de	Recuento de plaquetas	de
Reducir en un 50%	<1500/mm ³		<750/mm ³		<50.000/mm ³	
Interrumpir sí	<1200/mm ³		<500/mm ³		<30.000/mm ³	

La terapia con Intron A® puede reiniciarse hasta un 100% de la dosis inicial cuando los recuentos granulocíticos y/o plaquetarios vuelvan a la normalidad o a los valores basales.

Dosis pediátrica: La dosis recomendada de Intron A® para niños con edades entre 1 a 17 años de edad para el tratamiento de hepatitis B crónica es de 3 millones de UI /m² tres veces por semana (en días alternos) durante la primera semana de tratamiento. La dosis es incrementada en la segunda semana de tratamiento a 6 millones de UI/m² tres veces por semana (con un máximo de 10 millones de UI tres veces por semana) administrados por vía subcutánea. La dosis semanal máxima es de 10 millones de UI tres

veces por semana los pacientes deberían ser tratados por un mínimo de 16 hasta un máximo de 24 semanas.

Modificación de la dosis: En el caso de pacientes pediátricos con recuentos de granulocitos o plaquetas reducidos, se usaron las siguientes directrices para modificar la dosis en los estudios clínicos:

Dosis de INTRON A®	Recuento leucocitos de	Recuento granulocitos de	Recuento plaquetas de
Reducir en un 50%	<1500/mm ³	<1000/mm ³	<100.000/mm ³
Interrumpir sí	<1200/mm ³	<750/mm ³	<70.000/mm ³

La terapia con Intron A® puede reiniciarse hasta un 100% de la dosis inicial cuando los recuentos granulocíticos y/o plaquetarios vuelvan a la normalidad o a los valores basales.

Hepatitis C crónica:

La dosis recomendada de Intron A® para el tratamiento de la hepatitis C crónica es de 3 millones de UI administrados por vía subcutánea tres veces por semana (en días alternos). La mayoría de los pacientes que responden demuestran una mejoría en los valores de ALT dentro de los siguientes 6 meses. En estos pacientes la terapia debería continuarse con 3 millones de UI tres veces por semana (en días alternos) por 12 meses. En pacientes en quienes falla la respuesta después de 6 meses de tratamiento se debe discontinuar la terapia con Intron A®.

La mejor forma de usar Intron A® para el tratamiento de hepatitis C crónica es en combinación con Rebetol (Ribavirina).

Terapia combinada con Ribavirina: Intron A® es administrado por vía subcutánea a una dosis de 3 millones de UI tres veces por semana (en días alternos) por 1 año. Es recomendado que la respuesta en los pacientes sea evaluada a los 6 meses de tratamiento. (Cuando Intron A® es administrado en combinación con Ribavirina, los pacientes con deterioro de la función renal y/o edad mayor de 50 años deberían ser cuidadosamente monitorizados con respecto al desarrollo de anemia.

Dosis pediátrica: Para pacientes pediátricos > 3 años de edad la dosis de Intron A® recomendada es 3 MUI/m² tres veces por vía subcutánea en combinación con ribavirina 15 mg/kg/día (dosis dividida mañana y noche) administrado oralmente.

Hepatitis delta crónica: Intron A® ha demostrado ser seguro y bien tolerado por pacientes con hepatitis delta crónica en estudios en los cuales se administró una dosis de 5 millones de UI/m² tres veces por semana, al menos por tres a cuatro meses, aunque puede estar indicado un período terapéutico más prolongado. Menos del 7% de pacientes discontinuaron el tratamiento prematuramente debido a efectos adversos del tratamiento.

Tratamiento de leucemia de células pilosas (Reticuloendoteliosis leucémica): La dosis recomendada de Intron A[®] es de 2 millones de UI/m² administrados por vía subcutánea o intramuscular tres veces por semana (en días alternos). La dosis puede ajustarse de acuerdo con la tolerancia del paciente al medicamento. La normalización de uno o más variables hemáticas normalmente comienza dentro de los dos meses de tratamiento. La mejoría en los tres variables hemáticos (recuento de granulocitos, recuento de plaquetas y concentración de hemoglobina) tal vez necesite seis meses o más. Los pacientes no esplenectomizados responden de forma similar a los esplenectomizados, con una reducción similar en los requisitos de trasfusión.

Este régimen debería mantenerse a menos que la enfermedad progrese rápidamente o se manifieste una intolerancia grave.

Pacientes respondedores pueden beneficiarse del tratamiento continuado después del punto en el tiempo en el que menos recaídas e intervalos largos libres de recaídas.

Antes de iniciar el tratamiento, se deberían realizar pruebas para determinar cuantitativamente las concentraciones en sangre periférica de hemoglobina, plaquetas, granulocitos y células pilosas, así como las células pilosas de la médula ósea. Estos parámetros deben vigilarse periódicamente durante el tratamiento para determinar si ha ocurrido una respuesta al mismo. Si no se observa respuesta al tratamiento dentro de los seis meses, el tratamiento debería suspenderse. Si se observa respuesta, el tratamiento debería continuarse hasta el punto en que ya no se observe más mejoría y en el cual los parámetros de laboratorio se hayan mantenido estables por aproximadamente tres meses. Si el tratamiento con Intron A[®] se ha interrumpido, debería tenerse en cuenta que la repetición de la administración de Intron A[®] solución ha producido una respuesta en más del 90% de los pacientes.

Leucemia Mieloide Crónica:

Monoterapia: La dosis recomendada de Intron A[®] es de 4 a 5 millones de UI/m², administrados diariamente por vía subcutánea. Cuando se haya controlado el conteo de leucocitos, administrar la máxima dosis tolerada (4 a 5 millones de UI/m² diariamente) para mantener la remisión hematológica.

Terapia combinada con Citarabina (Ara-C): Algunos pacientes han mostrado beneficiarse de la terapia combinada con Intron A[®] (5 MUI/m²) con Ara-C. Cuando se administra como terapia combinada, el tratamiento con Intron A[®] Solución para Inyección debe iniciarse con 5 millones de UI/m² diariamente en forma subcutánea, dos semanas más tarde adicione citarabina (Ara-C) 20 mg/m² administrados diariamente en forma subcutánea por 10 días consecutivos del mes (hasta una dosis máxima de 40 mg diarios). Después de ocho a doce semanas, si no se ha logrado una remisión hematológica parcial o una citoreducción clínicamente significativa, suspenda el tratamiento con Intron A[®] (tanto monoterapia como combinación con Ara-C). Los estudios han demostrado una posibilidad mayor de respuesta al tratamiento con Intron A[®] en pacientes que se encuentran en la fase crónica de la enfermedad. Los pacientes que responden

generalmente muestran una respuesta hematológica dentro de los dos a tres meses de iniciarse el tratamiento. Estos pacientes deberían continuar siendo tratados hasta obtenerse una respuesta hematológica completa. Todos los pacientes con respuesta hematológica completa deberían continuar el tratamiento para poder lograr una respuesta citogenética, que en algunos de ellos puede no observarse hasta después de dos años de administración del tratamiento. En el caso de pacientes con recuento leucocitario mayor de $50 \times 10^9/L$ al momento del diagnóstico, el médico puede escoger iniciar el tratamiento con hidroxiurea a la dosis normal y luego sustituirla con Intron A[®] solución para inyección cuando el recuento de leucocitos se haya reducido a menos de $50 \times 10^9/L$. La dosis debería ser ajustada de acuerdo a la tolerancia de los pacientes al medicamento. El régimen debería ser mantenido a menos que la enfermedad progrese rápidamente o se manifieste intolerancia severa. En estudios clínicos que incluyeron pacientes con diagnóstico reciente de LMC Ph –positiva en fase crónica, también han sido tratados con una combinación de Intron A[®] solución para inyección e hidroxiurea. La administración de Intron A[®] se ha iniciado a dosis de 6 a 10 millones de UI diariamente, administradas por vía subcutánea, adicionando hidroxiurea a dosis de 1,0 a 1,5 g dos veces al día si el recuento leucocitario inicial es $>10 \times 10^9/L$ y continuando hasta que tal recuento disminuya por debajo de $10 \times 10^9/L$. Posteriormente, la hidroxiurea se suspende y se ajusta la dosis de Intron A[®] aumentándola o reduciéndola para mantener los recuentos de neutrófilos (polimorfonucleares en bandas y segmentados) entre $1,0$ y $5,0 \times 10^9/L$ y de plaquetas a $>75 \times 10^9/L$.

Trombocitosis asociada con LMC: La dosis recomendada para el control de trombocitosis con LMC es la misma que se recomienda para el tratamiento de la LMC. Los ajustes de la dosis realizados para controlar los recuentos leucocitarios también deben ser apropiados para controlar los de plaquetas. Con base en la experiencia clínica acumulada hasta la fecha, aproximadamente un cuarto (26%) de los pacientes con diagnóstico de LMC presentó trombocitosis concomitante, con un recuento basal de plaquetas mayor de $500 \times 10^9/L$. El control del recuento de plaquetas se logró en todos los pacientes dentro de los dos meses de administración y en ningún momento se registraron recuentos mensuales de plaquetas $<80 \times 10^9/L$.

Papilomatosis laríngea: La dosis recomendada de Intron A[®] es de 3 millones de UI/m², administrados por vía subcutánea tres veces por semana (en días alternos), comenzando después de la extirpación quirúrgica (láser) del tejido tumoral. La dosis puede ajustarse de acuerdo con la tolerancia del paciente al medicamento. La respuesta al tratamiento puede necesitar más de seis meses de terapia. El régimen debería ser mantenido a menos que la enfermedad progrese rápidamente o se manifieste intolerancia severa.

Mieloma Múltiple

Tratamiento de Mantenimiento: En pacientes que se encuentran en la fase de meseta (una reducción del más del 50% de la proteína del mieloma) después de la quimioterapia de inducción, puede administrarse Intron A[®] solución para inyección por vía subcutánea

como monoterapia, a una dosis de 3 a 5 millones de UI/m² tres veces por semana (en días alternos).

Tratamiento después de recidiva o enfermedad refractaria: En pacientes que han recidivado después de la quimioterapia o que presentan enfermedad refractaria a la quimioterapia, puede administrarse Intron A[®] solución para inyección como monoterapia a una dosis de 3 a 5 millones de UI/m² tres veces por semana.

Linfoma no Hodgkin: Intron A[®] Solución para Inyección puede administrarse por vía subcutánea, a una dosis de 5 millones de UI tres veces por semana (en días alternos) conjuntamente con quimioterapia con una duración de 18 meses.

Sarcoma de Kaposi relacionado con el SIDA: Se ha demostrado eficacia a una dosis de 30 millones de UI/m² administrada tres a cinco veces por semana, por vía subcutánea o intramuscular. También se han usado dosis menores (de 10 a 12 millones de UI/m²/día) sin que ocurriera una pérdida aparente de eficacia.

Este régimen debería ser mantenido a menos que la enfermedad progrese rápidamente o se manifieste intolerancia severa. Sí se desarrollan reacciones adversas severas la dosis debería ser modificada (reducción del 50%) o la terapia debería suspenderse temporalmente hasta que las reacciones adversas desaparezcan.

Cuando se observa estabilización de la enfermedad o respuesta al tratamiento, la terapia debería continuarse hasta que no haya más evidencia de tumor o hasta que se requiera suspenderlo a causa de evidencia de infección oportunista grave o efecto adverso.

Administración concomitante con zidovudina (AZT): En los estudios clínicos, los pacientes con SIDA y sarcoma de Kaposi recibieron Intron A[®] para Inyección concomitantemente con AZT. En la mayoría de los casos, estos pacientes toleraron bien el siguiente régimen: Intron A[®] para Inyección a una posología de 5 a 10 millones de UI/m² diariamente, AZT a 100 mg cada cuatro horas. La principal toxicidad limitante de la dosis fue la neutropenia. La dosis de Intron A[®] puede iniciarse a 3 a 5 millones de UI/m² diariamente. Después de 2 a 4 semanas, dependiendo de la tolerabilidad del paciente, Intron A[®] puede aumentarse en 5 millones de UI/m² diariamente, hasta 10 millones de UI/m² diariamente, la dosis de AZT puede aumentarse a 200 mg cada cuatro horas. La dosis debería individualizarse en base a la respuesta del paciente y su tolerabilidad a la terapia.

Carcinoma de Células Basales: Intron A[®] es inyectado intralesionalmente utilizando una aguja fina (calibre 30) y una jeringa de 1 mL. Para lesiones con un área inicial por debajo de 2cm² inyectar 0.15mL de solución reconstituida conteniendo 1.5 MUI de INTRON A[®] dentro de la lesión 3 veces a la semana en días alternos por 3 semanas.

Lesiones en células basales en superficies extendidas y nódulo ulcerativas (lesiones con un área entre 2 y 10 cm²) deberían ser tratados 3 veces a la semana por 3 semanas con 0,5 MUI/cm² del tamaño inicial de la lesión (la dosis mínima debería ser 1,5 MUI). Lesiones en superficies extendidas deberían ser tratadas una a la vez.

La mejora del estado clínica (aparición, tamaño, eritema, etc.) de la lesión tratada es un indicador confiable de cura mediante biopsia. Sin embargo, el estado clínico debería ser monitoreado periódicamente después del fin del tratamiento. La mejora de los signos de la enfermedad usualmente empieza aproximadamente a las 8 semanas del inicio del tratamiento. Si no se observa mejora clínica en la lesión después de 2 a 3 meses, una incisión debería ser considerada.

Tratamiento de linfoma cutáneo de células T:

Se ha demostrado que en pacientes con estado de placas de micosis fungoide, Intron A[®] ha inducido regresión clínica con inyecciones intralesionales. Intron A[®] puede ser administrado intralesionalmente a una dosis de 1M a 2M de UI por sitio de inyección 3 veces a la semana por 4 semanas consecutivas.

La lesión o lesiones a ser inyectadas deberían ser lavadas primero con un algodón humedecido con solución de alcohol estéril y cuando se inyecte la aguja debe ser en forma directa a un ángulo casi paralelo a la superficie de la piel. La inyección intralesional debe realizarse dentro de la dermis superficial del parche o placa utilizando una aguja fina (calibre 30) y una jeringa de 1 mL. Debería tenerse cuidado de evitar la inyección subcutánea, no debe inyectarse de manera muy profunda en la lesión. Este procedimiento debería ser repetido 3 veces a la semana por 4 semanas con un total de 2 inyecciones por lesión. En estudios clínicos la mejora en los sitios lesionados fue evidenciada para continuar la terapia por algunas semanas después del tratamiento intralesional administrando una dosis total de 2MUI por visita.

Las experiencias adversas consistieron predominantemente en reacciones locales y síntomas de gripa. Algunos cambios disminuyendo los conteos de células blancas y ocasionalmente en los test de la función hepática fueron evidenciados en algunos pacientes, por lo cual se recomienda el monitoreo de estos parámetros.

Melanoma maligno:

Como terapia de inducción, Intron A[®] se administra por vía intravenosa a una dosis de 20 millones de UI/m² diariamente por cinco días por semana, durante cuatro semanas, la dosis calculada de Intron A[®] es adicionada a una solución de cloruro de sodio al 0,9% y administrada mediante infusión de 20 minutos. Como terapia de mantenimiento la dosis recomendada es 10 millones de UI/m² administrados por vía subcutánea tres veces por semana por 48 semanas.

Aunque la dosis óptima (mínima) es desconocida, para obtener el beneficio clínico completo, los pacientes deberían ser tratados a la dosis recomendada, haciendo las modificaciones posológicas como se describe en casos de toxicidad.

Si ocurren reacciones adversas graves durante el tratamiento con Intron A[®], particularmente si el recuento de granulocitos disminuye a $<500/\text{mm}^3$ o si los valores de ALT/AST se elevan a > 5 veces el límite superior de la normal, el tratamiento debería suspenderse temporalmente hasta que la reacción adversa desaparezca. El tratamiento con Intron A[®] debe volverse a instituir al 50% de la dosis previa. Si la intolerancia persiste después de ajustar la dosis, o si el recuento de granulocitos disminuye a $<250/\text{mm}^3$ o el valor de ALT/AST se eleva a >10 veces el límite superior de lo normal, se debe suspender el tratamiento con Intron.

Carcinoma de Células Renales – Como Monoterapia: No se ha determinado la dosis y el programa de dosis óptimos. Se ha administrado Intron A[®] por vía intravenosa o subcutánea, a dosis de 3 a 30 millones de UI/m² tres o cinco veces por semana o diariamente. Las tasas mayores de respuesta se lograron cuando se administró Intron A[®] por vía subcutánea a dosis de 3 a 10 millones de UI/m² tres veces por semana.

En combinación con otros agentes terapéuticos, como Interleuquina-2: No se ha determinado la dosis óptima. Se ha administrado Intron A[®] por vía subcutánea en dosis de 3 a 20 millones de UI/m² en combinación con interleuquina-2. En los estudios que informaron las tasas mayores de respuesta global, Intron A[®] se administró por vía subcutánea a una dosis de 6 millones de UI/m² tres veces por semana, la dosis se ajustó según necesidad durante el tratamiento.

Tumores carcinoides metastásicos (Tumores endocrinos pancreáticos): La actividad terapéutica de Intron A[®] fue demostrada en pacientes con tumores carcinoides metastásicos y síndrome carcinoide, después de la administración de 3 a 4 millones de UI de Intron A[®] diariamente o en días alternos, por vía subcutánea y, posteriormente, de dosis subcutáneas tres veces por semana, comenzando con 2 millones de UI/m² y aumentándolas de 3, 5, 7 y 10 millones de UI/m² a intervalos de dos semanas, dependiendo de la toxicidad. Aunque no hubo una regresión objetiva del tumor, 4 de 20 pacientes (20%) presentó una reducción del 50% en las concentraciones de ácido 5-hidroxi-indol acético (A5-HIA) en la orina de 24 horas. Los pacientes que recibieron Intron A[®] por seis meses (2 millones de UI/m² por día, por vía subcutánea durante los primeros tres días y luego, 5 millones de UI/m² por vía subcutánea tres veces por semana) demostraron una tasa de respuesta objetiva de aproximadamente un 50% con el tratamiento a largo plazo. Los pacientes con tumores carcinoides malignos pueden desarrollar enfermedad autoinmune durante el tratamiento con Intron A[®], especialmente cuando se encuentran presentes anticuerpos. Por consiguiente, los pacientes deberían ser monitoreados estrechamente durante el tratamiento para descubrir cualquier signo o síntoma de autoinmunidad.

Tratamiento de Queratosis Actínica:

Las lesiones a ser tratadas deben tener un diagnóstico típico y claro de queratosis actínica secundaria de la exposición al sol. Las lesiones que presentan alguna morfología o sintomatología clínica inusual no deberían ser tratadas con Intron A®. 500.000 (5 x10⁵) UI de Intron A® en 0,1 mL de solución deberían ser administrados intralesionalmente utilizando una aguja fina (calibre 25-30). Durante la inyección, la aguja debería ser dirigida a la base de la lesión en un ángulo casi paralelo a la superficie de la piel. Debe tenerse cuidado de evitar la inyección subcutánea, no debe inyectarse de manera muy profunda en la lesión. Una inyección muy superficial puede resultar en una fuga con infiltración solamente en una de las capas queratinizadas. Este procedimiento debería ser repetido 3 veces por semana por 3 semanas para un total de 9 inyecciones dentro de cada lesión con queratosis actínica.

Un tiempo de espera de aproximadamente 4 semanas a partir del fin del tratamiento debería ser anticipado hasta que los resultados clínicos aparezcan. En estudios clínicos 3 queratosis actínicas fueron tratadas por cada visita con un total de 1,5 MUI por visita. Las experiencias adversas consistieron principalmente en reacciones locales y síntomas de gripa.

Adultos (incluyendo pacientes geriátricos):

La dosis recomendada depende de la indicación.

Niños menores de 18 años:

La seguridad y eficacia de Intron A® solo ha sido establecida para algunas indicaciones para información apropiada.

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 la evaluación farmacológica para continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para los productos de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar actualización de la información sobre de inmunogenicidad para el producto de la referencia.

Así mismo, la Sala considera que, tratándose de una renovación, el interesado debe allegar información de seguridad poscomercialización en el país.

3.1.3.11. ETANERCEPT

Expediente : 20101684
 Radicado : 2015149648
 Fecha : 11/11/2015
 Interesado : Willow Pharma S.A.S.
 Fabricante : Zhejiang Hisun Pharmaceutical Co. Ltd

Composición: Factor recombinante humano de Necrosis Tumoral TNF- α Receptor II: IgGFc Fusion protein: 25mg/Vial (etanercept)

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado estéril

Indicaciones: Tratamiento de la artritis reumatoide activa cuando el tratamiento antirreumático clásico es insuficiente o inapropiado. Medicamento alternativo para el tratamiento de la Espondilitis Anquilosante. Para el tratamiento de la artritis reumatoidea juvenil en niños de 4 a 17 años, para reducir signos y síntomas de la artritis activa en pacientes con artritis psoriatica, para reducir los signos y síntomas e inhibir la progresión del daño estructural en pacientes con artritis reumatoidea activa moderada a severa. Puede ser usado en combinación con el metotrexato en pacientes que no han respondido a metotrexato solo. Psoriasis de placa moderada

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida al producto o a cualquiera de sus componentes, pacientes con riesgo de sepsis, embarazo, lactancia y menores de 4 años. Existe una relación de riesgo entre el uso de estos medicamentos en psoriasis y el desarrollo de leucemia (mieloide aguda, linfocítica crónica y mieloide crónica). Recientemente se ha informado de algunos casos de cáncer conocidos como linfoma hepatoesplénico, de células T o linfoma HSTCL, principalmente en adolescentes y adultos jóvenes en tratamiento por enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa con medicamentos bloqueadores del factor de necrosis tumoral (TNF) en tratamiento concomitante con azatioprina y/o mercaptopurina

Precauciones y Advertencias:
 Infecciones severas:

Aumento de los riesgos de infecciones severas que conduzcan a la hospitalización o muerte (reacciones adversas y colaterales). La mayoría de los pacientes que han desarrollado estas infecciones que estuvieran tomando inmunodepresores concomitantes tal como Metotrexato o Corticoesteroides.

El producto debe discontinuarse si un paciente desarrolla una severa infección o septicemia. Las infecciones reportadas incluyen:

- Tuberculosis activa, incluyendo la reactivación de una tuberculosis latente. Pacientes con tuberculosis que frecuentemente han presentado enfermedades diseminadas o extrapulmonares. Los pacientes deben ser examinados para detectar tuberculosis latente antes que el producto sea utilizado y durante la terapia. El tratamiento de infecciones latentes debe iniciarse antes del uso del producto.
- Las infecciones fúngicas invasivas incluyendo histoplasmosis, coccidiomycosis, candidiasis, aspergilosis, blastomycosis y neumomycosis. Pacientes con histoplasmosis y otras infecciones fúngicas invasivas que puedan presentar enfermedades diseminadas pero no focalizadas. Las pruebas de antígenos y anticuerpos para la histoplasmosis pueden resultar negativas en algunos pacientes con infecciones activas. La terapia empírica anti-hongos debe ser considerada en pacientes con riesgos de infecciones fúngicas invasivas quienes desarrollan una enfermedad sistémica severa.
- Otras infecciones virales o bacterianas debido a patógenos oportunistas incluyendo a la legionella y las Listeria.
- Los riesgos y beneficios del tratamiento con el producto, deben ser cuidadosamente considerados antes de iniciar la terapia en pacientes con infecciones crónicas recurrentes
- Los pacientes deberían ser monitoreados muy de cerca para observar el desarrollo de síntomas y signos de infección durante el tratamiento con el producto, incluyendo posible tuberculosis en pacientes que resultaron negativos en la tuberculosis latente antes del inicio de la terapia.

Lesiones malignas:

Linfoma y otras lesiones malignas, algunas fatales, han sido reportadas en niños y adolescentes tratados con bloqueadores TNF, incluyendo este producto.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas más comunes reportados son las reacciones en el lugar de inyección (como dolor, hinchazón, picor, eritema y hemorragia en el sitio de la inyección), infección (como una infección del tracto respiratorio superior, bronquitis, infección de la vejiga urinaria y la infección de la piel), reacción alérgica, formación de anticuerpo, prurito y fiebre.

También se tienen informes sobre reacciones adversas graves. Inhibidores del factor de necrosis tumoral, tales como afectar al sistema inmunológico, utilizar el producto puede afectar a la resistencia del propio paciente a la infección y al tumor. En el tratamiento la incidencia de infecciones graves es menor que 1/100. Informe de seguridad también contiene infecciones y sepsis fatales o potencialmente mortales. El uso de los pacientes de este producto era también tiene una variedad de tumores malignos, incluyendo el cáncer de mama, cáncer de piel y linfoma.

Este producto también tiene sistema arterial grave, trastornos del sistema nervioso y el informe reacción autoinmune. Estos incluyen pancitopenia raro y anemia aplásica muy raro. El paciente uso de este producto se produjo el sistema nervioso periférico y central se reportaron enfermedades desmielinizantes eran raros y muy raros. Otro informe relacionado de forma rara de lupus eritematoso y vasculitis.

Interacciones:

Uso con Anakinra:

En estudios clínicos, la administración concurrente Anakinra con este producto resultó en un incremento de la tasa de severas infecciones comparado con la administración del producto sin ella.

También en una prueba clínica del uso concurrente de este producto y Anakinra, una tasa de 7% de infecciones severas fue observada lo que mayor que con el uso solo del producto.

Nos ha confirmado que el uso con Anakinra haya aumentado el efecto clínico, por lo tanto el uso de este producto con Anakinra no se recomienda.

Uso con Abatacept:

En estudios clínicos; la administración concurrente de este producto resulto en el aumento de incidencias de eventos severos incluyendo infecciones y no demostró una eficiencia clínica. El uso de este producto con Abatacept no es recomendado.

Uso con Sulfasalazina:

Los pacientes en estudios clínicos donde se estableció el uso con Sulfasalazina notaron una leve disminución del conteo del neutrófilos en comparación a los grupos tratados solo con el producto o solo con Sulfasalazina. La significancia clínica de esta observación se desconoce.

No interacción con drogas:

Las pruebas clínicas de la administración concurrente del producto con hormona cortical de azúcar, salicilatos (con excepción de Sulfasalazina) y con drogas esteroidales no inflamatorias (nsaid), analgésicos o metotrexato no eran interactivas.

La administración concurrente de este producto con metotrexato, digoxina o warfarina no presentó con ninguna interacción farmacocinética significativa

Dosificación y grupo etario:

Adultos (18-64 años: Dosis de 25mg administrados dos veces a la semana (Intervalo 72 – 96 horas).

Paciente geriatrico (≥65 años: la misma que para adultos

Vía de administración: Subcutanea

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 allegado mediante radicado 2015149648

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar la caracterización molecular, fisicoquímica y biológica completa (incluyendo prueba de identidad biológica, evaluación de la pureza, validación de las metodologías utilizadas en el desarrollo del producto, entre otros) y el método de fabricación para este producto en específico.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe presentar estudios clínicos de comparabilidad con un producto de referencia internacional que incluya la evaluación de inmunogenicidad. Además información posmercado y reportes periódicos de seguridad.

Por último, la Sala recuerda al interesado que se debe allegar la información en español o una traducción al inglés adecuada.

3.1.3.12. ALBUMINA HUMANA 200 g/L

Expediente : 20102161
 Radicado : 2015154967
 Fecha : 20/11/2015
 Interesado : Baxalta Colombia S.A.S.
 Fabricante : Baxter A.G

Composición: Albumina humana 200 g /L contiene en 1 m L de solución: Albumina 200 mg/mL

Forma farmacéutica: Solución inyectable para infusión

Indicaciones: Prevención y tratamiento del síndrome hipovolémico

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento. Pacientes con antecedentes de reacciones alérgicas a la albúmina. Administrar con precaución a pacientes con

hipertensión, enfermedad cardíaca, infecciones pulmonares severas, anemia crónica y paciente deshidratada.

Precauciones y Advertencias: Antecedentes de alergia a preparaciones de albúmina. Reacción alérgica a esta preparación. Todas las situaciones en las que la hipervolemia y sus consecuencias (P. Ej., elevación del volumen latido, aumento de la presión arterial) o la hemodilución podrían representar un riesgo especial para el paciente. Ejemplo: Insuficiencia cardíaca descompensada, hipertensión, varices esofágicas, edema pulmonar, tendencia a las hemorragias, anemia grave anuria renal y pos renal, deshidratación.

Reacciones adversas:

En la supervisión después de la comercialización, se han reportado las siguientes reacciones adversas. Estos eventos se señalan por grupo sistémico del Medra, después por Término Preferido en orden de severidad.

- Trastornos del sistema inmune: Reacción anafiláctica, hipersensibilidad/reacciones alérgicas.
- Trastornos del sistema nervioso: Cefalea, disguesia.
- Trastornos cardíacos: infarto del miocardio, fibrilación auricular, taquicardia.
- Trastornos vasculares:
- Hipotensión.
- Trastornos respiratorios torácicos y del mediastino: edema pulmonar, disnea.
- Trastornos gastrointestinales: Vómito.
- Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo: Urticaria, prurito.
- Trastornos generales y condiciones del sitio de administración: Escalofríos.

No hay datos disponibles sobre reacciones severas de estudios clínicos patrocinados por Baxter realizados con Albúmina (Humana).

Interacciones: No se conocen interacciones específicas de albúmina humana con otros medicamentos.

Dosificación y grupo etario:

La dosis requerida dependerá del tamaño del paciente, de la gravedad del traumatismo o de la enfermedad y de la pérdida continua de fluidos y de proteína. Para establecer la dosis requerida se debe utilizar la medición del volumen circulante y no los niveles plasmáticos de albúmina.

Vía de administración: Intravenosa

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Información para prescribir radicada bajo número 2015154967

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar la caracterización molecular, fisicoquímica y biológica completa (incluyendo prueba de identidad biológica, evaluación de la pureza, validación de las metodologías utilizadas en el desarrollo del producto, entre otros) y el método de fabricación para este producto en específico.

Adicionalmente, la Sala considera que se debe allegar la información para prescribir por cuanto no se encuentra en la documentación radicada.

3.1.3.13. ALBUMINA HUMANA 50 g/L

Expediente : 20102164
 Radicado : 2015154983
 Fecha : 20/11/2015
 Interesado : Baxalta Colombia S.A.S.
 Fabricado : Baxter A.G

Composición: Albumina humana 50 g/L contiene en 1 m L de solución: Albumina 50 mg/mL

Forma farmacéutica: Solución inyectable para infusión

Indicaciones: Prevención y tratamiento del síndrome hipovolémico

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento. Pacientes con antecedentes de reacciones alérgicas a la albúmina. Administrar con precaución a pacientes con hipertensión, enfermedad cardíaca, infecciones pulmonares severas, anemia crónica y paciente deshidratada.

Precauciones y Advertencias:

Antecedentes de alergia a preparaciones de albúmina. Reacción alérgica a esta preparación. Todas las situaciones en las que la hipervolemia y sus consecuencias (P. Ej., elevación del volumen latido, aumento de la presión arterial) o la hemodilución podrían representar un riesgo especial para el paciente. Ejemplo: Insuficiencia cardíaca descompensada, hipertensión, varices esofágicas, edema pulmonar, tendencia a las hemorragias, anemia grave anuria renal y pos renal, deshidratación.

Reacciones adversas:

En la supervisión después de la comercialización, se han reportado las siguientes reacciones adversas. Estos eventos se señalan por grupo sistémico del Medra, después por Término Preferido en orden de severidad.

Trastornos del sistema inmune: Reacción anafiláctica, hipersensibilidad/reacciones alérgicas.

Trastornos del sistema nervioso: Cefalea, disgesia.

Trastornos cardíacos: infarto del miocardio, fibrilación auricular, taquicardia.

Trastornos vasculares:

Hipotensión.

Trastornos respiratorios torácicos y del mediastino: edema pulmonar, disnea.

Trastornos gastrointestinales: Vómito.

Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo: Urticaria, prurito.

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración: Escalofríos.

No hay datos disponibles sobre reacciones severas de estudios clínicos patrocinados por Baxter realizados con Albúmina (Humana).

Interacciones: No se conocen interacciones específicas de albúmina humana con otros medicamentos.

Dosificación y grupo etario:

La dosis requerida dependerá del tamaño del paciente, de la gravedad del traumatismo o de la enfermedad y de la pérdida continua de fluidos y de proteína. Para establecer la dosis requerida se debe utilizar la medición del volumen circulante y no los niveles plasmáticos de albúmina.

Vía de administración: Intravenosa

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Información para prescribir radicado bajo número 2015154983

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar la caracterización molecular, fisicoquímica y biológica completa (incluyendo prueba de identidad biológica, evaluación de la pureza, validación de las metodologías utilizadas en el desarrollo del producto, entre otros) y el método de fabricación para este producto en específico.

Adicionalmente, la Sala considera que se debe allegar la información para prescribir por cuanto no se encuentra en la documentación radicada.

3.1.3.14. HEPARIN INJECTION BP, 5000 IU/mL, 5 mL VIAL

Expediente : 20081044
 Radicado : 2014100974 / 2015130227
 Fecha : 01/10/2015
 Interesado : SicmaFarma S.A.S.
 Fabricante : Gland Pharma Limited

Composición: Cada vial de 5 mL contiene 25000 UI de heparina sódica.

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones: Prevención y tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa (enfermedad en la que se forman tapones o trombos en las venas que pueden obstruir el paso de la sangre): trombosis venosa profunda y tromboembolismo pulmonar.

Tratamiento de alguna enfermedad relacionada con arterias y venas del corazón: angina inestable (tipo de dolor torácico agudo que ocurre cuando el corazón no obtiene suficiente oxígeno y puede ser un signo de advertencia de un ataque cardíaco) e infarto de miocardio.

Tratamiento del tromboembolismo arterial periférico.

Tratamiento de la trombosis en la coagulación intravascular diseminada (trastorno

grave de la coagulación sanguínea).

Prevención de la formación de coágulos en pacientes sometidos a una intervención quirúrgica del corazón o a hemodiálisis

Contraindicaciones:

- Si es alérgico (hipersensible) a la heparina o a cualquiera de los demás componentes de Heparina sódica 5.000 UI/mL;
- Si padece hemorragia activa o enfermedades que conllevan un riesgo de hemorragia (excepto coagulación intravascular diseminada);
- Si tiene lesiones internas susceptibles de sangrar, como úlcera péptica activa, aneurismas (ensanchamiento o abombamiento anormales de una porción de una arteria), accidente cerebrovascular (interrupción del suministro de sangre al cerebro), etc.
- En ciertos casos de déficit de plaquetas en la sangre (trombocitopenia);
- Si ha pasado recientemente por una intervención quirúrgica en el sistema nervioso central, ojos u oídos
- Si padece endocarditis bacteriana aguda (infección en el corazón debido a la acción bacteriana)
- En pacientes que reciban heparina con fines de tratamiento y no de prevención, está contraindicada la utilización de anestesia regional en las intervenciones quirúrgicas programadas.

Precauciones: Embarazo y lactancia

Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento.

Antes de usar este medicamento informe a su médico o farmacéutico si está embarazada, cree que pudiera estarlo o si está en periodo de lactancia. Él le dará las indicaciones adecuadas.

Advertencias:

La heparina no es para uso intramuscular.

Es muy importante que informe a su médico de todas las enfermedades que ha padecido o está padeciendo, con el fin de evitar el riesgo de hemorragia, y especialmente:

- Si padece una enfermedad de hígado o de riñón, hipertensión arterial, antecedentes de úlcera gastroduodenal, enfermedad vascular en el ojo, o si posee niveles elevados de potasio en la sangre o niveles bajos de plaquetas en sangre.

- Si padece diabetes o acidosis metabólica (trastorno del equilibrio ácido-base en el cuerpo).
- Si la terapia es prolongada le realizarán análisis periódicos de la sangre para determinar los niveles de plaquetas.
- En caso de que ser sometido a anestesia epidural o espinal o a una punción lumbar, el médico le realizará una valoración individual cuidadosa de la relación beneficio/riesgo.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y productos Biológicos de la Comisión Revisora alcance Radicado No. 2014100974, en el sentido de allegar documentación correspondiente a la manufactura del principio activo del producto de la referencia, para completar la información de caracterización y demás requisitos técnicos asociados al principio activo, con el fin de continuar con el proceso de aprobación para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora ratifica el concepto emitido en el Acta No. 14 de 2015, numeral 3.1.3.11., en el sentido de recomendar negar el producto de la referencia por cuanto si bien se allega la información con respecto al método de fabricación para el ingrediente activo (IFA) no se allega información suficiente pos comercialización del producto.

3.1.3.15. EMOCLLOT 500 UI/10mL

Expediente : 64094
 Radicado : 2015066404 / 2015152640
 Fecha : 17/11/2015
 Interesado : Kedrion S.P.A
 Fabricante : Kedrion S.P.A./Grifols Therapeutics /Human Bio Plazma Manufacturing and Trading Limited Liability Company/Centrale Afdeling Voor Fractionering Van Het Rode Kruis (CAF) CVBA/Falorni S.R.L

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

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Profilaxis y tratamiento de la hemofilia.

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

Precauciones y Advertencias:

Los pacientes deben ser informados de los signos iniciales de reacciones de hipersensibilidad incluyendo habón urticarial, urticaria generalizada, malestar torácico, sibilancia, hipotensión y anafilaxia. Si ocurren estos síntomas, los pacientes deben ser informados para que suspendan el uso del producto inmediatamente y acudan a su médico.

En caso de shock, las normas médicas actuales para tratamiento de shock se deben observar. La formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) contra el Factor VIII es una complicación conocida en el manejo de personas con hemofilia A. Estos inhibidores usualmente son inmunoglobulinas IgG dirigidas contra la actividad procoagulante del Factor VIII, que son cuantificados en unidades Bethesda (BU) por ml de plasma, utilizando el ensayo modificado. El riesgo de desarrollar inhibidores guarda correlación con la exposición al Factor VIII antihemofílico, este riesgo está siendo más alto dentro de los primeros 20 días de exposición. Raras veces los inhibidores pueden desarrollarse luego de los primeros 100 días de exposición. Los pacientes tratados con el Factor VIII de coagulación de plasma humano deben monitorearse cuidadosamente en cuanto al desarrollo de inhibidores mediante observaciones clínicas apropiadas y exámenes de laboratorio.

Advertencias especiales:

Embarazo y Lactancia:

Pregunte a su médico (o Farmacéutico) para asesoría antes de tomar cualquier medicamento.

No se han realizado estudios de reproducción animal con el Factor VIII. Con base en la ocurrencia rara de hemofilia A en mujeres, todavía no existen experiencias respecto del uso del Factor VIII durante el embarazo y la lactancia.

Por consiguiente, el Factor VIII debe utilizarse durante el embarazo y la lactancia solamente si está claramente indicado.

No utilice el producto después de la fecha de vencimiento que aparece en la etiqueta y en la caja externa. La fecha de vencimiento se refiere al último día de ese mes.

Conserve en un refrigerador (+2°C/+8°C). No congelar.

Mantenga el vial en la caja externa, para protegerlo de la luz.

El contenido del vial se debe utilizar en una sola administración.

Una vez ha sido abierto el envase de la infusión, el contenido debe ser usado inmediatamente.

No use Emoclot si la solución está turbia o tiene depósitos.

Manténgase fuera del alcance y de la vista de los niños

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2015010560, emitido mediante Acta No. 17 de 2015, numeral 3.1.3.4, con el fin de continuar con el proceso de aprobación del producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presento respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 17 de 2015, numeral 3.1.3.4., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo/beneficio del producto, con la siguiente información:

Indicaciones: Profilaxis y tratamiento de la hemofilia.

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

Precauciones y Advertencias:

Los pacientes deben ser informados de los signos iniciales de reacciones de hipersensibilidad incluyendo habón urticarial, urticaria generalizada, malestar torácico, sibilancia, hipotensión y anafilaxia. Si ocurren estos síntomas, los pacientes deben ser informados para que suspendan el uso del producto inmediatamente y acudan a su médico.

En caso de shock, las normas médicas actuales para tratamiento de shock se deben observar. La formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) contra el Factor VIII es una complicación conocida en el manejo de personas con hemofilia A. Estos inhibidores usualmente son inmunoglobulinas IgG dirigidas contra la actividad pro-coagulante del Factor VIII, que son cuantificados en unidades Bethesda (BU) por ml de plasma, utilizando el ensayo modificado. El riesgo de desarrollar inhibidores guarda correlación con la exposición al Factor VIII antihemofílico, este riesgo está siendo más alto dentro de los primeros 20 días de exposición. Raras veces los inhibidores pueden desarrollarse luego de los primeros 100 días de exposición. Los pacientes tratados con el Factor VIII de coagulación de plasma humano deben monitorearse cuidadosamente en cuanto al desarrollo de inhibidores mediante observaciones clínicas apropiadas y exámenes de laboratorio.

Advertencias especiales:

Embarazo y Lactancia:

Pregunte a su médico (o Farmacéutico) para asesoría antes de tomar cualquier medicamento.

No se han realizado estudios de reproducción animal con el Factor VIII. Con base en la ocurrencia rara de hemofilia A en mujeres, todavía no existen experiencias respecto del uso del Factor VIII durante el embarazo y la lactancia.

Por consiguiente, el Factor VIII debe utilizarse durante el embarazo y la lactancia solamente si está claramente indicado.

No utilice el producto después de la fecha de vencimiento que aparece en la etiqueta y en la caja externa. La fecha de vencimiento se refiere al último día de ese mes.

Conserve en un refrigerador (+2°C/+8°C). No congelar.

Mantenga el vial en la caja externa, para protegerlo de la luz.

El contenido del vial se debe utilizar en una sola administración.

Una vez ha sido abierto el envase de la infusión, el contenido debe ser usado inmediatamente.

No use Emoclot si la solución está turbia o tiene depósitos.

Manténgase fuera del alcance y de la vista de los niños

Reacciones adversas: Como todos los medicamentos, Emoclot puede causar efectos indeseables aunque no siempre se presentan a todos los pacientes.

Se ha observado hipersensibilidad o reacciones alérgicas (que pueden incluir angioedema, ardor y pinchazos en el lugar de infusión, escalofríos, rubefacción, urticaria generalizada, cefaleas, habón urticarial, hipotensión, letargia, náuseas, inquietud, taquicardia, malestar torácico, parestesia, vómitos, sibilancia) han sido observadas con poca frecuencia, y pueden en algunos casos éstas reacciones progresar a anafilaxia aguda (incluyendo shock).

En ocasiones raras se ha observado fiebre. Los pacientes con hemofilia A, pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes (inhibidores) contra el Factor VIII. Si ocurren estos inhibidores, la condición se manifestará como una respuesta clínica insuficiente. En estos casos, se recomienda que se acuda a un centro especializado de hemofilia.

De acuerdo con las instrucciones contenidas en el inserto, reduce el riesgo de efectos colaterales. Si algunos de los efectos colaterales se empeoran o si el paciente observa algún efecto colateral no incluido en este inserto, consulte al médico (o Farmacéutico).

Interacciones: Informe a su médico (o Farmacéutico) si usted recientemente ha tomado otra medicina, incluyendo los medicamentos obtenidos sin fórmula médica.

No se conocen interacciones de productos de Factor VIII de coagulación de plasma humano con otros medicamentos.

Dosificación y grupo etario:

El tratamiento se debe iniciar bajo la supervisión de un médico experimentado en el tratamiento de hemofilia.

La dosis y duración de la terapia de sustitución depende de la severidad de la deficiencia del Factor VIII, del lugar y del grado de la hemorragia y de la condición clínica del paciente.

El número de unidades de Factor VIII administrados se expresa en unidades internacionales (UI) que se relacionan con la norma actual de la OMS para productos de Factor VIII. La actividad del Factor VIII en plasma se expresa como un porcentaje (en relación con el plasma humano normal) o en Unidades Internacionales (en relación con el estándar internacional del Factor VIII en el plasma)

Una unidad internacional de actividad del Factor VIII es equivalente a la de la cantidad de Factor VIII en un ml de plasma humano normal. El cálculo de la dosis requerida de Factor VIII se basa en el hallazgo empírico de que una UI de Factor VIII por Kg. de peso corporal eleva la actividad del Factor VIII del plasma en 1.5% a 2% de la actividad normal.

La dosis requerida se determina utilizando la siguiente fórmula:

Unidades requeridas = peso del cuerpo (Kg) x elevación de Factor VIII deseado (%) (UI/dl) x recíproco de recuperación observada.

La cantidad que se debe administrar y la frecuencia de la administración siempre debe ser orientada según la efectividad clínica en el caso individual.

Durante el curso del tratamiento se aconseja la determinación apropiada de los niveles de Factor VIII para ser administrados y la frecuencia de las infusiones repetidas. En caso de intervenciones quirúrgicas mayores, en particular, es indispensable realizar monitoreo de la terapia de sustitución por medio del análisis de coagulación (Actividad del Factor VIII del plasma). Los pacientes individuales pueden variar en cuanto a la respuesta al Factor VIII, logrando niveles diferentes de recuperación in vivo, y demostrando diferentes periodos promedios de eliminación.

Profilaxis

Para profilaxis por largo tiempo contra hemorragia en pacientes con hemofilia A severa, las dosis usuales son de 20 a 40 UI de Factor VIII por Kg de peso corporal a intervalos de 2 a 3 días. En algunos casos, especialmente en pacientes más jóvenes, pueden requerirse intervalos de dosis más cortos, o dosis más altas.

Los pacientes deben ser monitoreados, en cuanto al desarrollo de inhibidores del Factor VIII. Si no se alcanzan los niveles de actividades de Factor VIII esperados,

o si no se controla la hemorragia con una dosis apropiada, se debe realizar un ensayo para determinar si está presente un inhibidor de Factor VIII. En pacientes con niveles altos de inhibidor, la terapia con Factor VIII puede no ser efectiva y se deben considerar otras opciones terapéuticas. El manejo de estos pacientes debe ser orientada por médicos con experiencia en el cuidado de pacientes con hemofilia.

Vía de administración: IV – Intravenosa

Condición de venta: Venta con fórmula médica

B) MODIFICACIONES DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS

3.1.3.16. FACTOR VIII DE COAGULACION HUMANO 500 UI

Expediente : 20009693
 Radicado : 2014148033
 Fecha : 2014/11/12
 Interesado : Biotoscana Farma S.A.

Composición: Factor VIII

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Tratamiento y profilaxis de hemorragias en pacientes con: hemofilia a (deficiencia congénita del factor VIII). Deficiencia adquirida del Factor VIII, hemofilia con anticuerpos contra el Factor VIII.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de sus excipientes.

El grupo técnico de la Dirección de Medicamentos solicita a la sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre el Inserto para el producto Factor VIII de coagulación humano 500 UI, con expediente No. 20009693 y radicado No. 2014148033. El cual es anexado a continuación:

Evaluar el cambio en los valores nominales del factor de Von Willebrand y de las especificaciones de análisis para los productos terminados Factor VIII de coagulación humano 500 UI/vial y Factor VIII de coagulación humano 250 UI/vial, de la siguiente manera:

FVIII Presentación UI/vial Especificación de Factor de Von Willebrand UI/vial

Relación nominal de FVW: Rco a FVIII

	Límite inferior	Límite superior	Valor nominal
Actual	500 UI600	1400 1000	2.0
Propuesta	500 UI720	1680 1200	2.4

FVIII Presentación UI/vial Especificación de factor de Von Willebrand UI/vial

Relación nominal de FVW: Rco a FVIII

	Límite inferior	Límite superior	Valor nominal
Actual	250 UI300	700 500	2.0
Propuesta	250 UI360	840 600	2.4

Lo anterior se solicita por que el proceso de obtención del crioprecipitado constituye los pasos 1 y 2 del proceso de fabricación de Factor VIII, este procedimiento se lleva a cabo en dos sitios diferentes a saber Suiza y Australia; para el caso particular de nuestro producto, estos pasos se llevan a cabo en CSL Behring AG Berna Suiza. De acuerdo con los seguimientos y análisis que se le hacen al producto CSL encontró diferencia entre el crioprecipitado procesado en Suiza y el de Australia; esta diferencia esencialmente impacta el rendimiento de la sustancia activa, principalmente por que el Factor VIII es más labil que el factor de Von Willebrand en las etapas iniciales del proceso. La causa de un contenido alto de factor de Von Willebrand ha sido atribuída al uso de temperaturas más altas en Berna, en las etapas de descongelamiento del plasma, lo cual causa una perdida ligeramente mas grande de Factor VIII en relación con el factor de Von Willebrand, que la que se da en el plasma procesado en Australia.

Se solicita amablemente a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos, evaluar el cambio en el valor nominal de factor de Von Willebrand y de las especificaciones de análisis para producto terminado de la siguiente manera:

FBI Presentación UI/vial Especificación de factor de Von Willebrand UI/vial

Relación nominal de FVW: Rco a FVIII

	Límite inferior	Límite superior	Valor nominal
Actual	250 UI300	500	2.0
Propuesto	250 UI360	600	2.4

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de medicamentos y productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el inserto radicado bajo número 2014148033 para el producto de la referencia.

Adicionalmente, la Sala no encuentra inconveniente en la forma en la que se expresa la composición por parte del interesado.

3.1.3.17. CUROSURF VIAL * 1,5 mL

Expediente : 228028
 Radicado : 2015112612
 Fecha : 2015/08/28
 Interesado : Grupo Registros Sanitarios de Medicamentos

Composición: Cada vial de 1.5 mL contiene fracción fosfolípida de pulmón porcino 120 mg

Forma farmacéutica: Suspensiones

Indicaciones: Coadyuvante en el manejo del síndrome de dificultad respiratoria del recién nacido (enfermedad de membrana hialina. Profilaxis en infantes prematuros en riesgo para SDR (síndrome de dificultad respiratorio))

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al producto. Uso hospitalario por médicos entrenados y experimentados en el cuidado y resucitación de infantes a pretermino.

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos, solicita a la comisión Revisora emitir concepto sobre la solicitud de modificación presentada por el titular del producto Curosurf vial *1,5mL, en el sentido de aprobar la actualización de especificaciones de producto terminado, que pueden afectar la evaluación de seguridad y eficacia del producto.

1. Cambio en el procedimiento de ensayo del producto terminado. Introducción de PCR como una técnica de pre-screening de Mycoplasmas complementaria a los métodos usados.
2. Reemplazo del método de espectrofluorometría aprobado y los consecuentes cambios del rango de SP-B (proteína hidrofobias), aprobado, debido a la diferencia natural entre el valor absoluto de los resultados numéricos obtenidos con el estándar diferente usado en el nuevo método HPLC. Adición del parámetro SP-C a la especificación con su correspondiente método de ensayo. Eliminación de la prueba de proteína total al considerarse especificación no significativa, dada la irrelevancia y desuso de este método de ensayo.
3. Eliminación del test In Vivo Tipo II: teniendo en cuenta la directiva 2010/637EU, para el reemplazo, reducción y mejora del uso de animales. Adicionalmente se considera que la eliminación de del test de actividad in vivo de las especificaciones de producto no compromete la calidad del Curosurf

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora no tiene requerimientos adicionales a los propuestos por el Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos y se acoge a sus recomendaciones.

En cuanto a la eliminación del test in vivo para medir la actividad biológica, la Sala no encuentra inconveniente en esta modificación, para este producto en específico.

3.1.3.18. PUREGON

Expediente : 19912885
 Radicado : 2014162510
 Fecha : 09/04/2015
 Fecha C.R. : 21/10/2015
 Interesado : MSD Colombia S.A.S.

Composición: Cada Frasco vial con 0.5 mL de solución contiene 100 IU de Folitropina Beta.

Forma farmacéutica: Solución inyectable.

Indicaciones :

En la mujer: tratamiento de la esterilidad femenina en las siguientes situaciones clínicas: anovulación (incluye enfermedad poliquística del ovario, PCOD), en mujeres que no han respondido al tratamiento con citrato de clomifeno. Hiperestimulación ovárica controlada para inducir el desarrollo de folículos múltiples en programas de reproducción médicamente asistida (por ejemplo fertilización in vitro/transferencia de embriones (IVF/ET), transferencia intrafalopina de gametos (GIFT) e inyección de esperma intra citoplasmática (ICSI). En el hombre: espermatogénesis deficiente debido a hipogonadismo hipogonadotrópico.

Contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes. Embarazo. Tumores en los ovarios, mama, útero, glándula hipófisis o hipotálamo. Sangrado vaginal no diagnosticado. Insuficiencia ovárica primaria. Quistes ováricos o aumento de tamaño de los ovarios, no relacionados con enfermedad de ovarios poliquísticos (SOPQ). Fibromas uterinos y malformaciones de órganos sexuales incompatibles con el embarazo. Torsión ovárica no asociada con síndrome de hiperestimulación ovárica.

El grupo de registros sanitarios de medicamentos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora Conceptuar acerca de la modificación del registro sanitario del producto biológico en el sentido de:

1. Adición de especificaciones para el principio activo Folitropina beta respecto relacionadas con el nivel de oxidación de la sustancia activa y el contenido de una impureza en un tiempo de retención relativo RRT.
2. Cambio en el método analítico para la determinación del contenido de una impureza en tiempo de retención relativo RRT.
3. Cambio en el método de determinación de distribución del punto isoelectrico de la sustancia activa folitropina beta y adición de criterios en una prueba específica para el mejoramiento de la metodología.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora no tiene requerimientos adicionales a los propuestos por el Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos y se acoge a sus recomendaciones.

3.1.4. NUEVA ASOCIACIÓN

3.1.4.1. CARDIK - IN®

Expediente : 20100603
 Radicado : 2015138491
 Fecha : 20/10/2015
 Interesado : Laboratorios Legrand S.A.
 Fabricante : Laboratorios Legrand S.A.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 160 mg de valsartán y 1,25 mg de indapamida
 Cada tableta recubierta contiene 160 mg de valsartán y 2.5 mg de indapamida
 Cada tableta recubierta contiene 320 mg de valsartán y 1,25 mg de indapamida

Forma farmacéutica: Tabletas Recubiertas

Presentaciones:

Cardik – In® 160+1,25 (Valsartán 160 mg + Indapamida 1,25 mg), tiene las siguientes presentaciones comerciales: Caja por 10, 14, 30, 45 y 60 Tabletas Recubiertas. Muestra médica por 2 y 4 Tabletas Recubiertas.

Cardik – In[®] 160+2,25 (Valsartán 160 mg + Indapamida 2,5 mg), tiene las siguientes presentaciones comerciales: Caja por 10, 14, 30, 45 y 60 Tabletas Recubiertas. Muestra médica por 2 y 4 Tabletas Recubiertas.

Cardik – In[®] 320+1,25 (Valsartán 320 mg + Indapamida 1,25 mg), tiene las siguientes presentaciones comerciales: Caja por 10, 14, 30, 45 y 60 Tabletas Recubiertas. Muestra médica por 2 y 4 Tabletas Recubiertas.

Indicaciones: Cardik – In[®] (Valsartán + Indapamida) se encuentra indicado en el tratamiento de la hipertensión esencial, en pacientes adultos. La asociación a dosis fijas de Valsartán más Indapamida está indicada en adultos cuya presión arterial no puede controlarse adecuadamente con monoterapia.

Contraindicaciones:

Contraindicaciones relacionadas con Indapamida:

- Hipersensibilidad a la indapamida o a otras sulfamidas o a cualquiera de los componentes del medicamento.
- Insuficiencia renal grave
- Encefalopatía hepática o insuficiencia grave de la función hepática
- Hipopotasemia
- Embarazo y lactancia: Estudios experimentales realizados con indapamida en animales no han demostrado eventos adversos en el feto, aunque se debe tener presente que los estudios en animales no siempre predicen los efectos o lo que puede suceder en humanos. Debido a que no se dispone de estudios adecuados en humanos, no se recomienda la administración durante el embarazo y/o la lactancia.

Contraindicaciones relacionadas con Valsartán:

- Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los componentes del medicamento.
- Insuficiencia hepática severa o cirrosis.
- Insuficiencia renal severa.
- Estenosis de la arteria renal.
- Obstrucción biliar.
- Embarazo y Lactancia.

Precauciones y advertencias:

Precauciones relacionadas con Indapamida:

- Alteración de la función hepática: Se recomienda administrar con precaución en pacientes con alteración de la función hepática. La hipovolemia inducida por diuréticos tipo tiazidas aumenta el riesgo de encefalopatía y puede precipitar un coma hepático.

- Alteración de la función renal: Se recomienda administrar con precaución en pacientes con alteración de la función renal. Las tiazidas y los diuréticos relacionados sólo son completamente eficaces cuando la función renal es normal o mínimamente insuficiente. Se puede presentar hipovolemia secundaria a la pérdida de agua y sodio inducida por el diurético al inicio del tratamiento, lo cual podría provocar una reducción de la filtración glomerular, lo que puede llevar a un aumento de la urea en sangre y de la creatinina en plasma y alteraciones del potasio sérico. Esta insuficiencia renal funcional transitoria no tiene consecuencias para los pacientes con una función renal normal, pero puede empeorar una insuficiencia renal preexistente.
- Alteración de electrolitos: Las alteraciones en los electrolitos deben ser corregidas antes de la administración de indapamida. En los pacientes que reciben indapamida se recomienda monitorización de los electrolitos (incluyendo signos clínicos) ya que puede producirse hiponatremia, hipomagnesemia, hipokalemia e hipocloremia.
- Sodio en plasma: Cualquier tratamiento diurético puede causar hiponatremia, en ocasiones con consecuencias muy graves, por lo cual, se recomienda medir el sodio plasmático antes de iniciar el tratamiento y posteriormente a intervalos regulares. Una caída del sodio en plasma podría ser asintomática, por lo que un control regular es importante; se recomienda una monitorización más estrecha en los pacientes con factores de riesgo, incluyendo pacientes de edad avanzada y en aquellos pacientes con cirrosis.
- Potasio en plasma: Los diuréticos tipo tiazídicos pueden ocasionar hipopotasemia. Se recomienda realizar monitorización del potasio plasmático. Se debe tener especial precaución en pacientes con factores de riesgo, incluyendo pacientes de edad avanzada, polimedicados, desnutrición, cirrosis y pacientes con arteriopatía coronaria e insuficiencia cardíaca. La hipopotasemia aumenta la toxicidad cardíaca de los glucósidos cardíacos (digitálicos) y por consiguiente el riesgo de arritmias. Se puede producir prolongación del intervalo QT, así como la aparición de arritmias graves, especialmente taquicardias ventriculares potencialmente mortales. En caso de hipopotasemia se recomienda suspender el medicamento y tomar las medidas correctivas a que haya lugar.
- Calcio en plasma: Los diuréticos tipo tiazídicos pueden reducir la excreción de calcio urinario y causar aumento del calcio plasmático. Se debe tener precaución, especialmente en pacientes con factores predisponentes, por ejemplo aquellos con hiperparatiroidismo (incluyendo casos no detectados previamente) y riesgo de hipercalcemia asociada a algunos tipos de cáncer.

- Glucosa en sangre: Se recomienda realizar control de la glicemia, especialmente en pacientes con factores de riesgo (diabéticos, síndrome metabólico), máxime cuando se sospeche o exista hipopotasemia. Se puede provocar hiperglucemia y aumentar las necesidades de insulina o antidiabéticos orales, e incluso manifestar una diabetes latente.
- Ácido úrico: Los diuréticos tipo tiazídicos pueden incrementar el ácido úrico, por lo cual podrían incrementarse los episodios de gota en los pacientes hiperuricémicos.
- Enfermedad tiroidea: La indapamida debe administrarse con precaución en pacientes con enfermedad tiroidea ya que se puede alterar (reducir) la unión del yodo a las proteínas plasmáticas.
- Hipotensión (Síncope): La administración concomitante de alcohol, narcóticos, fármacos opioides, otros antihipertensivos o en general fármacos con acción hipotensora puede incrementar el riesgo de hipotensión ortostática, incluyendo síncope.
- Precauciones relacionadas con Valsartán:
 - Conductores de vehículos u operadores de maquinaria.
 - Pacientes con estenosis de arteria renal.
 - Debe tenerse precaución al empezar el tratamiento en pacientes con insuficiencia cardíaca o en pacientes que han sufrido un infarto de miocardio.
- Advertencias relacionadas con Indapamida:
 - Encefalopatía Hepática: En pacientes con insuficiencia hepática, los diuréticos tipo tiazídicos pueden causar encefalopatía hepática, especialmente en el caso de desequilibrio electrolítico. Se debe tener precaución y si esto ocurre, la administración del diurético debe interrumpirse inmediatamente.
 - Fotosensibilidad: Se han reportado casos de reacciones de fotosensibilidad con tiazidas y diuréticos de tipo tiazídico. En caso de sospecha u ocurrencia, se recomienda interrumpir el tratamiento. En caso que se considera necesario volver a administrar el diurético, se recomienda precaución, supervisión estrecha y proteger las zonas expuestas al sol o a los rayos UVA artificiales.
 - Lupus eritematoso: Las tiazidas y los diuréticos tipo tiazídicos pueden exacerbar la enfermedad.
- Advertencias relacionadas con Valsartán:
 - Pacientes con hiponatremia o hipovolemia pueden presentar hipotensión.

- En pacientes con alteración de la función renal se puede incrementar la creatinina, el BUN y la vida media de eliminación del valsartán.

En pacientes con alteración de la función hepática podría disminuirse la eliminación biliar del valsartán, pudiéndose incrementar sus concentraciones.

Dosificación y Grupo Etario: La dosis recomendada de Cardik – IN[®] (Valsartán + Indapamida) Tabletas Recubiertas es:

- Cardik – In[®] 160+1,25 (Valsartán 160 mg + Indapamida 1,25 mg): 1 -2 tabletas al día, vía oral, en pacientes adultos.
- Cardik – In[®] 160+2,25 (Valsartán 160 mg + Indapamida 2,5 mg): 1 -2 tabletas al día, vía oral, en pacientes adultos.
- Cardik – In[®] 320+1,25 (Valsartán 320 mg + Indapamida 1,25 mg): 1 tableta al día, vía oral, en pacientes adultos.

Vía de administración: Oral

Interacciones: Se pueden presentar las siguientes interacciones farmacológicas:

- Amiodarona: El uso concomitante de amiodarona con indapamida puede incrementar el riesgo de arritmias asociadas a hipokalemia.
- Anticoagulantes: La indapamida podría reducir los efectos de fármacos anticoagulantes por un posible efecto favorable sobre factores procoagulantes; se recomienda precaución y ajustar las dosis en caso necesario.
- Glucósidos cardíacos (Digitálicos): El uso concomitante de indapamida con fármacos glucósidos cardíacos podría incrementar los eventos adversos por el riesgo de hipokalemia.
- Litio: No se recomienda la administración concomitante de indapamida con litio ya que se puede reducir la depuración renal del litio y el riesgo de incrementar los eventos adversos. Los fármacos antagonistas de la angiotensina II, pueden ocasionar toxicidad y aumento de la concentración plasmática de litio, por lo cual se aconseja seguimiento y monitorización de los niveles plasmáticos de litio.
- Fármacos con acción bloqueadora neuromuscular: Debido a que la indapamida puede ocasionar hipokalemia, se podría incrementar el efecto de fármacos con acción bloqueadora neuromuscular.

- Simpaticomiméticos: El efecto antihipertensivo de la combinación de Valsartán + Indapamida podría ser reducido al administrarse concomitantemente con fármacos simpaticomiméticos.
- La combinación con otros antihipertensivos puede incrementar su efecto.
- Medicamentos con acción/efecto hipotensor: El uso concomitante de fármacos con efecto u acción hipotensora, podría incrementar la acción de la combinación de Valsartán + Indapamida, por lo cual se recomienda precaución. Algunos ejemplos de medicamentos son: baclofeno, neurolépticos, sedantes, antidepresivos. El alcohol podría generar un efecto hipotensor, particularmente hipotensión ortostática.
- Los antiinflamatorios no esteroideos, AINEs pueden producir insuficiencia renal aguda en pacientes con deshidratación y este riesgo puede incrementarse con antagonistas del receptor de antagonista II.
- Se puede producir reducción del efecto antihipertensivo durante el uso combinado con AINEs, por inhibición del efecto vasodilatador de las prostaglandinas.
- Los corticosteroides pueden disminuir el efecto antihipertensivo.
- Los antagonistas de los receptores de angiotensina II pueden ocasionar hiperpotasemia, por lo cual se recomienda precaución al utilizar con diuréticos ahorradores de potasio o al consumir simultáneamente suplementos de potasio.
- La utilización concomitante con otros fármacos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona puede incrementar los eventos adversos del Valsartán tales como: hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal, incluyendo la posibilidad de insuficiencia renal aguda.
- El uso concomitante de Valsartán con Warfarina puede causar incremento del tiempo de protrombina (PT) en aproximadamente un 12%. Se recomienda precaución, monitorización y ajustar la dosis.

Efectos Adversos: Los eventos adversos más frecuentes son: astenia, fatiga, mareos, vértigo, cefalea, calambres, dolor, malestar general, alteraciones gastrointestinales (incluyendo dolor, malestar estomacal, dispepsia, náuseas, vómito, diarrea).]

Otros eventos adversos que pueden presentarse son:

- Indapamida: Reacciones alérgicas (incluyendo rash, prurito, exantema, urticaria, edema angioneurótico, anafilaxis, síndrome Stevens-Johnson, vasculitis),

fotosensibilidad, púrpura, impotencia, alteración de la libido, alteraciones electrolíticas (hipokalemia, hiponatremia, alcalosis hipoclorémica), hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, elevación ácido úrico (ataques de gota), hiperglicemia, hipercalcemia, hipomagnesemia, sequedad de boca, sensación de sed, alteraciones del ritmo cardíaco, cambios en el estado de ánimo y/o mental, agitación, ansiedad, irritabilidad, pérdida de apetito (o anorexia), hipotensión, hipovolemia, alteraciones del sueño, estreñimiento, pancreatitis, alteración de la función hepática, hepatitis, colestasis intrahepática con ictericia, parestesias, incremento de la frecuencia urinaria, alteraciones hematológicas (trombocitopenia, leucopenia, agranulocitosis, anemia), alteración de la función renal y falla renal, nefritis intersticial, alteraciones visuales (incluyendo visión borrosa), dolor lumbar, calor o rubicundez, síntomas respiratorios.

- Valsartán: hipotensión postural, síncope, hiperkalemia y otros trastornos hidroelectrolíticos, hiperuricemia, tos, dispepsia, flatulencia, dolores musculoesqueléticos y articulares, edema, palpitaciones, reacciones alérgicas (rash, prurito, angioedema, anafilaxis), alopecia, dermatitis bullosa, vasculitis, sequedad de boca, constipación, ansiedad, insomnio, somnolencia, parestesias, anorexia, alteración de la función hepática, hepatitis, ictericia, alteración de la función renal incluyendo falla renal, incremento de los nitrogenados (BUN), disnea, tos, alteraciones hematológicas (neutropenia, trombocitopenia), disminución de la libido, alteración de los lípidos séricos, arritmias cardíacas, palpitaciones, alteraciones de la visión.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva asociación
- Información para prescribir e Inserto Cardik – In® Versión 01-2015

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que le interesado debe presentar estudios clínicos con la asociación propuesta que justifiquen el beneficio con respecto a los productos por separado, por cuanto la información presentada corresponde a la evaluación individual de los principios activos.

3.1.4.2. DOLO CURAFLEX



Expediente : 20101564
 Radicado : 2015148440
 Fecha : 09/11/2015
 Interesado : Industrial Farmacéutica Unión de Vértices de Tecnofarma S.A
 Fabricante : Monte Verde S.A

Composición: Cada sobre con polvo granulado contiene 1997.0 mg de sulfato de glucosamina equivalente a 1500 mg de glucosamina, meloxicam 15.0 mg

Forma farmacéutica: Polvo Granulado

Indicaciones: Está indicado para el tratamiento sintomático a corto plazo de la osteoartritis y las diferentes formas de reumatismos extra articulares.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la fórmula.

- Embarazo y Lactancia.
- Fenilcetonuria.
- Úlcera gastrointestinal o duodenal activa.

Precauciones y advertencias: Riesgo Cardiovascular: Los AINEs pueden causar un incremento de serios eventos trombóticos cardiovasculares, infarto de miocardio, e ictus, que pueden ser fatales. Este riesgo puede incrementarse con la duración de su uso. Pacientes con enfermedad cardiovascular o factores de riesgo de enfermedad cardiovascular pueden hallarse en riesgo mayor.

Meloxicam está contraindicado para el tratamiento de dolor perioperatorio en pacientes sometidos a bypass coronario.

Riesgo Gastrointestinal: Los AINEs pueden causar riesgo aumentado de eventos gastrointestinales adversos serios incluyendo hemorragias, úlceras, y perforación de estómago o intestino, que puede ser fatal. Estos eventos pueden ocurrir en cualquier momento durante su uso y sin síntomas previos. Los pacientes ancianos tienen mayor riesgo de padecer eventos gastrointestinales serios.

Meloxicam no sustituye la acción de corticosteroides para tratar la insuficiencia corticosteroidea.

La abrupta discontinuación de corticosteroides puede conducir a una exacerbación de la enfermedad. Los pacientes con terapia prolongada de corticosteroides deben disminuir lentamente las dosis de los mismos si la decisión es discontinuar los corticosteroides.

La actividad farmacológica de Meloxicam en reducir fiebre e inflamación puede disminuir la utilidad de estos signos diagnósticos en detectar complicaciones de condiciones dolorosas presumiblemente no infecciosas.

Carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y deterioro de la fertilidad:

Glucosamina:

La Glucosamina es un componente natural del organismo humano; estudios de toxicidad crónica en dos especies de animales durante 52 semanas han demostrado la ausencia de efectos tóxicos hasta una dosis diaria de 2700 mg/Kg. Estudios de mutagénesis confirman la ausencia de una acción mutagénica del producto. No se realizan estudios de carcinogénesis, debido al tipo de producto, a la ausencia de una realización entre la estructura química y la de las sustancias cancerígenas, y al hecho de que no se han encontrado efectos tóxicos en los estudios de toxicidad aguda, subaguda y crónica, fertilidad y teratogénesis.

Meloxicam:

Carcinogénesis:

No se han observado efectos carcinogénicos en ratas tratadas con dosis de 0,8 mg/kg/día.

Mutagénesis:

No se han demostrado efectos mutagénicos con el test de AMES.

Embarazo y Lactancia: No debe ser administrado durante el embarazo y la lactancia ya que no está demostrada la seguridad clínica del Meloxicam.

FDA. Embarazo Categoría C.

Dosificación y Grupo Etario: Pacientes Adultos mayores de 40 Años

Sobre diluido en un vaso de agua una vez al día con el desayuno. Según criterio medico

Vía de administración: Oral

Interacciones:

Glucosamina:

La administración oral de Glucosamina sulfato puede favorecer la absorción gastrointestinal de las tetraciclinas y reducir las de la penicilina y del cloramfenicol, cuando son administrados conjuntamente por vía oral.

No existen inconvenientes con la administración simultánea de analgésicos o de antiinflamatorios esteroides o no esteroides.

Meloxicam:

- No asociar Meloxicam con ácido acetilsalicílico o administrar simultáneamente con otros Antiflamatorio no esteroides porque existe sinergismo entre ellos y aumenta la posibilidad de efectos adversos gastrointestinales.
- El uso simultáneo de terapia anticoagulante oral, ticlopidina, heparina, trombolíticos aumenta el riesgo de hemorragia siendo necesario controlar los efectos de esta medicación.
- El Meloxicam incrementa ligeramente la absorción de litio, por lo tanto, se recomienda controlar los niveles plasmáticos del mismo durante la administración de Meloxicam.
- Se debe realizar un control hematológico riguroso en caso de asociación con metotrexato pues se potencia la toxicidad hematológica del último.
- Los pacientes tratados simultáneamente con Meloxicam y diuréticos han de estar normohidratados y debe controlarse su funcionalismo renal antes de iniciar el tratamiento ya que la terapia con Antinflamatorio no esteroides se asocia con riesgo potencial de insuficiencia renal aguda en pacientes deshidratados.
- Se ha informado de una disminución de la acción de drogas antihipertensivas (betabloqueantes, vasodilatadores, inhibidores de la CEA etc) por inhibición de las prostaglandinas vasodilatadoras por acción de los Antinflamatorio no esteroides.
- La colestiramina se une al Meloxicam en el tracto gastrointestinal causando una eliminación más rápida del último.
- Meloxicam ocasionalmente puede producir reacciones de hipersensibilidad cruzada con ácido acetilsalicílico u otros antinflamatorios no esteroides.

Glucosamina:

Embarazo y Lactancia: En estudios realizados sobre animales aunque se ve que no se han producido efectos desfavorables sobre la función reproductora y en el período de lactancia la administración del producto en el hombre en estos casos debe ser limitada a los casos de gran necesidad y siempre bajo control médico.

Meloxicam:

Personas con antecedentes ulcerosos gastroduodenales, colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn. Las afecciones hematológicas y los problemas de coagulación, requieren supervisión constante; lo mismo, en pacientes que padecen de insuficiencia cardiaca o renal.

Eventos Cardiovasculares trombóticos: Estudios clínicos con diversos AINEs COX - 2 selectivos y no selectivos de hasta 3 años de duración han evidenciado un riesgo

incrementado de serios eventos cardiovasculares trombóticos serios, infarto de miocardio, ictus, que pueden ser fatales. Todos los AINEs, tanto COX - 2 selectivos como no selectivos, pueden tener un riesgo similar. Pacientes con enfermedad CV conocida o factores de riesgo para enfermedad CV pueden encontrarse ante un riesgo mayor. Para minimizar el riesgo potencial de un evento CV adverso en pacientes tratados con AINEs, la dosis efectiva más baja debe utilizarse, por el menor tiempo posible. Médicos y pacientes deben permanecer alertas por el desarrollo de tales eventos, aún en ausencia de síntomas CV previos. Los pacientes deben ser informados sobre los signos y/o síntomas de eventos CV serios y los pasos a dar si ello ocurre.

No existe evidencia consistente que el uso concomitante de aspirina mitigue el riesgo incrementado de eventos trombóticos CV serios asociados al uso de AINEs. El uso concurrente de aspirina y AINEs incrementa el riesgo de eventos gastrointestinales (GI) serios.

Dos estudios clínicos controlados de un AINE COX - 2 selectivo para el tratamiento del dolor en los primeros 10 - 14 días siguiendo a cirugía de bypass coronario hallaron una incidencia aumentada de infarto de miocardio e ictus.

Hipertensión: Los AINEs, incluyendo Meloxicam, pueden conducir al comienzo de una nueva hipertensión o al agravamiento de una hipertensión pre-existente, la que puede contribuir a la incidencia aumentada de eventos CV. Los pacientes que reciban tiazidas o diuréticos de asa pueden tener una respuesta alterada a estas terapias cuando están tomando AINEs.

Los AINEs, incluyendo Meloxicam, deben ser usados con precaución en pacientes con hipertensión. La tensión arterial debe ser monitorizada exhaustivamente durante la iniciación del tratamiento con AINEs y durante el curso de esta terapia.

Insuficiencia cardíaca congestiva y edema: Retención líquida y edema han sido observados en algunos pacientes que recibían AINEs. Meloxicam debe ser utilizado con precaución en pacientes con retención de líquidos, hipertensión o insuficiencia cardíaca.

Controlar fórmula sanguínea periódicamente en tratamientos prolongados.

En general, la enfermedad ulcerosa tiene consecuencias más graves en las personas de edad avanzada. Las mismas pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento, con o sin síntomas indicativos o una historia previa. En los casos raros en que se produzcan hemorragias intestinales o ulceraciones en pacientes que reciben la medicación, la droga deberá suspenderse.

Ante la acción antiprostaglandina que presenta el Meloxicam sobre el flujo renal, debe tenerse especial precaución en los pacientes con insuficiencia renal, cardíaca, hipovolemia y en aquellos tratados con diuréticos.

En los pacientes de edad avanzada, delicados o muy adelgazados, se recomienda utilizar la dosis mínima efectiva.

Con Meloxicam al igual que con otros antiinflamatorios no esteroides, puede presentarse una elevación de una o más enzimas hepáticas. Por lo tanto, durante el tratamiento prolongado con la droga, debe indicarse como medida precautoria, el control de la función hepática.

Si las pruebas funcionales hepáticas anormales persisten o empeoran, o si se desarrollan signos o síntomas clínicos compatibles con enfermedad hepática, o si ocurren otras manifestaciones (ej. Eosinofilia, erupción, etc.), Meloxicam debe interrumpirse. La hepatitis puede ocurrir sin síntomas prodrómicos.

Se recomienda cautela cuando se utiliza Meloxicam en pacientes con porfiria hepática, dado que la droga puede desencadenar un ataque.

Durante la terapia prolongada con Meloxicam – al igual que con otros antiinflamatorios – se recomiendan recuentos hemáticos. Como con otros antiinflamatorios no esteroides, pueden ocurrir reacciones alérgicas, incluyendo reacciones anafilácticas/anafilactoides, incluso sin una exposición previa a la droga.

La dosis de Meloxicam en pacientes con insuficiencia renal terminal en hemodiálisis no debe ser superior a 7,5 mg.

En pacientes con insuficiencia renal leve no debe disminuirse la dosis, al igual que en pacientes afectados de cirrosis hepática clínicamente evolutiva.

Efectos Adversos:

Glucosamina:

Eventualmente alteraciones gastrointestinales (epigastralgia, náuseas, diarreas).

Meloxicam:

Tracto gastrointestinal: Puede presentarse, dolor abdominal y otras alteraciones gastrointestinales, tales como estados náuseos, vómitos, diarrea, calambres abdominales, dispepsia, flatulencia, anorexia.

En muy raras ocasiones pueden producir aumento de las transaminasas u otras alteraciones hepáticas como hiperbilirrubinemia, esofagitis, úlcera gastroduodenal, sangrado gastrointestinal oculto o macroscópico.

Sistema nervioso central:

En ocasiones, cefaleas, mareos o vértigo.

Raras veces somnolencia, zumbidos.

Piel:

En ocasiones, erupciones cutáneas (exantema, prurito).

Raras veces, urticaria, estomatitis.

En casos aislados, reacciones de fotosensibilización.

Genitourinario:

Anormalidades urinarias tales como hematuria, proteinuria, ocasionalmente aumento de los niveles plasmáticos de creatinina y urea.

Hígado:

En ocasiones, elevación de las aminotransferasas séricas (GOT y GPT).

Sangre:

En casos aislados, anemia.

Otras reacciones adversas ocurrieron en <2% de los pacientes que han recibido Meloxicam en estudios clínicos:

- Reacciones alérgicas, reacciones anafilactoideas incluyendo shock, edema facial, fatiga, fiebre, tuforadas, decaimiento, síncope, disminución de peso, aumento de peso.
- Angina de pecho, insuficiencia cardíaca, hipertensión arterial, hipotensión arterial, infarto de miocardio, vasculitis.
- Convulsiones, parestesias, temblor, vértigo.
- Colitis, boca seca, úlcera duodenal, esofagitis, úlcera gástrica, gastritis, reflujo gastroesofágico, hemorragia gastrointestinal, hematemesis, úlcera duodenal hemorrágica, perforación intestinal, melena, pancreatitis, úlcera duodenal perforada, estomatitis ulcerativa.
- Arritmia, palpitación, taquicardia.
- Agranulocitosis, leucopenia, púrpura, trombocitopenia.
- Incremento de transaminasas, bilirrubina, GGT, hepatitis, ictericia, falla hepática.
- Deshidratación.
- Trastornos del sueño, ansiedad, aumento del apetito, confusión, depresión, nerviosismo, somnolencia.
- Asma, broncoespasmo, disnea.
- Alopecia, angioedema, erupción bullosa, eritema multiforme, reacción de fotosensibilidad, prurito, dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, aumento de sudoración, necrolisis epidérmica tóxica, urticaria.
- Visión anormal, conjuntivitis, trastornos del gusto, tinnitus.
- Albuminuria, aumento de la creatinina, nefritis intestinal, falla renal.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva asociación
- Inclusión en Normas farmacológicas

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe presentar estudios clínicos con una metodología más robusta para la asociación propuesta teniendo en cuenta que los estudios clínicos presentados son insuficientes para determinar la verdadera utilidad de la combinación propuesta por cuanto son insuficientes en casuística, la relevancia clínica de los resultados, ausencia de doble ciego en el diseño metodológico y el tiempo de duración, tratándose de una patología de manejo crónico.

- 3.1.4.3. TRIVERAM 10 mg/5 mg/5 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA**
TRIVERAM 20 mg/5 mg/5 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA
TRIVERAM 20 mg/10 mg/5 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA
TRIVERAM 20 mg/10 mg/10 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA
TRIVERAM 40 mg/10 mg/10 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA

Expediente : 20101701
 Radicado : 2015149870
 Fecha : 11/11/2015
 Interesado : Laboratorios Servier de Colombia S.A.S
 Fabricante : Les Laboratoires Servier Industrie

Composición:

- Un comprimido recubierto con película contiene 10,82 mg de atorvastatina calcio trihidrato (equivalente a 10 mg de atorvastatina), 5 mg de perindopril arginina

(equivalente a 3,40 mg de perindopril) y 6,94 mg de besilato de amlodipino (equivalente a 5 mg de amlodipino)

- Un comprimido recubierto con película contiene 21,64 mg de atorvastatina calcio trihidrato (equivalente a 20 mg de atorvastatina), 5 mg de perindopril arginina (equivalente a 3,40 mg de perindopril) y 6,94 mg de besilato de amlodipino (equivalente a 5 mg de amlodipino)
- Un comprimido recubierto con película contiene 21,64 mg de atorvastatina calcio trihidrato (equivalente a 20 mg de atorvastatina), 10 mg de perindopril arginina (equivalente a 6,79 mg de perindopril) y 6,94 mg de besilato de amlodipino (equivalente a 5 mg de amlodipino)
- Un comprimido recubierto con película contiene 21,64 mg de atorvastatina calcio trihidrato (equivalente a 20 mg de atorvastatina), 10 mg de perindopril arginina (equivalente a 6,79 mg de perindopril) y 13,87 mg de besilato de amlodipino (equivalente a 10 mg de amlodipino)
- Un comprimido recubierto con película contiene 43,28 mg de atorvastatina calcio trihidrato (equivalente a 40 mg de atorvastatina), 10 mg de perindopril arginina (equivalente a 6,79 mg de perindopril) y 13,87 mg de besilato de amlodipino (equivalente a 10 mg de amlodipino)

Forma farmacéutica: Comprimido recubierto con película

Indicaciones: Triveram está indicado para el tratamiento sustitutivo de la hipertensión esencial y/o enfermedad de las arterias coronarias estable con hipercolesterolemia primaria o hiperlipidemia mixta en pacientes adultos que ya se controlan adecuadamente con las mismas dosis de atorvastatina, perindopril y amlodipino que las de la asociación.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a los principios activos, o a cualquier otro inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), a los derivados dihidropiridínicos, a las estatinas o a cualquiera de los excipientes de este medicamento;
- Enfermedad hepática activa o elevaciones injustificadas y persistentes de las transaminasas séricas que superen el triple del valor máximo de normalidad;
- Durante el embarazo, la lactancia y en mujeres en edad fértil que no empleen medidas anticonceptivas adecuadas;
- Hipotensión grave;
- Shock (incluyendo shock cardiogénico);
- Obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo (ej. cardiomiopatía obstructiva hipertrófica y estenosis aórtica de grado alto);
- Insuficiencia cardíaca hemodinámicamente inestable tras infarto agudo de miocardio;
- Antecedentes de angioedema (edema de Quincke) asociados con el tratamiento previo con un IECA

- Angioedema hereditario o idiopático;
- Uso concomitante con productos que contienen aliskireno en pacientes con diabetes mellitus o con insuficiencia renal (TGF < 60 mL/min/1,73 m²)

Precauciones y advertencias:

Las advertencias y precauciones especiales relacionadas con atorvastatina, perindopril y amlodipino son de aplicación para Triveram.

Uso en pacientes con alteraciones de la función hepática:

Debido al componente atorvastatina de Triveram, se deben realizar pruebas periódicas de la función hepática. Se deben realizar pruebas de función hepática a los pacientes que desarrollen cualquier síntoma o signo que sugiera lesión hepática. Los pacientes que presenten un aumento en los niveles de transaminasas se deben controlar hasta que las anomalías queden resueltas. En caso de aumento persistente de las transaminasas 3 veces el valor máximo de normalidad (LSN), se recomienda una reducción de la dosis de atorvastatina, usando los componentes individuales, o la retirada de atorvastatina. Triveram debe administrarse con precaución en pacientes que consuman cantidades considerables de alcohol y/o refieran antecedentes de hepatopatía.

Rara vez los IECA se han asociado con un síndrome que se inicia con una ictericia colestásica y evoluciona hacia una necrosis hepática fulminante y (en ocasiones) muerte. No se comprende el mecanismo de este síndrome. Aquellos pacientes que estén tomando Triveram y que desarrollen ictericia o un aumento notable de las enzimas hepáticas deben suspender Triveram y ser sometidos a un seguimiento médico apropiado.

La semivida del amlodipino se prolonga y los valores AUC son más elevados en los pacientes con alteraciones de la función hepática; no se han establecido recomendaciones posológicas. Los pacientes tratados con Triveram que sufran una alteración hepática grave precisan una vigilancia estrecha.

Considerando los efectos de atorvastatina, perindopril y amlodipino, Triveram está contraindicado en pacientes con hepatopatía activa o elevación injustificada y persistente de las transaminasas séricas que superen el triple del valor máximo de normalidad. Triveram se debe administrar con precaución en pacientes con alteraciones de la función hepática y en aquellos que consuman cantidades considerables de alcohol y/o refieran antecedentes de hepatopatía. Si se precisa un cambio posológico, se ajustará la dosis de cada componente.

Efectos en el músculo esquelético:

Atorvastatina, como otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, puede afectar en raras ocasiones al músculo esquelético y producir mialgia, miositis y miopatía que pueden progresar a rabdomiolisis, una patología potencialmente mortal caracterizada por

elevados niveles de creatina quinasa (CK) (> 10 veces el valor máximo de normalidad), mioglobulinemia y mioglobulinuria, que puede producir insuficiencia renal.

Determinación de la creatina quinasa:

Los niveles de creatina quinasa (CK) no se deben determinar después de realizar un ejercicio físico intenso o en presencia de una causa alternativa que pueda explicar un incremento de la CK, ya que esto dificulta la interpretación del resultado. Si inicialmente los valores de CK están significativamente elevados (> 5 veces el valor máximo de normalidad), la determinación deberá repetirse de 5 a 7 días más tarde para confirmar estos resultados.

Antes del tratamiento:

Atorvastatina debe prescribirse con precaución en pacientes con factores de predisposición para la rhabdomiolisis. El nivel de CK debe determinarse antes de iniciar un tratamiento con estatinas en las siguientes situaciones:

- Insuficiencia renal
- Hipotiroidismo
- Antecedentes personales o familiares de trastornos musculares hereditarios
- Antecedentes de toxicidad muscular con una estatina o un fibrato
- Antecedentes de enfermedad hepática y/o consumo de cantidades sustanciales de alcohol
- En ancianos (edad > 70 años) debe considerarse la necesidad de dicha medición, según la presencia de otros factores de predisposición para la rhabdomiolisis
- Situaciones en las que pueden aumentar los niveles en plasma, como interacciones y poblaciones especiales incluidas subpoblaciones genéticas

En tales situaciones, debe valorarse el riesgo del tratamiento en relación a los posibles beneficios, y se recomienda un seguimiento clínico.

Si los niveles CK están significativamente elevados (> 5 veces el valor máximo de normalidad) en la situación inicial, no se debe iniciar el tratamiento.

Durante el tratamiento:

- Debe indicarse a los pacientes que comuniquen rápidamente cualquier dolor, calambre o debilidad muscular, especialmente si se acompaña de fiebre o malestar.
- Si estos síntomas se presentan en pacientes que están en tratamiento con Triveram, se deben determinar sus niveles de CK. Si estos niveles resultan significativamente elevados (> 5 veces el valor máximo de normalidad), el tratamiento se debe interrumpir.

- En los casos en que los síntomas musculares sean severos y supongan molestias diarias para el paciente, se debe valorar la interrupción del tratamiento, incluso aunque los niveles de CK se encuentren elevados ≤ 5 veces el valor máximo de normalidad.
- Si los síntomas desaparecen y los niveles de CK se normalizan, se puede considerar la reintroducción de atorvastatina o bien la de otra estatina alternativa, a dosis más bajas y bajo estrecha vigilancia del paciente.
- Debe interrumpirse de forma inmediata el tratamiento con Triveram si se produce una elevación clínicamente significativa de los niveles de CK (> 10 veces el valor máximo de normalidad) o si se diagnostica o sospecha una rabdomiolisis.

Tratamiento concomitante con otros medicamentos:

Debido al componente atorvastatina, el riesgo de rabdomiolisis aumenta cuando Triveram se administra de forma concomitante con ciertos medicamentos que pueden incrementar su concentración plasmática, como inhibidores potentes de la CYP3A4 o proteínas transportadoras (p. ej., ciclosporina, telitromicina, claritromicina, delavirdina, estiripentol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol e inhibidores de la proteasa del VIH incluyendo ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, etc.). El riesgo de miopatía también puede verse incrementado por el uso concomitante de gemfibrozilo y otros derivados del ácido fibríco, eritromicina, niacina y ezetimiba, telaprevir o la combinación de tipranavir/ritonavir. Se deben considerar, cuando sea posible, terapias alternativas (que no interaccionen) en lugar de estos medicamentos.

Se han referido muy raros casos de miopatía necrosante inmunomediada (IMNM) durante o después del tratamiento con algunas estatinas. La IMNM se caracteriza clínicamente por una debilidad muscular proximal persistente y creatina quinasa sérica elevada, que persisten a pesar de la interrupción del tratamiento con estatinas.

En los casos en los que la administración conjunta de estos medicamentos con Triveram sea necesaria, debe valorarse con cuidado el beneficio y el riesgo del tratamiento simultáneo. Durante el tratamiento con medicamentos que aumenten las concentraciones plasmáticas de atorvastatina, se recomienda una dosis máxima de atorvastatina más baja, por lo que se debe considerar un descenso de la dosis de los componentes individuales. Además, en el caso de inhibidores potentes de la CYP3A4, debe considerarse una dosis inicial de atorvastatina más baja, y se recomienda el seguimiento clínico de estos pacientes.

No se recomienda el uso concomitante de atorvastatina y ácido fusídico, por lo que puede considerarse la interrupción temporal del tratamiento con atorvastatina durante la terapia con ácido fusídico

Enfermedad pulmonar intersticial:

Excepcionalmente, se han notificado casos de enfermedad pulmonar intersticial con algunas estatinas, especialmente en tratamientos a largo plazo. Los síntomas que presentan pueden incluir disnea, tos no productiva y empeoramiento general (fatiga, pérdida de peso y fiebre). Si se sospecha que un paciente padece enfermedad pulmonar intersticial, debe interrumpirse el tratamiento con Triveram.

Diabetes mellitus:

Algunas pruebas sugieren que las estatinas, como grupo, elevan la glucemia y en algunos pacientes con alto riesgo de diabetes futura pueden producir un nivel de hiperglucemia que requiera la atención formal de la diabetes. Sin embargo, este riesgo se compensa por el descenso del riesgo vascular de las estatinas y, por tanto, no debe ser motivo alguno para suspender el tratamiento con Triveram. Los pacientes de riesgo (glucosa en ayunas de 5,6 a 6,9 mmol/L, IMC > 30 kg/m², elevación de triglicéridos, hipertensión) que reciban tratamiento con Triveram requieren una vigilancia clínica y bioquímica con arreglo a las guías nacionales.

Los niveles de glucemia en pacientes diabéticos tratados con antidiabéticos orales o insulina deben ser controlados cuidadosamente durante el primer mes de tratamiento con medicamentos que contengan un inhibidor de la ECA, como Triveram

Uso en pacientes con insuficiencia cardíaca:

Los pacientes con insuficiencia cardíaca que reciban Triveram deben ser tratados con precaución. En un estudio a largo plazo y controlado con placebo en pacientes con insuficiencia cardíaca grave (categorías III y IV de la NYHA), la incidencia notificada de edema pulmonar fue mayor en el grupo de amlodipino que en el de placebo. Los medicamentos que contienen antagonistas del calcio, incluido el amlodipino, se deben administrar con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, puesto que pueden incrementar el riesgo de futuros episodios cardiovasculares y de mortalidad.

Hipotensión:

Los inhibidores de la ECA, como el perindopril, pueden producir una disminución de la tensión arterial. Raramente se ha observado una hipotensión sintomática en pacientes con hipertensión no complicada y es más probable que suceda en pacientes con hipovolemia debida, por ejemplo, al tratamiento diurético, la dieta sin sal, la diálisis, la diarrea o los vómitos, o bien con una hipertensión grave dependiente de renina). Se ha observado hipotensión sintomática en pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática, con insuficiencia renal asociada o sin ella. Esto es más probable que ocurra en pacientes con los grados más avanzados de insuficiencia cardíaca, que se refleja en la administración de altas dosis de diuréticos de asa, hiponatremia o alteraciones de la función renal. En pacientes con un riesgo elevado de hipotensión sintomática, se monitorizarán cuidadosamente el inicio del tratamiento y el ajuste posológico.

Se deben tener en cuenta consideraciones similares en los pacientes con cardiopatía isquémica o enfermedad cerebrovascular en los que una caída pronunciada de la tensión arterial pueda producir un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular.

Si se produce una hipotensión, el paciente se debe colocar en posición supina y, si fuera necesario, debe recibir una perfusión intravenosa de una disolución de 9 mg/mL de cloruro de sodio (0,9%). Una hipotensión transitoria no es una contraindicación para proseguir el tratamiento, que puede reanudarse generalmente sin dificultad una vez que aumente la presión arterial tras restablecerse la volemia.

El perindopril puede reducir aún más la presión arterial sistémica en algunos pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva y tensión arterial normal o baja. Este efecto puede anticiparse y no suele ser motivo para interrumpir el tratamiento. Si la hipotensión se vuelve sintomática, puede ser necesaria una reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento con Triveram.

Estenosis de la válvula aórtica o mitral:

Al igual que con otros medicamentos que contienen inhibidores de la ECA, como perindopril, Triveram se administrará con cautela a los pacientes con estenosis mitral o una estenosis aórtica importante que no sea de grado alto. El uso de Triveram está contraindicado en pacientes con obstrucción grave del tracto de salida del ventrículo izquierdo

Trasplante de riñón:

No existe ninguna experiencia relativa a la administración de perindopril arginina en pacientes con un trasplante de riñón reciente.

Uso en pacientes con insuficiencia renal:

Triveram se puede administrar a pacientes con un aclaramiento de creatinina ≥ 60 mL/min y no resulta adecuado en pacientes con un aclaramiento de creatinina < 60 mL/min (insuficiencia renal moderada o grave). En estos pacientes, se recomienda un ajuste individual de la dosis de cada uno de los componentes. La vigilancia sistemática del potasio y la creatinina forman parte de la pauta médica habitual en pacientes con insuficiencia renal

La hipotensión que sigue al inicio del tratamiento con inhibidores de la ECA, como el perindopril, puede alterar aún más la función renal en pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática. En tales circunstancias, se ha descrito insuficiencia renal aguda, habitualmente reversible.

En algunos pacientes con estenosis bilateral de las arterias renales o estenosis arterial con un único riñón, que han sido tratados con inhibidores de la ECA, se ha observado aumento en la uricemia y la creatinina sérica, normalmente reversibles tras la retirada del tratamiento. Esto es especialmente probable en pacientes con insuficiencia renal. Si también está presente una hipertensión renovascular, hay un aumento del riesgo de hipotensión grave e insuficiencia renal.

Algunos pacientes hipertensos sin aparente enfermedad renovascular preexistente han experimentado aumentos en la uricemia y en la creatinina sérica, normalmente leves y transitorios, especialmente cuando perindopril se ha administrado concomitantemente con un diurético. Esto es más probable que suceda en pacientes con insuficiencia renal preexistente. Puede ser necesario reducir la dosis y/o suspender el diurético y/o Triveram.

Amlodipino puede ser administrado a pacientes con insuficiencia renal en las dosis habituales. Los cambios en la concentración plasmática de amlodipino no se correlacionan con el grado de insuficiencia renal.

No se ha evaluado el efecto de la asociación de Triveram en pacientes con insuficiencia renal. Las dosis de Triveram deben respetar las dosis recomendadas de los componentes individuales tomados por separado.

Pacientes hemodializados:

Se han descrito reacciones anafilactoides en pacientes dializados con membranas de alto flujo que reciben tratamiento concomitante con un inhibidor de la ECA. En estos pacientes, se debe considerar la utilización de un tipo diferente de membrana de diálisis o un grupo diferente de antihipertensivo.

Hipersensibilidad/angioedema:

Se ha descrito en raras ocasiones angioedema de la cara, extremidades, labios, membranas mucosas, lengua, glotis y/o laringe en pacientes tratados con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, incluyendo perindopril. Esto puede producirse en cualquier momento del tratamiento. En estos casos, se debe suspender inmediatamente el tratamiento con Triveram y se debe establecer una monitorización adecuada hasta asegurar una completa resolución de los síntomas. En aquellos casos en los que la inflamación se limitaba a la cara y los labios, el cuadro clínico desapareció generalmente sin tratamiento, aunque los antihistamínicos fueron útiles para aliviar los síntomas.

El angioedema asociado a un edema laríngeo puede ser mortal. Cuando haya una afectación de la lengua, la glotis o la laringe que pueda provocar una obstrucción de las vías respiratorias, deberá administrarse inmediatamente un tratamiento de urgencia. Este puede incluir la administración de adrenalina y/o el mantenimiento de la permeabilidad de la vía respiratoria. El paciente debe estar bajo estrecha supervisión médica hasta la resolución completa y mantenida de los síntomas.

Los pacientes con antecedentes de angioedema no relacionado con la toma de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina pueden tener un mayor riesgo de angioedema mientras reciben Triveram

Se ha descrito raramente angioedema intestinal en pacientes tratados con IECA. Estos pacientes presentaron dolor abdominal (con o sin náuseas o vómitos); en algunos casos no hubo angioedema facial previo y los niveles de esterasa C-1 eran normales. El angioedema se diagnosticó mediante diversos procedimientos incluyendo TAC abdominal, ultrasonidos o cirugía, y los síntomas revirtieron tras interrumpir el tratamiento con el IECA. El angioedema intestinal deberá incluirse en el diagnóstico diferencial de los pacientes tratados con Triveram que presenten dolor abdominal.

Reacciones anafilactoides durante la aféresis de lipoproteínas de baja densidad (LDL):

Raramente, se han notificado reacciones anafilactoides con amenaza vital en pacientes tratados con IECA durante la aféresis de lipoproteínas de baja densidad (LDL) con sulfato de dextrano. Estas reacciones se evitaron mediante la suspensión temporal del tratamiento con el inhibidor de la ECA antes de cada aféresis.

Reacciones anafilactoides durante la desensibilización:

Se han comunicado casos de pacientes que experimentaban reacciones anafilactoides mientras recibían medicamentos que contienen inhibidores de la ECA, como Triveram, durante tratamientos de desensibilización (p. ej. veneno de himenópteros). En estos pacientes, estas reacciones se pueden evitar mediante la retirada temporal del inhibidor de la ECA, pero reaparecen tras una reexposición inadvertida.

Neutropenia /agranulocitosis /trombocitopenia/anemia:

Se ha comunicado neutropenia/agranulocitosis, trombocitopenia y anemia en pacientes tratados con IECA. En pacientes con función renal normal y sin otras complicaciones, raramente se presenta neutropenia. Triveram se debe utilizar con extrema precaución en pacientes con enfermedad del colágeno vascular, terapia inmunosupresora, tratamiento con alopurinol o procainamida, o una combinación de estos factores de riesgo, especialmente si hay una alteración renal previa. Algunos de estos pacientes desarrollaron infecciones graves, de los cuales algunos pocos no respondieron a una terapia antibiótica intensiva. Si se utiliza Triveram en este tipo de pacientes, se recomienda una monitorización periódica del recuento de glóbulos blancos y se deberá dar instrucciones a los pacientes para que comuniquen cualquier signo de infección (p. ej. dolor de garganta, fiebre).

Raza:

Los IECA causan un mayor porcentaje de angioedema en pacientes de raza negra en comparación con pacientes de raza no negra.

Triveram, que contiene el IECA perindopril, puede ser menos eficaz en la disminución de la presión arterial en la población de raza negra que en las poblaciones de raza no negra, posiblemente debido a una mayor prevalencia de niveles bajos de renina en la población hipertensa de raza negra.

Tos:

Se ha descrito tos con el uso de los IECA. Ésta se caracteriza por una tos no productiva, persistente y que desaparece al suspender el tratamiento. La tos inducida por los IECA debe ser considerada como parte del diagnóstico diferencial de la tos en pacientes tratados con Triveram.

Intervención quirúrgica/anestesia:

En pacientes sometidos a cirugía mayor o durante la anestesia con agentes que inducen hipotensión, Triveram puede bloquear la formación de angiotensina II secundaria a la liberación compensadora de renina. El tratamiento debe suspenderse un día antes de la intervención quirúrgica. Si tiene lugar una hipotensión y se atribuye a este mecanismo, se puede corregir mediante aumento de la volemia.

Hiperpotasemia:

Se han observado elevaciones del potasio sérico en algunos pacientes tratados con inhibidores de la ECA, incluido perindopril. Los factores de riesgo para desarrollar hiperpotasemia incluyen insuficiencia renal, empeoramiento de la función renal, edad (> 70 años), diabetes mellitus, acontecimientos concurrentes, en particular deshidratación, descompensación cardíaca aguda, acidosis metabólica y uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio (p. ej. espironolactona, eplerenona, triamtereno o amilorida), suplementos de potasio o sucedáneos de la sal que contienen potasio; o aquellos pacientes tratados con otros medicamentos asociados con aumentos del potasio sérico (p. ej. heparina). El uso de suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio o sucedáneos de la sal que contienen potasio, particularmente en pacientes con insuficiencia renal, puede conducir a un aumento significativo del potasio sérico. La hiperpotasemia puede causar arritmias graves, algunas veces mortales. Si se considera necesario el uso concomitante de Triveram y de alguno de los fármacos antes mencionados, deberán utilizarse con precaución y con una monitorización frecuente del potasio sérico

Litio:

No se recomienda el uso asociado de litio con medicamentos que contengan perindopril, como Triveram

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

Existen pruebas de que el uso concomitante de IECA con bloqueadores de los receptores de angiotensina II o aliskireno incrementa el riesgo de hipotensión e hiperpotasemia y disminuye la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). Por tanto, no se recomienda el bloqueo dual de SRAA mediante el uso combinado de IECA, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskireno

Si se considera que el tratamiento bloqueador dual es absolutamente necesario, solo debe realizarse bajo supervisión de un especialista y debe estar sujeto a una vigilancia estrecha y frecuente de la función renal, los electrolitos y la presión arterial.

Los IECA y los antagonistas de los receptores de angiotensina II no deben usarse de forma concomitante en pacientes con nefropatía diabética.

Excipientes:

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a galactosa, malabsorción de glucosa o galactosa o insuficiencia de lactasa de Lapp no deben tomar Triveram

Reacciones adversas:

Si usted experimenta alguno de estos efectos secundarios, que pueden ser graves, suspenda el medicamento y acuda de inmediato al médico:

- hinchazón de los párpados, la cara, los labios, la boca, la lengua o la garganta, dificultad para respirar (angioedema) (poco frecuentes, pueden afectar hasta a 1 de cada 100 personas),
- reacciones graves de la piel, por ejemplo erupción cutánea intensa, habones, enrojecimiento de toda la piel, picor intenso, ampollas, pelado e hinchado de la piel, inflamación de las mucosas (síndrome de Stevens Johnson) u otras reacciones alérgicas (raras, pueden afectar hasta a 1 de cada 1.000 personas),
- debilidad, dolor a la palpación o dolor muscular y especialmente si al mismo tiempo tiene malestar o fiebre alta; puede ser debida a una rotura muscular anómala que puede ser mortal y causar problemas en los riñones (raras, pueden afectar a 1 de cada 1.000 personas),

- debilidad de los brazos o de las piernas o problemas para hablar, que pueden ser el signo de un posible ictus (muy raras, pueden afectar hasta a 1 de cada 10.000 personas),
- mareos intensos (frecuentes, pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas) o desmayos (poco frecuentes, pueden afectar hasta a 1 de cada 100 personas) debidos a una presión sanguínea baja,
- latidos cardíacos inusualmente rápidos o irregulares, dolor en el pecho (angina) o ataque al corazón (muy raras, pueden afectar hasta a 1 de cada 10.000 personas),
- silbidos respiratorios repentinos, dolor en el pecho, falta de aire o dificultad para respirar (broncoespasmo) (poco frecuentes, pueden afectar hasta a 1 de cada 100 personas),
- inflamación del páncreas con posible dolor intenso en el abdomen y en la espalda acompañado de una sensación terrible de malestar (poco frecuentes, pueden afectar hasta a 1 de cada 100 personas),
- si experimenta problemas con hemorragias o hematomas inesperados o inusuales, esto puede sugerir un problema de hígado (muy raras, pueden afectar a menos de 1 de cada 10.000 personas),
- amarilleo de la piel o los ojos (ictericia) que puede ser un signo de hepatitis (muy raras, pueden afectar hasta a 1 de cada 10.000 personas),
- erupción de la piel que con frecuencia se inicia con placas rojas y picor en la cara, los brazos o las piernas (eritema multiforme) (muy raras, pueden afectar hasta a 1 de cada 10.000 personas).

Llame inmediatamente a su médico si observa cualquiera de los siguientes efectos secundarios:

Frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas):

- inflamación de las fosas nasales, dolor de garganta, sangrado por la nariz
- reacciones alérgicas (como erupción de la piel, picor)
- aumento en los niveles de azúcar en la sangre (si usted es diabético, debe continuar controlando cuidadosamente sus niveles de azúcar en la sangre), aumento de la creatinina quinasa en sangre
- dolor de cabeza, mareos, vértigo, sensación de hormigueo y de cansancio
- alteraciones de la visión
- acúfenos (sensación de ruidos o zumbido en los oídos)
- tos, falta de aire (disnea)
- trastornos gastrointestinales: sensación de arcadas (náuseas), vómitos, estreñimiento, ventosidades, indigestión, diarrea, dolor abdominal, anomalías del gusto, dispepsia
- dolor en los músculos o articulaciones, espasmos musculares y dolor de espalda
- hinchazón de tobillos (edema), palpitaciones (percepción del latido cardíaco), rubefacción

- resultados de los análisis de sangre que pueden mostrar un funcionamiento anómalo del hígado

Poco frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 100 personas):

- anorexia (pérdida de apetito), ganancia o pérdida de peso, disminución de los niveles de azúcar en la sangre (si usted es diabético, debe continuar controlando cuidadosamente sus niveles de azúcar en la sangre)
- pesadillas, insomnio, trastornos del sueño, somnolencia, alteraciones del estado de ánimo, ansiedad, depresión
- entumecimiento u hormigueo en los dedos de manos y pies o en los miembros, reducción de la sensibilidad al dolor o al tacto, cambios en el sentido del gusto, pérdida de memoria
- Visión borrosa, visión doble
- Tensión arterial baja
- estornudos/congestión nasal producida por inflamación de la mucosa de la nariz (rinitis)
- Alteración del ritmo intestinal, eructos, boca seca, dolor abdominal superior e inferior
- Picor intenso o erupción grave de la piel, placas rojas en la piel, decoloración de la piel, aparición de grupos de ampollas en la piel, habones, reacción de sensibilidad a la luz (aumento en la sensibilidad de la piel al sol), caída del pelo
- Problemas de riñón, trastornos al orinar, mayor necesidad de orinar por la noche, aumento del número de micciones
- Incapacidad para obtener una erección, impotencia, molestias o aumento del tamaño de las mamas en los hombres
- Dolor de cuello, cansancio muscular
- Cansancio, sensación de malestar, debilidad, temblor, desmayo, caída, dolor en el pecho, malestar general, aumento de la temperatura (fiebre), aumento de la sudoración, dolor
- Palpitaciones, taquicardia (ritmo cardiaco rápido), vasculitis (inflamación de los vasos sanguíneos)
- Aumento de los eosinófilos (un tipo de glóbulos blancos)
- Análisis de glóbulos blancos en orina positivo
- Cambio en los parámetros de laboratorio: elevación del potasio en sangre que revierte al retirar la medicación, nivel bajo de sodio, hipoglucemia (nivel muy bajo de azúcar en la sangre) en el caso de pacientes diabéticos, elevación de la urea en sangre y de la creatinina en sangre

Raros (pueden afectar hasta a 1 de cada 1.000 personas):

- confusión
- hemorragias o hematomas inesperados
- colestasis (color amarillento de la piel y del blanco de los ojos)
- lesión tendinosa

- cambios de los parámetros de laboratorio: niveles elevados de las enzimas hepáticas, niveles elevados de bilirrubina en suero
- trastornos de los nervios que pueden producir debilidad, hormigueo o entumecimiento

Muy raros (pueden afectar hasta a 1 de cada 10.000 personas):

- neumonía eosinófila (tipo raro de neumonía)
- pérdida de la audición
- sensibilidad a la luz
- aumento de la tensión muscular
- trastornos combinados de rigidez, temblor y/o alteraciones del movimiento
- hinchazón de las encías
- insuficiencia renal aguda
- distensión abdominal (gastritis)
- función hepática anómala, color amarillento de la piel (ictericia),
- aumento de las enzimas hepáticas que puede modificar algunas pruebas médicas
- cambios en la concentración sanguínea, por ejemplo disminución de los glóbulos blancos y rojos, disminución de la hemoglobina, disminución del número de plaquetas, que podría ocasionar hematomas o hemorragias inusualmente frecuentes (daño en los glóbulos rojos), enfermedad como resultado de la destrucción de glóbulos rojos

Frecuencia no conocida:

- debilidad muscular constante

Comunicación de efectos adversos:

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

Interacciones:

Debido al componente atorvastatina, el riesgo de rhabdomiolisis aumenta cuando Triveram se administra de forma concomitante con ciertos medicamentos que pueden incrementar su concentración plasmática, como inhibidores potentes de la CYP3A4 o proteínas transportadoras (p. ej., ciclosporina, telitromicina, claritromicina, delavirdina, estiripentol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol e inhibidores de la proteasa del VIH incluyendo ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, etc.). El riesgo de miopatía también puede verse incrementado por el uso concomitante de gemfibrozilo y otros derivados del ácido fibrótico, eritromicina, niacina y ezetimiba, telaprevir o la combinación

de tipranavir/ritonavir. Se deben considerar, cuando sea posible, terapias alternativas (que no interaccionen) en lugar de estos medicamentos.

Se han referido muy raros casos de miopatía necrosante inmunomediada (IMNM) durante o después del tratamiento con algunas estatinas. La IMNM se caracteriza clínicamente por una debilidad muscular proximal persistente y creatina quinasa sérica elevada, que persisten a pesar de la interrupción del tratamiento con estatinas.

En los casos en los que la administración conjunta de estos medicamentos con Triveram sea necesaria, debe valorarse con cuidado el beneficio y el riesgo del tratamiento simultáneo. Durante el tratamiento con medicamentos que aumenten las concentraciones plasmáticas de atorvastatina, se recomienda una dosis máxima de atorvastatina más baja, por lo que se debe considerar un descenso de la dosis de los componentes individuales. Además, en el caso de inhibidores potentes de la CYP3A4, debe considerarse una dosis inicial de atorvastatina más baja, y se recomienda el seguimiento clínico de estos pacientes.

No se recomienda el uso concomitante de atorvastatina y ácido fusídico, por lo que puede considerarse la interrupción temporal del tratamiento con atorvastatina durante la terapia con ácido fusídico.

Dosificación y Grupo Etario:

El comprimido de Triveram se administrará en una sola toma al día, por la mañana, antes del desayuno.

Vía de administración: Oral

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva asociación
- Inserto radicado bajo número 2015149870

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.

3.1.4.4. IMPLICOR 25 mg/5 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA IMPLICOR 50 mg/5 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA

IMPLICOR 25 mg/7,5 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA
IMPLICOR 50 mg/7,5 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA

Expediente : 20101758
 Radicado : 2015150383
 Fecha : 11/11/2015
 Interesado : Laboratorios Servier de Colombia S.A.S
 Fabricante : Les Laboratoires Servier Industrie

Composición:

Cada comprimido recubierto con película contiene 25 mg de tartrato de metoprolol y 5 mg de ivabradina (equivalentes a 5,390 mg de ivabradina en forma de clorhidrato).

Cada comprimido recubierto con película contiene 50 mg de tartrato de metoprolol y 5 mg de ivabradina (equivalentes a 5,390 mg de ivabradina en forma de clorhidrato).

Cada comprimido recubierto con película contiene 25 mg de tartrato de metoprolol y 7,5 mg de ivabradina (equivalentes a 8,085 mg de ivabradina en forma de clorhidrato)

Cada comprimido recubierto con película contiene 50 mg de tartrato de metoprolol y 7,5 mg de ivabradina (equivalentes a 8,085 mg de ivabradina en forma de clorhidrato).

Forma farmacéutica: Comprimido recubierto con película

Indicaciones: Implicor está indicado en el tratamiento sintomático de la angina de pecho estable crónica como terapia de sustitución en pacientes adultos con un ritmo sinusal normal ya controlados con metoprolol e ivabradina administrados de forma concomitante con el mismo nivel de dosis.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes o a otros betabloqueantes (puede darse una sensibilidad cruzada entre betabloqueantes)
- Bradicardia sintomática
- Shock cardiogénico
- Síndrome del seno enfermo (incluido el bloqueo sinoauricular)
- Bloqueo AV de 2º y 3º grado
- Infarto agudo de miocardio o pacientes con sospecha de infarto agudo de miocardio complicado con bradicardia significativa, bloqueo cardíaco de primer grado, hipotensión sistólica (menos de 100 mmHg) y/o insuficiencia cardíaca grave

- Hipotensión sintomática o grave (< 90/50 mmHg)
- Insuficiencia cardíaca inestable o aguda
- Pacientes sometidos a tratamiento inotrópico intermitente con agonista de los receptores beta
- Dependencia del marcapasos (frecuencia cardíaca impuesta exclusivamente por el marcapasos)
- Angina inestable
- Enfermedad vascular periférica grave
- Feocromocitoma no tratado
- Insuficiencia hepática grave
- acidosis metabólica
- Asociación con inhibidores potentes del citocromo P450 3A4 tales como antifúngicos azólicos (ketoconazol, itraconazol), antibióticos macrólidos (claritromicina, eritromicina por vía oral, josamicina, telitromicina), inhibidores de la proteasa del VIH (nelfinavir, ritonavir) y nefazodona
- Asociación con verapamilo o diltiazem, que son inhibidores moderados del CYP3A4 con propiedades reductoras de la frecuencia cardíaca
- Embarazo, lactancia y mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos apropiados

Precauciones y advertencias:

Advertencias especiales:

Falta de beneficio sobre la evolución clínica en pacientes con angina de pecho estable crónica sintomática:

Implicor está indicado solo en el tratamiento sintomático de la angina de pecho estable crónica ya que la ivabradina no ha demostrado efectos beneficiosos sobre la evolución cardiovascular (ej. infarto de miocardio o muerte cardiovascular).

Medición de la frecuencia cardíaca:

Dado que la frecuencia cardíaca puede fluctuar considerablemente en el tiempo, cuando se determine la frecuencia cardíaca en reposo en pacientes en tratamiento con ivabradina se tendrán en cuenta mediciones consecutivas de la frecuencia cardíaca, electrocardiograma o monitorización ambulatoria durante 24 horas cuando se considere necesario un ajuste de dosis. Esto también se aplica a pacientes con una frecuencia cardíaca baja, especialmente cuando la frecuencia cardíaca disminuye por debajo de 50 lpm, o después de una reducción de dosis.

Arritmias cardíacas:

La ivabradina no es eficaz en el tratamiento o la prevención de arritmias cardíacas y probablemente pierde su eficacia cuando aparece una taquiarritmia (ej. taquicardia ventricular o supraventricular). Por tanto, no se recomienda Implicor en pacientes con

fibrilación auricular u otras arritmias cardíacas que interfieren con la función del nodo sinusal.

En pacientes tratados con ivabradina, el riesgo de desarrollar fibrilación auricular está aumentado. La fibrilación auricular ha sido más frecuente en pacientes que utilizan de manera concomitante amiodarona o antiarrítmicos potentes de clase I. Se recomienda una monitorización clínica regular de los pacientes tratados con Implicor para detectar la aparición de fibrilación auricular (sostenida o paroxística), que debería también incluir una monitorización electrocardiográfica si está indicado clínicamente (ej. en caso de angina exacerbada, palpitaciones o pulso irregular). Se debe informar a los pacientes de los signos y síntomas de la fibrilación auricular y se les debe aconsejar que contacten con su médico si éstos aparecen.

Si durante el tratamiento se desarrolla fibrilación auricular, se debe reconsiderar cuidadosamente el balance beneficio-riesgo de continuar el tratamiento con ivabradina.

Los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica con defectos de conducción intraventricular (bloqueo de rama izquierda, bloqueo de rama derecha) y disincronía ventricular deben ser monitorizados estrechamente.

Uso en pacientes con una frecuencia cardíaca baja:

No se debe iniciar el tratamiento con ivabradina en pacientes con una frecuencia cardíaca en reposo previa al tratamiento inferior a 70 latidos por minuto.

Si, durante el tratamiento con Implicor, la frecuencia cardíaca en reposo disminuye de forma persistente por debajo de 50 latidos por minuto o el paciente presenta síntomas relacionados con la bradicardia, tales como mareos, fatiga o hipotensión, se reducirá la dosis de los componentes individuales, asegurándose de que el paciente siga con una dosis óptima de metoprolol, o se suspenderá el tratamiento.

Combinación con betabloqueantes de canales de calcio:

El uso concomitante de Implicor con antagonistas del calcio reductores de la frecuencia cardíaca tales como verapamilo o diltiazem está contraindicado. No se han observado problemas de seguridad al combinar la ivabradina con los nitratos y con los antagonistas del calcio derivados de la dihidropiridina tales como amlodipino. No se ha establecido una eficacia adicional de ivabradina en asociación con los antagonistas del calcio derivados de la dihidropiridina.

Insuficiencia cardíaca crónica:

La insuficiencia cardíaca debe ser estable antes de considerar el tratamiento con ivabradina. Implicor se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca de clase IV según la clasificación funcional NYHA, debido a los datos limitados en esta población.

Ictus:

No se recomienda el uso de Implicor inmediatamente después de un ictus, puesto que no se dispone de datos con ivabradina en estas situaciones.

Función visual:

Ivabradina influye sobre la función retiniana. Hasta la fecha, no existe evidencia de un efecto tóxico de la ivabradina sobre la retina, pero los efectos a largo plazo sobre la función retiniana del tratamiento con ivabradina durante más de un año no se conocen actualmente. Se considerará la suspensión del tratamiento con Implicor si aparece un deterioro inesperado de la función visual. Se tendrá precaución en pacientes con retinitis pigmentosa.

Precauciones de uso:

Suspensión del tratamiento:

Se evitará la retirada brusca del tratamiento con un betabloqueante, especialmente en pacientes con cardiopatía isquémica. La suspensión de la terapia debe ser inmediatamente seguida de la administración del componente individual metoprolol, asegurándose de que el paciente se mantiene en una dosis óptima de metoprolol. La administración de ivabradina puede ser suspendida si es necesario. La posología del componente individual metoprolol se reducirá de manera gradual, a ser posible, a lo largo de como mínimo dos semanas, mientras se emprende, si procede, el tratamiento de sustitución. La dosis puede ser reducida más lentamente si el paciente desarrolla cualquier síntoma.

Pacientes con hipotensión:

Se dispone de datos limitados en pacientes con hipotensión leve o moderada tratados con ivabradina, y por tanto Implicor debe usarse con precaución en estos pacientes. Implicor está contraindicado en pacientes con hipotensión grave (presión arterial < 90/50 mmHg)

Fibrilación auricular – Arritmias cardíacas:

No existen pruebas de riesgo de bradicardia (excesiva) al restablecerse el ritmo sinusal cuando se inicia una cardioversión farmacológica en pacientes tratados con ivabradina. Sin embargo, al no disponer de datos suficientes, la cardioversión con corriente continua de carácter no urgente deberá considerarse 24 horas después de la última dosis de ivabradina.

Uso en pacientes con síndrome congénito de alargamiento del intervalo QT o tratados con medicamentos que prolongan el intervalo QT:

Debe evitarse el uso de Implicor en pacientes con síndrome congénito de alargamiento del intervalo QT o tratados con medicamentos que prolongan dicho intervalo. Si fuera necesaria la asociación terapéutica, se requerirá una cuidadosa monitorización cardíaca.

La reducción de la frecuencia cardíaca, como la causada por ivabradina, puede exacerbar la prolongación del intervalo QT, lo cual podría ocasionar arritmias graves, en concreto torsades de pointes.

Pacientes hipertensos que requieren modificaciones en el tratamiento de la presión arterial:

En el estudio SHIFT, un mayor número de pacientes experimentaron episodios de aumento de la presión arterial mientras fueron tratados con ivabradina (7,1%) en comparación con los pacientes tratados con placebo (6,1%). Estos episodios se produjeron con más frecuencia poco después de que se modificara el tratamiento para la presión arterial, fueron transitorios, y no afectaron al efecto del tratamiento de ivabradina. Cuando las modificaciones del tratamiento se realizan en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica tratados con ivabradina, la presión arterial se debe monitorizar en intervalos apropiados.

Asma bronquial y enfermedades pulmonares obstructivas crónicas:

Aunque metoprolol es un betabloqueante cardioselectivo, se recomienda precaución en pacientes con asma bronquial y enfermedades pulmonares obstructivas crónicas.

Si es necesario, se recetarán de manera simultánea fármacos broncodilatadores que estimulen de manera selectiva los receptores β_2 , como por ejemplo la terbutalina. Pudiera ser necesario ajustar la dosis si el paciente ya utiliza un estimulante de los receptores β_2 .

Arteriopatía periférica grave:

En pacientes con trastornos arteriales periféricos (enfermedad o síndrome de Raynaud, arteritis o enfermedad arterial oclusiva crónica de los miembros inferiores), los betabloqueantes pueden agravar la afección. En estos casos, suspender el tratamiento con Implicor y ajustar la dosis de los componentes individuales. Es preferible un betabloqueante cardioselectivo con actividad agonista parcial, que se administrará con precaución.

Feocromocitoma:

Si se sospecha o confirma la presencia de un feocromocitoma, los betabloqueantes se administrarán siempre en asociación con un alfabloqueante.

Pacientes diabéticos:

Se recomienda prudencia al usar Implicor en pacientes con diabetes mellitus, en particular en aquellos que reciben insulina o antidiabéticos orales. Se recomienda informar a los pacientes diabéticos de que los betabloqueantes pueden enmascarar la taquicardia hipoglucémica, aunque pueden no suprimir necesariamente otros signos de hipoglucemia tales como el adormecimiento o la sudoración, y puede producirse un aumento en la sudoración.

Angina de Prinzmetal:

Los betabloqueantes pueden aumentar el número y la duración de los episodios en pacientes con angina de Prinzmetal. Se puede usar un antagonista cardioselectivo de los receptores beta 1 en las formas leves y asociadas, siempre que se administre con un vasodilatador.

Psoriasis:

Se han descrito agravamientos de la psoriasis con los betabloqueantes. Los betabloqueantes solo deben ser administrados a los pacientes con psoriasis o antecedentes de psoriasis tras haber sopesado cuidadosamente los beneficios frente a los riesgos.

Tirotoxicosis:

Los betabloqueantes pueden enmascarar los síntomas de tirotoxicosis.

Anestesia general:

El tratamiento a largo plazo con betabloqueantes no debe retirarse de forma sistemática con anterioridad a una cirugía mayor. La menor capacidad de respuesta del corazón a la estimulación adrenérgica puede aumentar los riesgos de la anestesia general y de las intervenciones quirúrgicas. Antes de cualquier operación que requiera anestesia general, el anestesista deberá estar informado de que el paciente está siendo tratado con un betabloqueante. Si se estima necesario retirar el betabloqueante antes de la operación, esto se hará de forma gradual y se suspenderá por completo unas 48 horas antes de la anestesia general.

Pacientes de edad avanzada:

Los pacientes de edad avanzada deberán ser vigilados de cerca, puesto que un descenso excesivo de la presión arterial o la frecuencia cardíaca con los betabloqueantes podría ocasionar una irrigación insuficiente de los órganos vitales.

Reacciones alérgicas:

Se recomienda prudencia en pacientes con antecedentes de reacciones graves de hipersensibilidad y en aquellos sometidos a tratamiento de desensibilización, ya que hay riesgo de reacciones anafilácticas más graves.

Metoprolol puede aumentar la sensibilidad a los alérgenos y la intensidad de las reacciones anafilácticas. La terapia con adrenalina no siempre tiene el efecto terapéutico deseado en pacientes tratados con betabloqueantes.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas más frecuentes con ivabradina son fenómenos luminosos (fosfenos) y bradicardia, dependen de la dosis y están relacionadas con el efecto farmacológico del medicamento. Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia con metoprolol son bradicardia, pesadillas, cefalea, somnolencia, insomnio, mareos, palpitaciones, hipotensión ortostática, frialdad periférica, enfermedad de Raynaud, disnea de esfuerzo, náuseas, estreñimiento, diarrea, dolor abdominal, vómitos, fatiga y trastorno de la libido.

Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- fenómenos visuales luminosos (breves momentos de luminosidad aumentada, causados casi siempre por cambios bruscos en la intensidad de la luz). También se pueden describir como halos, destellos de colores, descomposición de la imagen o imágenes múltiples. Estos generalmente aparecen durante los dos primeros meses de tratamiento después de lo cual pueden ocurrir repetidamente y resolverse durante o después del tratamiento.
- sensación de cansancio.

Frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas):

- pesadillas,
- dolor de cabeza,
- somnolencia,
- problemas para dormir,
- mareos,
- visión borrosa (vista nublada),
- modificación del funcionamiento del corazón (latido cardíaco lento, o contracción irregular y rápida del corazón),
- latidos cardíacos extra
- sensación de latido cardíaco anormal,
- palpitaciones,
- presión arterial no controlada,
- presión arterial baja, por ejemplo al ponerse de pie,
- pies y manos fríos,
- hormigueo y cambios de color (blanco, azul y luego rojo) en los dedos de manos y pies tras exposición al frío (enfermedad de Raynaud),
- dificultad para respirar durante el ejercicio,
- sensación de arcadas (náuseas),

- estreñimiento,
- diarrea,
- vómitos,
- dolor abdominal,
- trastorno de la libido.

Poco frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 100 personas):

- exceso de eosinófilos (un tipo de glóbulos blancos),
- exacerbación de psoriasis,
- niveles elevados de ácido úrico en sangre,
- niveles bajos de azúcar (glucosa) en sangre,
- depresión,
- confusión,
- alucinaciones,
- disminución del nivel de alerta,
- desmayos,
- agujetas/cosquilleo o entumecimiento en manos o pies,
- falta de respuesta al entorno (estupor),
- alteración visual,
- ojos secos,
- irritación ocular,
- visión doble,
- sensación de dar vueltas (vértigo),
- empeoramiento de los síntomas de insuficiencia cardíaca,
- trastorno grave del corazón causado por una tensión arterial muy baja,
- dolor o molestias en el pecho,
- tensión arterial baja debido al enlentecimiento de la frecuencia cardíaca,
- dolores musculares en una o ambas piernas, que aparecen al caminar,
- dificultad al respirar (disnea),
- respiración con pitos y dificultad al respirar (broncoespasmo),
- angioedema (como inflamación de la cara, lengua o garganta, dificultad para respirar o tragar),
- erupción cutánea,
- erupción cutánea con aspecto blanco plateado (psoriasis),
- urticaria
- sudoración aumentada,
- espasmos musculares,
- calambres musculares,
- sensación de debilidad,
- hinchazón,

- aumento de peso
- elevación de la creatinina en sangre (un producto de degradación del músculo),
- electrocardiograma anómalo.

Raros (pueden afectar hasta a 1 de cada 1.000 personas):

- sangrado o hematoma con más facilidad de lo habitual (bajo número de plaquetas en sangre),
- nerviosismo,
- ansiedad,
- inflamación de los ojos,
- acúfenos (zumbidos, silbidos, sibilancias u otros ruidos persistentes en los oídos),
- congestión/secreción nasal
- sequedad de boca,
- alteraciones del gusto,
- cambios en las pruebas de función hepática
- función hepática anormal,
- enrojecimiento de la piel,
- picor,
- caída del pelo,
- debilidad muscular,
- sensación de malestar,
- elevación de ciertas enzimas hepáticas,
- disfunción sexual, impotencia.

Muy raros (puede afectar hasta a 1 de cada 10.000 personas):

- falta de glóbulos blancos,
- cambios de la personalidad,
- pérdida de memoria,
- audición disminuida,
- sordera
- latidos del corazón irregulares,
- agravamiento de las crisis en pacientes con angina de pecho,
- gangrena en casos ya existentes de escaso riego sanguíneo en los miembros,
- fibrosis retroperitoneal (exceso de tejido en el compartimento corporal situado bajo el tórax),
- hepatitis (una enfermedad del hígado),
- hipersensibilidad de la piel al sol,
- articulaciones hinchadas/dolorosas (artralgia),
- erección dolorosa (enfermedad de Peyronie).

Interacciones:

No se han observado interacciones entre metoprolol e ivabradina en un estudio de interacción realizado en voluntarios sanos. Se presenta a continuación información sobre las interacciones conocidas de otros medicamentos con los principios activos individuales.

Uso concomitante contraindicado:

Relacionadas con ivabradina:

El uso concomitante de inhibidores potentes del CYP3A4 tales como antifúngicos azólicos (ketoconazol, itraconazol), antibióticos macrólidos (claritromicina, eritromicina por vía oral, josamicina, telitromicina), inhibidores de la proteasa del VIH (nelfinavir, ritonavir) y nefazodona está contraindicado. Los inhibidores potentes del CYP3A4 ketoconazol (200 mg una vez al día) y josamicina (1 g dos veces al día) aumentaron la exposición plasmática media de ivabradina de 7 a 8 veces.

Relacionadas con ivabradina y metoprolol:

- Inhibidores moderados del CYP3A4: estudios específicos de interacción en voluntarios sanos y pacientes han demostrado que la asociación de ivabradina con los fármacos reductores de la frecuencia cardíaca diltiazem o verapamilo produjo un aumento de la exposición a la ivabradina (incremento de la AUC de 2 a 3 veces) y un descenso adicional de la frecuencia cardíaca de 5 lpm. No se recomienda el uso concomitante de ivabradina con estos medicamentos.
- Los antagonistas del calcio tales como verapamilo o diltiazem administrados por vía intravenosa pueden potenciar el efecto depresor de los betabloqueantes sobre la presión arterial, la frecuencia cardíaca, la contractilidad miocárdica y la conducción auriculoventricular. Se puede observar un aumento en los efectos inótrópicos y cronótrópicos negativos, por tanto estos medicamentos no deben ser administrados por vía intravenosa a pacientes que están siendo tratados con betabloqueantes.

Uso concomitante no recomendado:

Relacionadas con ivabradina:

- Medicamentos que prolongan el intervalo QT
 - Medicamentos cardiovasculares que prolongan el intervalo QT (ej. quinidina, disopiramida, bepridil, sotalol, ibutilida, amiodarona).
 - Medicamentos no cardiovasculares que prolongan el intervalo QT (ej. pimozida, ziprasidona, sertindol, mefloquina, halofantrina, pentamidina, cisaprida, eritromicina intravenosa).

Debe evitarse el uso concomitante de ivabradina con medicamentos cardiovasculares y no cardiovasculares que prolongan el intervalo QT, puesto que el alargamiento del intervalo QT podría exacerbarse con el descenso de la frecuencia cardíaca. Si fuera necesaria la asociación, se requerirá una cuidadosa monitorización cardíaca.

- Zumo de pomelo: la exposición a la ivabradina se duplicó tras la administración junto con zumo de pomelo. Por tanto, se debe evitar la ingesta de zumo de pomelo.

Relacionadas con metoprolol:

Se evitarán las combinaciones siguientes con metoprolol:

- Derivados del ácido barbitúrico: Los barbitúricos (se ha estudiado el pentobarbital) inducen el metabolismo de metoprolol a través de inducción enzimática. Se ha observado una disminución de las concentraciones plasmáticas de metoprolol con disminución de los efectos clínicos (metabolismo hepático más rápido) con el fenobarbital.
- Antihipertensivos con acción central (ej. clonidina)
- Puede ocurrir un incremento significativo de la presión arterial si se suspende bruscamente el tratamiento con el antihipertensivo de acción central. Evite la retirada brusca del antihipertensivo con acción central. Una suspensión brusca pudiera aumentar el riesgo de “hipertensión de rebote”, especialmente si tiene lugar antes de la interrupción del betabloqueante.
- El uso concomitante de clonidina con un betabloqueante no selectivo, y posiblemente también con un betabloqueante selectivo, aumenta el riesgo de hipertensión de rebote. En caso de administración concomitante de clonidina, la administración del tratamiento con clonidina debe continuarse cierto tiempo después de interrumpir la terapia con el betabloqueante.
- Antiarrítmicos de clase 1 (ej. quinidina, tocainida, procainamida, aimalina, amiodarona, flecainida y disopiramida)

Los betabloqueantes pueden aumentar el efecto inótrupo negativo de los antiarrítmicos y su acción sobre el tiempo de conducción auricular. En concreto, en pacientes con disfunción preexistente del nodo sinusal, la administración concomitante de amiodarona puede ocasionar efectos electrofisiológicos adicionales que incluyen bradicardia, parada sinusal y bloqueo auriculoventricular. La amiodarona tiene una semivida extremadamente larga (aproximadamente 50 días), lo que significa que pueden ocurrir interacciones mucho tiempo después de la interrupción del tratamiento. Antiarrítmicos tales como quinidina, tocainida, procainamida, aimalina, amiodarona, flecainida y disopiramida pueden potenciar el efecto de metoprolol sobre la frecuencia cardíaca y la conducción auriculoventricular.

Uso concomitante con precaución:

Relacionadas con ivabradina:

- Diuréticos no ahorradores de potasio (diuréticos tiazídicos y diuréticos del asa): la hipopotasemia puede aumentar el riesgo de arritmia. Como ivabradina puede producir bradicardia, la combinación resultante de la hipopotasemia y la bradicardia es un factor que predispone a la aparición de arritmias graves, especialmente en pacientes con síndrome del QT prolongado, ya sea congénito o inducido por alguna sustancia.
- Inhibidores moderados del CYP3A4: el uso concomitante de ivabradina con otros inhibidores moderados del CYP3A4 (ej. fluconazol) puede plantearse en la dosis inicial de 2,5 mg, dos veces al día, siempre que la frecuencia cardíaca en reposo sea superior a 70 lpm y con monitorización de la frecuencia cardíaca.
- Inductores del CYP3A4: los inductores del CYP3A4 (ej. rifampicina, barbitúricos, fenitoína, Hypericum perforatum [hierba de San Juan]) pueden reducir la exposición y la actividad de la ivabradina. El uso concomitante de medicamentos inductores del CYP3A4 puede requerir un ajuste de la dosis de ivabradina. Se observó que la asociación de ivabradina en dosis de 10 mg, dos veces al día, con la hierba de San Juan reducía a la mitad el AUC de ivabradina. Deberá restringirse la ingesta de hierba de San Juan durante el tratamiento con ivabradina.

Relacionadas con metoprolol:

Metoprolol es un sustrato del CYP2D6, una isoenzima del citocromo P 450.

Las sustancias que inducen la enzima o que la inhiben pueden afectar a la concentración plasmática de metoprolol.

- Rifampicina disminuye las concentraciones plasmáticas de metoprolol.
- Cimetidina, alcohol e hidralazina pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de metoprolol. El metoprolol se metaboliza de manera principal, pero no exclusiva, a través del citocromo de la enzima hepática (CYP) 2D6.
- Las sustancias con un efecto inhibitor sobre el CYP 2D6, como por ejemplo los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina tales como paroxetina, fluoxetina y sertralina, así como la difenhidramina, hidroxiclороquina, celecoxib, terbinafina, neurolépticos (ej. clorpromazina, triflupromazina, clorprotixeno) y tal vez propafenona pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de metoprolol.

Se ha señalado un efecto inhibitor de amiodarona y quinidina (antiarrítmicos) sobre el CYP 2D6.

Metoprolol puede reducir la eliminación de otros medicamentos (ej. lidocaína).

En los pacientes que usan betabloqueantes el efecto bradicardizante es incrementado por los anestésicos inhalatorios.

Al iniciar tratamiento con estos medicamentos en pacientes tratados con metoprolol, puede ser necesario reducir la dosis de metoprolol:

- Los nitratos pueden potenciar el efecto hipotensor del metoprolol
- Glucósidos digitálicos (digoxina)
Los glucósidos digitálicos, en asociación con los betabloqueantes, pueden aumentar el tiempo de conducción auriculoventricular e inducir bradicardia.
- Betabloqueantes (ej. colirios) o inhibidores de la MAO
Los pacientes tratados concomitantemente con metoprolol y otros betabloqueantes (ej. colirios) o inhibidores de la MAO requieren una cuidadosa monitorización. Una administración concomitante con betabloqueantes podría causar bradicardia y aumentar el efecto hipotensivo.
- Adrenalina: si se administra adrenalina a pacientes tratados con betabloqueantes, en ciertas circunstancias, los betabloqueantes cardioselectivos tienen un impacto sensiblemente inferior sobre el control de la presión arterial que los betabloqueantes no selectivos.
- Parasimpaticomiméticos
El uso concomitante de parasimpaticomiméticos puede ocasionar una bradicardia prolongada.
- Antiinflamatorios/antirreumáticos no esteroideos (AINE)
El uso concomitante de antiinflamatorios no esteroideos tales como indometacina puede reducir el efecto antihipertensivo de metoprolol.
- Insulina y antidiabéticos orales
Metoprolol puede aumentar el efecto hipoglucémico de estos fármacos y enmascarar los síntomas de hipoglucemia. La dosis del fármaco hipoglucemiante oral debe ser ajustada en este caso.

Asociaciones a tomar en consideración:

Relacionadas con ivabradina:

En estudios específicos de interacción con otros medicamentos no se ha hallado ningún efecto clínicamente significativo de los siguientes medicamentos sobre la farmacocinética ni sobre la farmacodinamia de la ivabradina: inhibidores de la bomba de protones (omeprazol, lansoprazol), sildenafil, inhibidores de la HMG CoA reductasa (simvastatina), antagonistas del calcio derivados de la dihidropiridina (amlodipino, lacidipino), digoxina y warfarina. Además, no hubo ningún efecto clínicamente significativo de la ivabradina sobre la farmacocinética de simvastatina, amlodipino, lacidipino, ni sobre la farmacocinética y farmacodinamia de digoxina, warfarina, ni sobre la farmacodinamia del ácido acetilsalicílico.

En los ensayos clínicos fundamentales de fase III, los siguientes medicamentos se combinaron de forma rutinaria con la ivabradina sin pruebas de problemas de seguridad: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, antagonistas de la angiotensina II, betabloqueantes, diuréticos, fármacos antialdosterona, nitratos de acción corta y

prolongada, inhibidores de la HMG CoA reductasa, fibratos, inhibidores de la bomba de protones, antidiabéticos orales, ácido acetilsalicílico y otros antiagregantes plaquetarios.

Citocromo P450 3A4 (CYP3A4)

Ivabradina se metaboliza únicamente por el CYP3A4 y es un inhibidor muy débil de este citocromo. Se ha demostrado que ivabradina no influye en el metabolismo ni en las concentraciones plasmáticas de otros sustratos del CYP3A4 (inhibidores leves, moderados y potentes). Los inhibidores e inductores del CYP3A4 pueden interactuar con la ivabradina e influir en su metabolismo y farmacocinética en un grado clínicamente significativo. En los estudios de interacción con otros medicamentos, se ha comprobado que los inhibidores del CYP3A4 aumentan las concentraciones plasmáticas de ivabradina, mientras que los inductores las disminuyen. Las concentraciones plasmáticas elevadas de ivabradina pueden estar asociadas con el riesgo de bradicardia excesiva.

Relacionadas con metoprolol:

Antidepresivos y neurolépticos tricíclicos: Aumento del efecto antihipertensivo y riesgo de hipotensión ortostática (efecto aditivo).

Mefloquina: Riesgo de bradicardia excesiva (efectos bradicardizantes aditivos).

Dipiridamol (i.v.): Aumento del efecto antihipertensivo.

Alfabloqueantes urológicos (alfuzosina, doxazosina, prazosina, tamsulosina, terazosina). Aumento del efecto hipotensor. Mayor riesgo de hipotensión ortostática.

Ergotamina: Aumento del efecto vasoconstrictor.

Relajantes del músculo esquelético: Relajantes musculares de tipo curare (bloqueo neuromuscular aumentado).

Floctafenina: Los betabloqueantes pueden impedir las reacciones cardiovasculares compensatorias asociadas con la hipotensión o el shock que pudieran ser inducidos por floctafenina.

Antiácido: Se ha observado un aumento en las concentraciones plasmáticas de metoprolol cuando el fármaco es coadministrado con un antiácido.

Población pediátrica:

Relacionadas con ivabradina

Los estudios de interacción se han realizado solo en adultos.

Dosificación y Grupo Etario:

Posología:

La dosis recomendada de Implicor consiste en un comprimido, dos veces al día, una vez por la mañana y otra por la noche.

Implicor solo debe administrarse en pacientes controlados con dosis estables de los componentes individuales administrados simultáneamente con una dosis de metoprolol óptima.

Se recomienda tomar la decisión de ajuste de dosis basada en la disponibilidad de mediciones consecutivas cardíacas, electrocardiograma o monitorización ambulatoria durante 24 horas, y se ajustará la dosis de cada componente individual asegurándose de que el paciente siga recibiendo una dosis óptima de metoprolol y de ivabradina. Si, durante el tratamiento, la frecuencia cardíaca en reposo disminuye por debajo de 50 latidos por minuto o el paciente presenta síntomas relacionados con la bradicardia, tales como mareos, fatiga o hipotensión, se reducirá la dosis de los componentes individuales metoprolol e ivabradina, asegurándose de que el paciente siga con una dosis óptima de metoprolol. La frecuencia cardíaca debe ser monitorizada tras la reducción de dosis.

El tratamiento debe ser suspendido si la frecuencia cardíaca permanece por debajo de 50 lpm o si los síntomas de la bradicardia persisten a pesar de la reducción de dosis.

Pacientes con insuficiencia renal:

Los pacientes con insuficiencia renal y un aclaramiento de creatinina superior a 15 ml/min no precisan ningún ajuste de dosis.

Implicor se administrará con precaución en pacientes con un aclaramiento de creatinina inferior a 15 ml/min.

Pacientes con insuficiencia hepática:

Implicor se puede administrar en pacientes con insuficiencia hepática leve.

Se aconseja prudencia al administrar este medicamento en pacientes con insuficiencia hepática moderada.

Implicor está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Pacientes de edad avanzada:

Implicor se puede administrar con cautela en pacientes de edad avanzada.

Población pediátrica:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Implicor en niños y adolescentes. No se dispone de datos.

Forma de administración:

Implicor debe tomarse por vía oral, dos veces al día, con las comidas. La exposición al metoprolol aumenta cuando se administra con alimentos. Esto debe ser tomado en consideración en los pacientes que actualmente toman el metoprolol en ayunas y cambian a Implicor

Vía de administración: Oral

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva asociación
- Inserto radicado bajo número 2015150383

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 que permitan evaluar la seguridad y eficacia del producto en la indicación propuesta en angina de pecho estable crónica, teniendo en cuenta que lo presentado corresponde únicamente a información farmacocinética y de interacciones.

3.1.4.5. TRIPLIGAN®

Expediente : 20102005
 Radicado : 2015153143
 Fecha : 18/11/2015
 Interesado : Allergan de Colombia S.A
 Fabricante : Allergan Productos Farmaceuticos Ltda

Composición: Cada mL contiene bimatoprost 0.1 mg, brimonidina tartrato 1.5 mg, timolol maleato 6.83 mg equivalente a timolol base 5 mg

Forma farmacéutica: Solución Oftálmica estéril

Indicaciones: Tripligan® está indicado para la reducción de la presión intraocular (PIO) en pacientes con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular.

Contraindicaciones: Tripligan® está contraindicado en pacientes con las siguientes condiciones:

- Reciben terapia inhibidora monoamino oxidasa (MAO)
- Neonatos e infantes (niños menores de 2 años)
- Enfermedades reactivas respiratorias incluyendo asma o historial de asma bronquial; enfermedad pulmonar obstructiva severa crónica
- Bradicardia sinusal, síndrome del seno enfermo, bloqueo seno-auricular, bloqueo auriculoventricular de segundo tercer grado no controlado con un marcapasos; falla cardíaca choque carcinogénico.
- Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de este medicamento.

Precauciones y advertencias:

Relacionado con bimatoprost:

Tripligan® debe ser usado con precaución en pacientes con inflamación ocular activa (ej. Uveítis) debido a que la inflamación puede ser exacerbada.

Se ha reportado edema macular, incluyendo edema macular cistoide, durante el tratamiento con las soluciones oftálmicas de bimatoprost 0.03% y bimatoprost/timolol 0.03%/0.5% (multidosis).

Tripligan® debe ser usado con cuidado en pacientes afáquicos, pseudofáquicos con daño en la capsula de la lente posterior, o en pacientes con factores de riesgo conocidos para edema macular (ej. Cirugía intraocular, oclusiones de la vena retinal, enfermedad inflamatoria ocular y retinopatía diabética).

Se presenta crecimiento de pelo potencial en áreas donde la solución Tripligan® está en repetido contacto con la superficie de piel. Por lo tanto, es importante aplicar Tripligan® de acuerdo al instructivo y evitar correrlo a la mejilla o cualquier otra área de piel. Antes de iniciar el tratamiento los pacientes deben ser informados de la posibilidad de crecimiento de pestañas lo que se ha observado durante el tratamiento con análogos de prostaglandinas, incluyendo soluciones oftálmicas de bimatoprost y solución de bimatoprost/timolol 0.03%/0.5%.

Se observó pigmentación del iris después del tratamiento con soluciones oftálmicas de bimatoprost al 0.03% y 0.01% y con la solución oftálmica de bimatoprost/timolol 0.03%/0.5%. Los pacientes deben ser advertidos sobre el incremento potencial de la

pigmentación del iris la cual puede ser permanente. Los efectos a largo plazo del incremento de pigmentación iridial no son conocidos. Los cambios de color del iris presentados con la administración oftálmica de bimatoprost puede que no sean notables por varios meses o años. Ni los nevus (lunares) ni las pecas del iris parecen ser afectados por el tratamiento.

Se ha reportado que las soluciones oftálmicas de bimatoprost/timolol 0.03%/0.5% y bimatoprost 0.03% causan cambios en los tejidos pigmentados. Los cambios de pigmentación más frecuentemente reportados han sido el incremento de la pigmentación de la piel periocular y oscurecimiento de pestañas. La pigmentación del tejido periorbital ha sido reportada como reversible en algunos pacientes.

Relacionados con la brimonidina:

Tripligan® no ha sido estudiado en niños menores a 18 años. Sin embargo, en un estudio fase 3 de 3 meses (edad 2-7 años) con glaucoma inadecuadamente controlado por beta-bloqueadores, el uso de la solución oftálmica de tartrato de brimonidina al 0.2% propició una alta incidencia y severidad de somnolencia en niños de 2 años en adelante, especialmente en aquellos que pesan ≤ 20 kg.

Han sido reportadas reacciones de hipersensibilidad ocular tardía con el uso de la solución oftálmica de tartrato de brimonidina al 0.2%, algunos reportes se han asociado con un incremento en la PIO.

Tripligan® debe ser usado con precaución en depresión o insuficiencia cerebral.

Desórdenes vasculares: los pacientes con tromboanginitis obliterans deben ser tratados con precaución.

Relacionados con timolol:

Ha sido reportado después de la administración de algunos beta-bloqueadores oftálmicos, reacciones respiratorias y cardíacas incluyendo, en raras ocasiones la muerte debido a broncoespasmo o asociado a insuficiencia cardíaca.

Enfermedad pulmonar obstructiva: los pacientes con enfermedad obstructiva crónica pulmonar de severidad leve a moderada, deben, en general, no recibir medicamentos conteniendo beta-bloqueadores, incluyendo Tripligan®; sin embargo, si Tripligan® es necesario en estos pacientes se debe administrar con precaución.

Anafilaxis: mientras se toma beta-bloqueadores, los pacientes con historial de atopia o un historial severo de reacciones anafilácticas a una variedad de alérgenos pueden ser más reactivos a repetidas exposiciones con estos alérgenos. Estos pacientes pueden no

responder a las dosis usuales de epinefrina usadas para el tratamiento de reacciones anafilácticas.

Diabetes mellitus: los agentes bloqueadores beta-adrenérgicos deben ser administrados con precaución en pacientes sujetos a hipoglicemia espontánea o a pacientes diabéticos (Especialmente aquellos con diabetes lábil) debido a que los agentes bloqueadores beta-adrenérgicos pueden enmascarar los signos y síntomas de la hipoglicemia aguda.

Hipertiroidismo: los agentes bloqueadores beta-adrenérgicos pueden enmascarar signos de hipertiroidismo.

Enfermedad corneal: los beta-bloqueadores oftálmicos pueden inducir sequedad ocular. Los pacientes con enfermedades corneales deben ser tratados con precaución.

Desprendimiento coroidal: el desprendimiento coroidal después de procedimientos de filtración ha sido reportado con la administración de terapia supresora acuosa.

Otros agentes beta-bloqueadores: se debe tener precaución cuando se usan concomitantemente con agentes bloqueadores beta-adrenérgicos sistémicos debido a los efectos aditivos potenciales en el sistema de beta-bloqueo. La respuesta de estos pacientes debe ser observada de cerca, el uso de dos agentes bloqueadores tópicos beta adrenérgicos no es recomendado.

Anestesia quirúrgica: los beta-bloqueadores oftálmicos pueden afectar la taquicardia compensatoria e incrementar el riesgo de hipotensión cuando son usados en conjunto con anestesia. El anestesista debe ser informado si el paciente está usando Tripligan®.

Relacionados con la brimonidina y timolol:

Desórdenes cardíacos: Tripligan® debe ser usado con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular (ej. Enfermedad coronaria, angina de Prinzmetal y falla cardíaca) e hipotensión. Los pacientes con historial de enfermedades cardiovasculares deben ser monitoreados por cualquier signo de deterioro de estos padecimientos.

Desórdenes vasculares: los pacientes con desórdenes de circulación periférica severa (ej. Fenómeno de Raynaud) deben ser tratados con precaución.

Función renal y hepática: Tripligan® no ha sido estudiado en pacientes con deficiencia renal o hepática; se debe tener precaución en el tratamiento de estos pacientes.

Tripligan®:

Al igual que con las demás soluciones oftálmicas, los principios activos (brimonidina, bimatoprost, timolol) en Tripligan® pueden ser absorbidos sistémicamente. Ningún

incremento de absorción sistémica de los ingredientes activos ha sido observado con las combinaciones duales de brimonidina/timolol o bimatoprost/timolol. Debido al componente beta-adrenérgico, timolol, las reacciones adversas típicas de los agentes bloqueadores sistémicos beta-adrenoreceptor pueden ocurrir.

Tripligan[®] no ha sido estudiado en pacientes con glaucoma inflamatorio, glaucoma neovascular, glaucoma de ángulo cerrado agudo, glaucoma congénito, condiciones inflamatorias oculares, por lo tanto se debe tener cuidado en estos pacientes.

El preservante contenido en Tripligan[®], cloruro de benzalconio, puede ser absorbido y causar decoloración de los lentes de contacto suaves.

Los pacientes que usan lentes de contacto suaves (hidrofílicos) deben retirar los lentes antes de la administración de Tripligan[®] y esperar 15 minutos por lo menos después de la instilación de Tripligan[®] antes de reinsertar los lentes de contacto suaves.

Se debe evitar que la punta del frasco gotero entre en contacto con cualquier estructura del ojo para evitar lesiones oculares y contaminación de la solución oftálmica.

Efectos en la habilidad para manejar y usar maquinaria:

Como con otros medicamentos, Tripligan[®] puede causar fatiga y/o mareos en algunos pacientes. Los pacientes que tienen actividades que implican manejar u operar maquinaria pesada deben tener cuidado con la reducción potencial de alerta mental. Tripligan[®] puede también causar visión borrosa después de la instilación. El paciente debe esperar hasta que su visión se aclare antes de manejar o usar maquinaria.

Uso durante el embarazo y lactancia:

Embarazo:

No hay información sobre el uso de Tripligan[®] en mujeres embarazadas. Tripligan[®] debe ser usado durante el embarazo solo si el beneficio potencial para la madre justifica el riesgo potencial para el feto.

Lactancia:

El timolol ha sido detectado en la leche humana después de la administración oral y oftálmica. Estudios en ratas han indicado que la brimonidina y el bimatoprost son excretados en la leche de la rata lactante. Tripligan[®] no debe ser usado en mujeres en periodo de lactancia.

Uso pediátrico:

La seguridad y eficacia no ha sido demostrada en pacientes pediátricos; por lo tanto no se recomienda su uso en pacientes pediátricos.

En un estudio fase 3, de 3 meses en niños (edad 2-7 años) con glaucoma inadecuadamente controlado por beta-bloqueadores, se reportó una alta prevalencia de somnolencia (55%) con la solución oftálmica de tartrato de brimonidina al 0.2% como tratamiento adyuvante a los beta-bloqueadores. Lo anterior fue severo en el 8% de los niños, lo que provocó la discontinuación del tratamiento en el 13% de los pacientes. La incidencia de somnolencia disminuyó con el aumento de edad, la menor fue en el grupo de 7 años (25%), pero fue el más afectado por el peso, ocurriendo más frecuentemente en los niños con un peso de ≤ 20 kg (63%) comparando con los que pesan > 20 kg (25%).

Durante la vigilancia posterior a la comercialización, se ha reportado apnea, bradicardia, coma, hipotensión, hipotermia, hipotonía, letargo, palidez, depresión respiratoria y somnolencia en neonatos, infantes y niños que recibieron brimonidina ya sea para glaucoma congénito o por ingestión accidental.

Uso geriátrico:

No se han observado diferencias clínicamente significativas en relación a la seguridad y eficacia en la subpoblación de pacientes de adultos mayores (> 65 años de edad) frente a la población total de estudio.

Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad

Bimatoprost:

El bimatoprost no fue carcinogénica ni en ratones o ratas al ser administrado por sonda vía oral a dosis hasta 2 mg/kg/día y 1 mg/kg/día, respectivamente, durante 104 semanas, dando valores de ABC en las dosis máximas aproximadamente de 1300 y 2000 veces mayores que el valor en humanos, resultado del régimen de combinación clínica de 0.03% bimatoprost/ 0.5% timolol.

El bimatoprost no es considerado como un peligro genotóxico, en base a los resultados de las pruebas de genotoxicidad. El bimatoprost no fue mutagénico o clastogénico en la prueba de Ames, en la prueba de linfoma de ratón, o en las pruebas de micronúcleos in vivo de ratón.

Brimonidina:

No se observaron efectos carcinogénicos relacionados al tartrato de brimonidina ni en estudios de ratones o en ratas después de un tratamiento de 21 y 24 meses, respectivamente. En estos estudios, la administración dietaria del tartrato de brimonidina a dosis de hasta 2.5 mg/kg/día en ratón y 1.0 mg/kg/día en ratas alcanzó 150 y 210 veces, respectivamente, la concentración plasmática C_{max} en humanos tratados con 1 gota de solución de tartrato de brimonidina/timolol 0.2%/0.5% en ambos ojos dos veces al día. El tartrato de brimonidina no es considerado como un peligro genotóxico. El tartrato de brimonidina no fue mutagénico o clastogénico en una serie de estudios *in vitro* e *in vivo* en las pruebas de mutación reversa bacteriana Ames, ensayo de aberración cromosomal en células de ovario de hámster chino (CHO), y tres estudios *in vivo* en ratones CD-1: ensayo huésped mediado, estudio citogénico y ensayo letal dominante.

Timolol:

En un estudio de 2 años, de maleato de timolol administrado oralmente a ratas, hubo un incremento estadísticamente significativo en la incidencia de feocromocitomas en ratas macho administrando 300 mg/kg/día (aproximadamente 25,000 veces la exposición sistémica después de la dosis oftálmica humana recomendada). No fueron observadas diferencias similares en ratas a las que se les administraron dosis orales equivalentes a aproximadamente 8,300 veces la dosis humana máxima oftálmica recomendada.

El maleato de timolol no se considera como un peligro genotóxico. El maleato de timolol no fue mutagénico cuando se ensayó *in vivo* (ratón) en las pruebas de micro núcleos y ensayo citogénico (dosis de hasta 800 mg/kg) e *in vitro* en ensayo de transformación de células neoplásicas (hasta 100 µg/ml). En las pruebas de Ames las concentraciones más altas de timolol empleadas, 5,000 o 10,000 µg/plato, fueron asociadas con elevaciones estadísticamente significativas de revertantes observados en la cadena de análisis TA 100 (en 7 ensayos replicados), pero no en las 3 cadenas remanentes. Los ensayos de Ames con la cadena de análisis TA 100 no fue considerada como positiva porque no se observó consistencia en la relación dosis respuesta, y la proporción de la prueba para controlar revertantes no alcanzó 2, usualmente considerado como el criterio para una prueba de Ames positiva.

Estudios de fertilidad:

Bimatoprost:

En un estudio de fertilidad y desarrollo embrionario temprano en ratas, no hubieron efectos relacionados con el fármaco a dosis orales de 0.6 mg/kg/día en el rendimiento reproductivo femenino o masculino, toxicidad materna o paterna, parámetros de análisis de espermatozoides, parámetros de implantación uterina, o disponibilidad embrional. Las dosis altas producidas a una C_{max} 160 veces más altas que en los humanos administrando la combinación 0.03% bimatoprost/0.5% timolol. A pesar de que el ABC_{de} para 0.6mg/kg/día

no fue determinado en este estudio en particular, se puede inferir como el valor de 710 veces el valor administrado a los humanos en el régimen clínico de la información de exposición en un estudio de desarrollo embrionofetal.

Brimonidina:

No ocurrió reducción en el rendimiento de la fertilidad y reproducción en ratas macho cuando fueron tratados durante 70 días antes del apareamiento y en ratas hembra cuando fueron tratadas durante 14 días antes del apareamiento y continuando durante la gestación y lactancia con dosis orales de tartrato de brimonidina. En este estudio los niveles más altos de tartrato de brimonidina (0.66 mg base/kg/día) alcanzaron valores diarios de exposición ABC de 130 veces los vistos en humanos tratados con una gota de solución de tartrato de brimonidina/timolol 0.2% / 0.5% (Combigan®-D) en ambos ojos dos veces al día.

Timolol:

Los estudios de reproducción y fertilidad de timolol en ratas demostraron que no hay efectos adversos en la fertilidad de hembras o machos a dosis de hasta 5100 veces la dosis diaria de la combinación 0.03% bimatoprost/ 0.5% timolol en humanos.

Manifestaciones y manejo de la sobredosificación o ingesta accidental:

No hay información disponible sobre la sobredosificación con Tripligan® en humanos. Si ocurre sobredosis, el tratamiento debe ser sintomático y de soporte; se debe mantener la vía aérea libre.

Sobredosis sistémica que resulta de la ingestión accidental de tartrato de brimonidina solución oftálmica 0,2%:

Existe muy poca información con respecto a la ingesta accidental de brimonidina en adultos. El único reporte adverso hasta la fecha fue la hipotensión. Los síntomas de sobredosis con brimonidina tales como apnea, bradicardia, coma, hipotensión, hipotermia, hipotonía, letargia, palidez, depresión respiratoria, y somnolencia han sido reportados en recién nacidos, bebés y niños que reciben solución oftálmica de brimonidina como parte del tratamiento médico del glaucoma congénito o por ingestión oral accidental

Se han notificado casos de sobredosis accidental con la solución oftálmica de timolol, resultando en efectos sistémicos similares a los observados con agentes bloqueadores beta-adrenérgicos sistémicos tales como mareos, dolor de cabeza, dificultad para respirar, bradicardia, hipotensión, broncoespasmo, y paro cardíaco. Un estudio in vitro usando la hemodiálisis timolol ¹⁴C adicionado al plasma humano o sangre entera, mostró que timolol se dializó fácilmente a partir de estos fluidos; sin embargo, un estudio de pacientes con insuficiencia renal mostró que timolol no dializa fácilmente

Si Tripligan® se ingiere accidentalmente, la siguiente información debe ser utilizada: en estudios orales de 2 semanas en ratas y ratones, las dosis de bimatoprost hasta 100 mg/kg/día no produjeron toxicidad. Esta dosis es al menos 160 veces mayor que la dosis accidental de 5 ml de solución oftálmica de bimatoprost al 0.01% en un niño de 10 kg.

Reacciones adversas:

Estudio clínico 192024-049: Estudio clínico pivotal 192024-049 con Tripligan®, la mayoría de reacciones adversas fueron de naturaleza ocular, transitorias y no de una severidad que requiriera discontinuación del tratamiento. La información del estudio de 3 meses se presenta en la Tabla 1.

Tabla 1. Resumen de las reacciones adversas en el estudio 192024-049 en $\geq 1\%$ de los pacientes del grupo de tratamiento Tripligan® (información de 3 meses)

Tabla 1

Clasificación por sistema de órganos	TRIPLIGAN N=121
Desórdenes oculares	
Hiperemia conjuntival	20 (16.5%)
Sequedad ocular	6 (5.0%)
Conjuntivitis	5 (4.1%)
Folículos conjuntivales	4 (3.3%)
Incremento de lagrimeo	4 (3.3%)
Dolor ocular	4 (3.3%)
Crecimiento de pestañas	3 (2.5%)
Papilas conjuntivales	2 (1.7%)
Conjuntivitis alérgica	2 (1.7%)
Irritación ocular	2 (1.7%)
Prurito ocular	2 (1.7%)
Meibomianitis	2 (1.7%)
Desórdenes del tejido cutáneo y subcutáneo	
Hiperpigmentación de la piel	3 (2.5%)
Desórdenes del sistema nervioso	
Dolor de cabeza	4 (3.3%)

Tabla 2. Resumen de las reacciones adversas del estudio 192024-049 en $< 1\%$ de los pacientes en el grupo de tratamiento de TRIPLIGAN® (información de 3 meses)

Tabla 2

Clasificación por sistema de órganos	TRIPLIGAN N=121
Desórdenes oculares	
Irritación palpebral	1 (0.8%)
Prurito palpebral	1 (0.8%)
Visión borrosa	1 (0.8%)

Estudio clínico 192024-063: Estudio clínico pivotal con Tripligan[®], la mayoría de reacciones adversas fueron de naturaleza ocular, y no de una severidad que requiriera discontinuación del tratamiento. La información del estudio de 3 meses se presenta en la Tabla 3.

Tabla 3

Clasificación por sistema de órganos	TRIPLIGAN [®] N=93	COMBIGAN [®] N=98
Desórdenes oculares		
Hiperemia conjuntival	22 (23.7%)	4 (4.1%)
Irritación ocular	13 (14.0%)	4 (4.1%)
Sequedad ocular	10 (10.8%)	2 (2.0%)
Prurito ocular	6 (6.5%)	2 (2.0%)
Conjuntivitis alérgica	4 (4.3%)	1 (1.0%)
Conjuntivitis	3 (3.2%)	0 (0.0%)
Prurito palpebral	2 (2.2%)	0 (0.0%)
Meibomianitis	2 (2.2%)	0 (0.0%)
Queratitis punctata	1 (1.1%)	4 (4.1%)
Desórdenes del tejido cutáneo y subcutáneo		
Hiperpigmentación de la piel	3 (3.2%)	0 (0.0%)
Desórdenes del sistema nervioso		
Somnolencia	5 (5.4%)	8 (8.2%)
Mareo	2 (2.2%)	1 (1.0%)
Dolor de cabeza	2 (2.2%)	1 (1.0%)
General		
Astenia	2 (2.2%)	1 (1.0%)

Reacciones adversas adicionales:

Las reacciones adversas adicionales enlistadas a continuación han sido reportadas con los ingredientes activos bimatoprost, brimonidina y timolol y por lo tanto pueden ocurrir con Tripligan[®].

Solución oftálmica de bimatoprost:

Desórdenes oculares: Astenopenia, blefaritis, pigmentación blefaral, edema conjuntival, surco profundo del párpado (enoftalmos), eritema del párpado, eritema (periorbital), secreción ocular, coloración de pestañas (oscurecimiento), edema palpebral, prurito palpebral*, sensación de cuerpo extraño, pigmentación incrementada del iris, iritis, edema macular, ardor ocular, fotofobia, queratitis punteada, visión borrosa* y empeoramiento de la agudeza visual.

Desórdenes gastrointestinales: Nausea

Desórdenes generales y condiciones del sitio de administración: irritación del sitio de instilación

Desórdenes del sistema nervioso: mareos

Desórdenes respiratorios, torácicos y mediastínicos: asma, exacerbación del asma, disnea.

Desórdenes cutáneos y subcutáneos: crecimiento anormal de la piel, hirsutismo, hipertrichosis

Desórdenes vasculares: hipertensión

* reacciones con una tasa de incidencia < 1%.

Solución oftálmica de brimonidina:

Desórdenes oculares: visión anormal, blefaritis, sensación de ardor en el ojo, palidez conjuntival, edema conjuntival, secreción conjuntival/ocular, foliculosis conjuntival, tinción/erosión corneal, epifora, iridociclitis (uveítis anterior), iritis, miosis, escozor, eritema palpebral, edema palpebral, conjuntivitis folicular, sensación de cuerpo extraño, reacciones alérgicas oculares (incluyendo blefaritis alérgica, blefaroconjuntivitis, reacción alérgica (ocular), conjuntivitis folicular), hiperemia ocular, fotofobia, queratitis superficial punteada, empeoramiento de la agudeza visual, disturbios visuales, visión borrosa*.

Desórdenes cardíacos: palpitaciones, arritmias (incluyendo bradicardia o taquicardia)

Desórdenes gastrointestinales: síntomas gastrointestinales, sequedad oral

Desórdenes generales y condiciones del sitio de administración: astenia, mareos, fatiga/somnolencia.

Desórdenes del sistema inmune: reacción alérgica, hipersensibilidad, reacción cutánea (incluyendo eritema, edema facial, prurito, erupción y vasodilatación).

Infecciones e infestaciones: rinitis

Desórdenes del sistema nervioso: gusto anormal, somnolencia

Desórdenes psiquiátricos: depresión

Desórdenes respiratorios, torácicos y mediastínicos: sequedad nasal, síntomas del sistema respiratorio superior.

Desórdenes vasculares: hipotensión, síncope

Solución oftálmica de timolol:

Desórdenes oculares: blefaritis, visión borrosa, desprendimiento coroidal después de cirugía de filtración, erosión corneal, edema macular cistoide, disminución de la sensibilidad corneal, diplopía, secreción ocular, pseudopemfigoide, ptosis, cambios de refracción, signos y síntomas de la irritación ocular incluyendo conjuntivitis, y queratitis.

Desórdenes cardíacos: arritmia, bloqueo auriculoventricular, bradicardia, paro cardíaco, falla cardíaca, dolor de pecho, insuficiencia cardíaca congestiva, edema, bloqueo cardíaco, palpitaciones, edema pulmonar, empeoramiento de la angina de pecho.

Desórdenes del oído y del laberinto: tinnitus

Desórdenes gastrointestinales: dolor abdominal, anorexia, diarrea, sequedad oral, disgeusia, dispepsia, náusea, vómito.

Desórdenes generales y condiciones del sitio de administración: astenia, fatiga
 Desórdenes del sistema inmune: reacciones alérgicas sistémicas incluyendo anafilaxis, angioedema, erupción generalizado y localizado, prurito, urticaria, lupus eritomatoso sistémico.

Desórdenes de metabolismo y nutrición: hipoglicemia

Desórdenes del tejido musculo esquelético y conectivo: mialgia

Desórdenes del sistema nervioso: Isquemia cerebral, accidente cerebrovascular, mareo, incremento de signos y síntomas de miastenia gravis, parestesia, síncope.

Desórdenes psiquiátricos: cambios de conducta y disturbios psíquicos incluyendo ansiedad, confusión, depresión, desorientación, alucinaciones, insomnio, nerviosismo, pérdida de la memoria, somnolencia y pesadillas.

Desórdenes del sistema reproductivo y mamario: Disminución de la libido, enfermedad Peyronie, fibrosis retroperitoneal, disfunción sexual.

Desórdenes respiratorios, torácicos y mediastínicos: broncoespasmo (predominantemente en pacientes con una enfermedad bronco espástica pre existente), tos, disnea, congestión nasal, insuficiencia respiratoria, infección en vías respiratorias superiores.

Desórdenes cutáneos y subcutáneos: alopecia, exacerbación de psoriasis, erupción psoriasiforme, erupción cutánea.

Desórdenes vasculares: claudicación, manos y pies fríos, hipotensión, fenómeno de Raynaud.

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacción con Tripligan®. Los componentes (bimatoprost, brimonidina y timolol) han sido investigados extensamente en pacientes, como monoterapia y en combinaciones duales-fijas (bimatoprost 0.03%/ timolol 0.05% y brimonidina 0.02%/timolol 0.5%). Los 3 componentes son rápidamente absorbidos sistémicamente y eliminados rápidamente después de una dosis tópica, dando como resultado una baja exposición sistémica. Debido a las bajas exposiciones con vidas medias cortas, las interacciones fármaco-fármaco debido a alteraciones metabólicas se esperan que sean bajas.

Relacionados al bimatoprost:

No se esperan en humanos interacciones sistémicas relacionadas con bimatoprost, debido a que las concentraciones sistémicas de bimatoprost son menos de 0.2 ng/mL después de una dosis ocular con gotas oftálmicas de bimatoprost al 0.03%. El bimatoprost es biotransformado por cualquiera de las múltiples enzimas y rutas, y no se han observado efectos en las enzimas hepáticas que metabolizan el fármaco en estudios preclínicos en ratas y monos. En estudios clínicos, la solución oftálmica de bimatoprost al 0.03% fue usada concomitantemente con un número diferente de agentes beta-bloqueadores oftálmicos sin evidencia de interacciones.

Relacionados con la brimonidina:

No se esperan interacciones en humanos, debido a que las concentraciones sistémicas de la brimonidina son menores de 0.04 ng/ml después de una administración ocular con gotas oftálmicas de brimonidina 0.2% 2 veces por día. La Brimonidina sufre extensiva y diversa biotransformación en micos, ratas, perros, monos y humanos, con rápida eliminación sistémica.

Depresores del SNC: a pesar de que no se han realizado estudios de interacción específica de fármaco con TRIPLIGAN®, debe considerarse la posibilidad de un efecto aditivo o potencializado con los depresores del SNC (alcohol, barbitúricos, opiáceos, sedantes o anestésicos).

Antidepresores tricíclicos: se ha reportado que los antidepresores tricíclicos mitigan el efecto hipotensor de la clonidina sistémica. No se sabe si el uso continuo de estos agentes con Tripligan® en humanos puede resultar en interferencia con el efecto reductor de la PIO. No hay información disponible del nivel de catecolaminas circulantes después de la administración de Tripligan®. Se debe advertir a los pacientes que deben tener cuidado cuando tomen antidepresivos tricíclicos los cuales pueden afectar al metabolismo y absorber las aminos circulantes. La administración continua de los inhibidores de la MAO está contraindicada. Los pacientes que han recibido terapia inhibidora de la MAO deben esperar 14 días después de la discontinuación antes de comenzar con la terapia con Tripligan®.

Relacionados al timolol:

No se esperan interacciones sistémicas relacionadas al timolol en humanos, debido a que las concentraciones sistémicas del timolol son menores a 2 ng/ml después de una administración ocular de gotas oftálmicas al 0.5% de timolol. El timolol fue extensamente metabolizado en ratas, perros y humanos con una rápida eliminación sistémica.

Agentes bloqueadores beta-adrenérgicos: los pacientes que están recibiendo agentes bloqueadores beta-adrenérgicos oftálmicos o sistémicos (ej. Oral o intravenoso) con Tripligan®, deben ser observados para evaluar los efectos aditivos potenciales de beta-bloqueo, tanto en presión intraocular como en sistémica.

Glucósidos cardíacos/antihipertensivos: cuando las gotas oftálmicas Tripligan® son administradas concomitantemente con bloqueadores se presenta un efecto aditivo potencial resultando en hipotensión, y/o en bradicardia marcada del canal de calcio oral, anti arrítmicos (incluyendo amiodarona) glucósidos digitales, para simpaticomiméticos, guanetidina y otros anti hipertensivos.

Agentes midriáticos: a pesar de que el timolol tiene poco o nulo efecto en el tamaño de la pupila, la midriasis ha sido reportada ocasionalmente cuando el timolol ha sido usado con agentes midriáticos como adrenalina.

Inhibidores CYP2D6: ha sido reportado beta bloqueo sistémico potenciado (ej. Frecuencia cardíaca disminuida, depresión) durante el tratamiento combinado con inhibidores CYP2D6 (ej. Quinidina, inhibidores de la recaptación de serotonina (SSRIs) y timolol).

Dosificación y Grupo Etario:

La dosis recomendada para Tripligan® es una gota dos veces al día en el(los) ojo(s) afectado(s). Si una dosis es olvidada debe continuar con la siguiente dosis como se planeó.

Como con cualquier gota oftálmica, para reducir la posible absorción sistémica se recomienda comprimir el conducto lagrimal con un dedo en el canto medial (oclusión del punto lagrimal) por al menos 1 minuto. Esto debe ser realizado inmediatamente después de la instilación de cada gota.

Grupo etario: adultos.

En menores de 2 años no deben ser empleados, y en pacientes pediátricos mayores de 2 años no se recomienda su uso, ya que no ha sido evaluada su seguridad y eficacia.

Vía de administración: Tópica oftálmica

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva asociación
- Inserto

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 bimatoprost 0.1 mg, brimonidina tartrato 1.5 mg, timolol maleato 6.83 mg equivalente a timolol base 5 mg

Forma farmacéutica: Solución Oftálmica estéril

Indicaciones: Reducción de la presión intraocular (PIO) en pacientes con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular que no han respondido favorablemente al uso concomitante de dos de los principios activos bimatoprost, brimonidina o, timolol.

Contraindicaciones: Tripligan® está contraindicado en pacientes con las siguientes condiciones:

- Reciben terapia inhibidora monoamino oxidasa (MAO)
- Neonatos e infantes (niños menores de 2 años)
- Enfermedades reactivas respiratorias incluyendo asma o historial de asma bronquial; enfermedad pulmonar obstructiva severa crónica
- Bradicardia sinusal, síndrome del seno enfermo, bloqueo seno-auricular, bloqueo auriculoventricular de segundo tercer grado no controlado con un marcapasos; falla cardíaca choque carcinogénico.
- Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de este medicamento.

Precauciones y advertencias:

Relacionado con bimatoprost:

Tripligan® debe ser usado con precaución en pacientes con inflamación ocular activa (ej. Uveítis) debido a que la inflamación puede ser exacerbada.

Se ha reportado edema macular, incluyendo edema macular cistoide, durante el tratamiento con las soluciones oftálmicas de bimatoprost 0.03% y bimatoprost/timolol 0.03%/0.5% (multidosis).

Tripligan® debe ser usado con cuidado en pacientes afáquicos, pseudofáquicos con daño en la capsula de la lente posterior, o en pacientes con factores de riesgo conocidos para edema macular (ej. Cirugía intraocular, oclusiones de la vena retinal, enfermedad inflamatoria ocular y retinopatía diabética).

Se presenta crecimiento de pelo potencial en áreas donde la solución Tripligan® está en repetido contacto con la superficie de piel. Por lo tanto, es importante aplicar Tripligan® de acuerdo al instructivo y evitar correrlo a la mejilla o cualquier otra área de piel. Antes de iniciar el tratamiento los pacientes deben ser informados de la posibilidad de crecimiento de pestañas lo que se ha observado durante el tratamiento con análogos de prostaglandinas, incluyendo soluciones oftálmicas de bimatoprost y solución de bimatoprost/timolol 0.03%/0.5%.

Se observó pigmentación del iris después del tratamiento con soluciones oftálmicas de bimatoprost al 0.03% y 0.01% y con la solución oftálmica de

bimatoprost/timolol 0.03%/0.5%. Los pacientes deben ser advertidos sobre el incremento potencial de la pigmentación del iris la cual puede ser permanente. Los efectos a largo plazo del incremento de pigmentación iridial no son conocidos. Los cambios de color del iris presentados con la administración oftálmica de bimatoprost puede que no sean notables por varios meses o años. Ni los nevus (lunares) ni las pecas del iris parecen ser afectados por el tratamiento.

Se ha reportado que las soluciones oftálmicas de bimatoprost/timolol 0.03%/0.5% y bimatoprost 0.03% causan cambios en los tejidos pigmentados. Los cambios de pigmentación más frecuentemente reportados han sido el incremento de la pigmentación de la piel periorcular y oscurecimiento de pestañas. La pigmentación del tejido periorbital ha sido reportada como reversible en algunos pacientes.

Relacionados con la brimonidina:

Tripligan® no ha sido estudiado en niños menores a 18 años. Sin embargo, en un estudio fase 3 de 3 meses (edad 2-7 años) con glaucoma inadecuadamente controlado por beta-bloqueadores, el uso de la solución oftálmica de tartrato de brimonidina al 0.2% propició una alta incidencia y severidad de somnolencia en niños de 2 años en adelante, especialmente en aquellos que pesan ≤ 20 kg.

Han sido reportadas reacciones de hipersensibilidad ocular tardía con el uso de la solución oftálmica de tartrato de brimonidina al 0.2%, algunos reportes se han asociado con un incremento en la PIO.

Tripligan® debe ser usado con precaución en depresión o insuficiencia cerebral.

Desórdenes vasculares: los pacientes con tromboanginitis obliterans deben ser tratados con precaución.

Relacionados con timolol:

Ha sido reportado después de la administración de algunos beta-bloqueadores oftálmicos, reacciones respiratorias y cardíacas incluyendo, en raras ocasiones la muerte debido a broncoespasmo o asociado a insuficiencia cardíaca.

Enfermedad pulmonar obstructiva: los pacientes con enfermedad obstructiva crónica pulmonar de severidad leve a moderada, deben, en general, no recibir medicamentos conteniendo beta-bloqueadores, incluyendo **Tripligan®**; sin embargo, si **Tripligan®** es necesario en estos pacientes se debe administrar con precaución.

Anafilaxis: mientras se toma beta-bloqueadores, los pacientes con historial de atopía o un historial severo de reacciones anafilácticas a una variedad de alérgenos

pueden ser más reactivos a repetidas exposiciones con estos alérgenos. Estos pacientes pueden no responder a las dosis usuales de epinefrina usadas para el tratamiento de reacciones anafilácticas.

Diabetes mellitus: los agentes bloqueadores beta-adrenérgicos deben ser administrados con precaución en pacientes sujetos a hipoglicemia espontánea o a pacientes diabéticos (Especialmente aquellos con diabetes lábil) debido a que los agentes bloqueadores beta-adrenérgicos pueden enmascarar los signos y síntomas de la hipoglicemia aguda.

Hipertiroidismo: los agentes bloqueadores beta-adrenérgicos pueden enmascarar signos de hipertiroidismo.

Enfermedad corneal: los beta-bloqueadores oftálmicos pueden inducir sequedad ocular. Los pacientes con enfermedades corneales deben ser tratados con precaución.

Desprendimiento coroidal: el desprendimiento coroidal después de procedimientos de filtración ha sido reportado con la administración de terapia supresora acuosa.

Otros agentes beta-bloqueadores: se debe tener precaución cuando se usan concomitantemente con agentes bloqueadores beta-adrenérgicos sistémicos debido a los efectos aditivos potenciales en el sistema de beta-bloqueo. La respuesta de estos pacientes debe ser observada de cerca, el uso de dos agentes bloqueadores tópicos beta adrenérgicos no es recomendado.

Anestesia quirúrgica: los beta-bloqueadores oftálmicos pueden afectar la taquicardia compensatoria e incrementar el riesgo de hipotensión cuando son usados en conjunto con anestesia. El anestesista debe ser informado si el paciente está usando Tripligan®.

Relacionados con la brimonidina y timolol:

Desórdenes cardíacos: Tripligan® debe ser usado con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular (ej. Enfermedad coronaria, angina de Prinzmetal y falla cardíaca) e hipotensión. Los pacientes con historial de enfermedades cardiovasculares deben ser monitoreados por cualquier signo de deterioro de estos padecimientos.

Desórdenes vasculares: los pacientes con desórdenes de circulación periférica severa (ej. Fenómeno de Raynaud) deben ser tratados con precaución.

Función renal y hepática: Tripligan® no ha sido estudiado en pacientes con deficiencia renal o hepática; se debe tener precaución en el tratamiento de estos pacientes.

Tripligan®:

Al igual que con las demás soluciones oftálmicas, los principios activos (brimonidina, bimatoprost, timolol) en Tripligan® pueden ser absorbidos sistémicamente. Ningún incremento de absorción sistémica de los ingredientes activos ha sido observado con las combinaciones duales de brimonidina/timolol o bimatoprost/timolol. Debido al componente beta-adrenérgico, timolol, las reacciones adversas típicas de los agentes bloqueadores sistémicos beta-adrenoreceptor pueden ocurrir.

Tripligan® no ha sido estudiado en pacientes con glaucoma inflamatorio, glaucoma neovascular, glaucoma de ángulo cerrado agudo, glaucoma congénito, condiciones inflamatorias oculares, por lo tanto se debe tener cuidado en estos pacientes.

El preservante contenido en Tripligan®, cloruro de benzalconio, puede ser absorbido y causar decoloración de los lentes de contacto suaves.

Los pacientes que usan lentes de contacto suaves (hidrofílicos) deben retirar los lentes antes de la administración de Tripligan® y esperar 15 minutos por lo menos después de la instilación de Tripligan® antes de reinsertar los lentes de contacto suaves.

Se debe evitar que la punta del frasco gotero entre en contacto con cualquier estructura del ojo para evitar lesiones oculares y contaminación de la solución oftálmica.

Efectos en la habilidad para manejar y usar maquinaria:

Como con otros medicamentos, Tripligan® puede causar fatiga y/o mareos en algunos pacientes. Los pacientes que tienen actividades que implican manejar u operar maquinaria pesada deben tener cuidado con la reducción potencial de alerta mental. Tripligan® puede también causar visión borrosa después de la instilación. El paciente debe esperar hasta que su visión se aclare antes de manejar o usar maquinaria.

Uso durante el embarazo y lactancia:

Embarazo:

No hay información sobre el uso de Tripligan® en mujeres embarazadas. Tripligan® debe ser usado durante el embarazo solo si el beneficio potencial para la madre justifica el riesgo potencial para el feto.

Lactancia:

El timolol ha sido detectado en la leche humana después de la administración oral y oftálmica. Estudios en ratas han indicado que la brimonidina y el bimatoprost son excretados en la leche de la rata lactante. Tripligan® no debe ser usado en mujeres en periodo de lactancia.

Uso pediátrico:

La seguridad y eficacia no ha sido demostrada en pacientes pediátricos; por lo tanto no se recomienda su uso en pacientes pediátricos.

En un estudio fase 3, de 3 meses en niños (edad 2-7 años) con glaucoma inadecuadamente controlado por beta-bloqueadores, se reportó una alta prevalencia de somnolencia (55%) con la solución oftálmica de tartrato de brimonidina al 0.2% como tratamiento adyuvante a los beta-bloqueadores. Lo anterior fue severo en el 8% de los niños, lo que provocó la discontinuación del tratamiento en el 13% de los pacientes. La incidencia de somnolencia disminuyó con el aumento de edad, la menor fue en el grupo de 7 años (25%), pero fue el más afectado por el peso, ocurriendo más frecuentemente en los niños con un peso de ≤20 kg (63%) comparando con los que pesan >20 kg (25%).

Durante la vigilancia posterior a la comercialización, se ha reportado apnea, bradicardia, coma, hipotensión, hipotermia, hipotonía, letargo, palidez, depresión respiratoria y somnolencia en neonatos, infantes y niños que recibieron brimonidina ya sea para glaucoma congénito o por ingestión accidental.

Uso geriátrico:

No se han observado diferencias clínicamente significativas en relación a la seguridad y eficacia en la subpoblación de pacientes de adultos mayores (>65 años de edad) frente a la población total de estudio.

Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad

Bimatoprost:

El bimatoprost no fue carcinogénica ni en ratones o ratas al ser administrado por sonda vía oral a dosis hasta 2 mg/kg/día y 1 mg/kg/día, respectivamente, durante 104 semanas, dando valores de ABC en las dosis máximas aproximadamente de 1300 y 2000 veces mayores que el valor en humanos, resultado del régimen de combinación clínica de 0.03% bimatoprost/ 0.5% timolol.

El bimatoprost no es considerado como un peligro genotóxico, en base a los resultados de las pruebas de genotoxicidad. El bimatoprost no fue mutagénico o clastogénico en la prueba de Ames, en la prueba de linfoma de ratón, o en las pruebas de micronúcleos in vivo de ratón.

Brimonidina:

No se observaron efectos carcinogénicos relacionados al tartrato de brimonidina ni en estudios de ratones o en ratas después de un tratamiento de 21 y 24 meses, respectivamente. En estos estudios, la administración dietaria del tartrato de brimonidina a dosis de hasta 2.5 mg/kg/día en ratón y 1.0 mg/kg/día en ratas alcanzó 150 y 210 veces, respectivamente, la concentración plasmática C_{max} en humanos tratados con 1 gota de solución de tartrato de brimonidina/timolol 0.2%/0.5% en ambos ojos dos veces al día.

El tartrato de brimonidina no es considerado como un peligro genotóxico. El tartrato de brimonidina no fue mutagénico o clastogénico en una serie de estudios in vitro e in vivo en las pruebas de mutación reversa bacteriana Ames, ensayo de aberración cromosomal en células de ovario de hámster chino (CHO), y tres estudios in vivo en ratones CD-1: ensayo huésped mediado, estudio citogénico y ensayo letal dominante.

Timolol:

En un estudio de 2 años, de maleato de timolol administrado oralmente a ratas, hubo un incremento estadísticamente significativo en la incidencia de feocromocitomas en ratas macho administrando 300 mg/kg/día (aproximadamente 25,000 veces la exposición sistémica después de la dosis oftálmica humana recomendada). No fueron observadas diferencias similares en ratas a las que se les administraron dosis orales equivalentes a aproximadamente 8,300 veces la dosis humana máxima oftálmica recomendada.

El maleato de timolol no se considera como un peligro genotóxico. El maleato de timolol no fue mutagénico cuando se ensayó in vivo (ratón) en las pruebas de micro núcleos y ensayo citogenético (dosis de hasta 800 mg/kg) e in vitro en ensayo de transformación de células neoplásicas (hasta 100µg/ml). En las pruebas de Ames las concentraciones más altas de timolol empleadas, 5,000 o 10,000 µg/plato, fueron asociadas con elevaciones estadísticamente significativas de

revertantes observados en la cadena de análisis TA 100 (en 7 ensayos replicados), pero no en las 3 cadenas remanentes. Los ensayos de Ames con la cadena de análisis TA 100 no fue considerada como positiva porque no se observó consistencia en la relación dosis respuesta, y la proporción de la prueba para controlar revertantes no alcanzó 2, usualmente considerado como el criterio para una prueba de Ames positiva.

Estudios de fertilidad:

Bimatoprost:

En un estudio de fertilidad y desarrollo embrionario temprano en ratas, no hubieron efectos relacionados con el fármaco a dosis orales de 0.6 mg/kg/día en el rendimiento reproductivo femenino o masculino, toxicidad materna o paterna, parámetros de análisis de esperma, parámetros de implantación uterina, o disponibilidad embrional. Las dosis altas producidas a una C_{max} 160 veces más altas que en los humanos administrando la combinación 0.03% bimatoprost/0.5% timolol. A pesar de que el ABC_{de} para 0.6mg/kg/día no fue determinado en este estudio en particular, se puede inferir como el valor de 710 veces el valor administrado a los humanos en el régimen clínico de la información de exposición en un estudio de desarrollo embriofetal.

Brimonidna:

No ocurrió reducción en el rendimiento de la fertilidad y reproducción en ratas macho cuando fueron tratados durante 70 días antes del apareamiento y en ratas hembra cuando fueron tratadas durante 14 días antes del apareamiento y continuando durante la gestación y lactancia con dosis orales de tartrato de brimonidina. En este estudio los niveles más altos de tartrato de brimonidina (0.66 mg base/kg/día) alcanzaron valores diarios de exposición ABC de 130 veces los vistos en humanos tratados con una gota de solución de tartrato de brimonidina/timolol 0.2% / 0.5% (Combigan®-D) en ambos ojos dos veces al día.

Timolol:

Los estudios de reproducción y fertilidad de timolol en ratas demostraron que no hay efectos adversos en la fertilidad de hembras o machos a dosis de hasta 5100 veces la dosis diaria de la combinación 0.03% bimatoprost/ 0.5% timolol en humanos.

Manifestaciones y manejo de la sobredosificación o ingesta accidental:

No hay información disponible sobre la sobredosificación con Tripligan® en humanos. Si ocurre sobredosis, el tratamiento debe ser sintomático y de soporte; se debe mantener la vía aérea libre.

Sobredosis sistémica que resulta de la ingestión accidental de tartrato de brimonidina solución oftálmica 0,2%:

Existe muy poca información con respecto a la ingesta accidental de brimonidina en adultos. El único reporte adverso hasta la fecha fue la hipotensión. Los síntomas de sobredosis con brimonidina tales como apnea, bradicardia, coma, hipotensión, hipotermia, hipotonía, letargia, palidez, depresión respiratoria, y somnolencia han sido reportados en recién nacidos, bebés y niños que reciben solución oftálmica de brimonidina como parte del tratamiento médico del glaucoma congénito o por ingestión oral accidental

Se han notificado casos de sobredosis accidental con la solución oftálmica de timolol, resultando en efectos sistémicos similares a los observados con agentes bloqueadores beta-adrenérgicos sistémicos tales como mareos, dolor de cabeza, dificultad para respirar, bradicardia, hipotensión, broncoespasmo, y paro cardíaco. Un estudio in vitro usando la hemodiálisis timolol ¹⁴C adicionado al plasma humano o sangre entera, mostró que timolol se dializó fácilmente a partir de estos fluidos; sin embargo, un estudio de pacientes con insuficiencia renal mostró que timolol no dializa fácilmente

Si Tripligan[®] se ingiere accidentalmente, la siguiente información debe ser utilizada: en estudios orales de 2 semanas en ratas y ratones, las dosis de bimatoprost hasta 100 mg/kg/día no produjeron toxicidad. Esta dosis es al menos 160 veces mayor que la dosis accidental de 5 ml de solución oftálmica de bimatoprost al 0.01% en un niño de 10 kg.

Reacciones adversas:

Estudio clínico 192024-049: Estudio clínico pivotal 192024-049 con Tripligan[®], la mayoría de reacciones adversas fueron de naturaleza ocular, transitorias y no de una severidad que requiriera discontinuación del tratamiento. La información del estudio de 3 meses se presenta en la Tabla 1.

Tabla 1. Resumen de las reacciones adversas en el estudio 192024-049 en ≥1% de los pacientes del grupo de tratamiento Tripligan[®] (información de 3 meses)

Tabla 1

Clasificación por sistema de órganos	TRIPLIGAN N=121
Desórdenes oculares	
Hiperemia conjuntival	20 (16.5%)
Sequedad ocular	6 (5.0%)
Conjuntivitis	5 (4.1%)

Folículos conjuntivales	4 (3.3%)
Incremento de lagrimeo	4 (3.3%)
Dolor ocular	4 (3.3%)
Crecimiento de pestañas	3 (2.5%)
Papilas conjuntivales	2 (1.7%)
Conjuntivitis alérgica	2 (1.7%)
Irritación ocular	2 (1.7%)
Prurito ocular	2 (1.7%)
Meibomianitis	2 (1.7%)
Desórdenes del tejido cutáneo y subcutáneo	
Hiperpigmentación de la piel	3 (2.5%)
Desórdenes del sistema nervioso	
Dolor de cabeza	4 (3.3%)

Tabla 2. Resumen de las reacciones adversas del estudio 192024-049 en <1% de los pacientes en el grupo de tratamiento de TRIPLIGAN® (información de 3 meses)

Tabla 2

Clasificación por sistema de órganos	TRIPLIGAN N=121
Desórdenes oculares	
Irritación palpebral	1 (0.8%)
Prurito palpebral	1 (0.8%)
Visión borrosa	1 (0.8%)

Estudio clínico 192024-063: Estudio clínico pivotal con Tripligan®, la mayoría de reacciones adversas fueron de naturaleza ocular, y no de una severidad que requiriera discontinuación del tratamiento. La información del estudio de 3 meses se presenta en la Tabla 3.

Tabla 3

Clasificación por sistema de órganos	TRIPLIGAN® N=93	COMBIGAN® N=98
Desórdenes oculares		
Hiperemia conjuntival	22 (23.7%)	4 (4.1%)
Irritación ocular	13 (14.0%)	4 (4.1%)
Sequedad ocular	10 (10.8%)	2 (2.0%)
Prurito ocular	6 (6.5%)	2 (2.0%)
Conjuntivitis alérgica	4 (4.3%)	1 (1.0%)
Conjuntivitis	3 (3.2%)	0 (0.0%)
Prurito palpebral	2 (2.2%)	0 (0.0%)
Meibomianitis	2 (2.2%)	0 (0.0%)
Queratitis punctata	1 (1.1%)	4 (4.1%)
Desórdenes del tejido cutáneo y subcutáneo		
Hiperpigmentación de la piel	3 (3.2%)	0 (0.0%)
Desórdenes del sistema nervioso		
Somnolencia	5 (5.4%)	8 (8.2%)
Mareo	2 (2.2%)	1 (1.0%)

Dolor de cabeza	2 (2.2%)	1 (1.0%)
General		
Astenia	2 (2.2%)	1 (1.0%)

Reacciones adversas adicionales:

Las reacciones adversas adicionales enlistadas a continuación han sido reportadas con los ingredientes activos bimatoprost, brimonidina y timolol y por lo tanto pueden ocurrir con Tripligan®.

Solución oftálmica de bimatoprost:

Desórdenes oculares: Astenopenia, blefaritis, pigmentación blefaral, edema conjuntival, surco profundo del párpado (enofthalmos), eritema del párpado, eritema (periorbital), secreción ocular, coloración de pestañas (oscurecimiento), edema palpebral, prurito palpebral*, sensación de cuerpo extraño, pigmentación incrementada del iris, iritis, edema macular, ardor ocular, fotofobia, queratitis punteada, visión borrosa* y empeoramiento de la agudeza visual.

Desórdenes gastrointestinales: Náusea

Desórdenes generales y condiciones del sitio de administración: irritación del sitio de instilación

Desórdenes del sistema nervioso: mareos

Desórdenes respiratorios, torácicos y mediastínicos: asma, exacerbación del asma, disnea.

Desórdenes cutáneos y subcutáneos: crecimiento anormal de la piel, hirsutismo, hipertrichosis

Desórdenes vasculares: hipertensión

* reacciones con una tasa de incidencia < 1%.

Solución oftálmica de brimonidina:

Desórdenes oculares: visión anormal, blefaritis, sensación de ardor en el ojo, palidez conjuntival, edema conjuntival, secreción conjuntival/ocular, foliculosis conjuntival, tinción/erosión corneal, epifora, iridociclitis (uveítis anterior), iritis, miosis, escozor, eritema palpebral, edema palpebral, conjuntivitis folicular, sensación de cuerpo extraño, reacciones alérgicas oculares (incluyendo blefaritis alérgica, blefaroconjuntivitis, reacción alérgica (ocular), conjuntivitis folicular), hiperemia ocular, fotofobia, queratitis superficial punteada, empeoramiento de la agudeza visual, disturbios visuales, visión borrosa*.

Desórdenes cardíacos: palpitaciones, arritmias (incluyendo bradicardia o taquicardia)

Desórdenes gastrointestinales: síntomas gastrointestinales, sequedad oral

Desórdenes generales y condiciones del sitio de administración: astenia, mareos, fatiga/somnolencia.

Desórdenes del sistema inmune: reacción alérgica, hipersensibilidad, reacción cutánea (incluyendo eritema, edema facial, prurito, erupción y vasodilatación).

Infecciones e infestaciones: rinitis

Desórdenes del sistema nervioso: gusto anormal, somnolencia

Desórdenes psiquiátricos: depresión

Desórdenes respiratorios, torácicos y mediastínicos: sequedad nasal, síntomas del sistema respiratorio superior.

Desórdenes vasculares: hipotensión, síncope

Solución oftálmica de timolol:

Desórdenes oculares: blefaritis, visión borrosa, desprendimiento coroidal después de cirugía de filtración, erosión corneal, edema macular cistoide, disminución de la sensibilidad corneal, diplopía, secreción ocular, pseudopemfigoide, ptosis, cambios de refracción, signos y síntomas de la irritación ocular incluyendo conjuntivitis, y queratitis.

Desórdenes cardíacos: arritmia, bloqueo auriculoventricular, bradicardia, paro cardíaco, falla cardíaca, dolor de pecho, insuficiencia cardíaca congestiva, edema, bloqueo cardíaco, palpitaciones, edema pulmonar, empeoramiento de la angina de pecho.

Desórdenes del oído y del laberinto: tinnitus

Desórdenes gastrointestinales: dolor abdominal, anorexia, diarrea, sequedad oral, disgeusia, dispepsia, náusea, vómito.

Desórdenes generales y condiciones del sitio de administración: astenia, fatiga

Desórdenes del sistema inmune: reacciones alérgicas sistémicas incluyendo anafilaxis, angioedema, erupción generalizado y localizado, prurito, urticaria, lupus eritomatoso sistémico.

Desórdenes de metabolismo y nutrición: hipoglicemia

Desórdenes del tejido musculo esquelético y conectivo: mialgia

Desórdenes del sistema nervioso: Isquemia cerebral, accidente cerebrovascular, mareo, incremento de signos y síntomas de miastenia gravis, parestesia, síncope.

Desórdenes psiquiátricos: cambios de conducta y disturbios psíquicos incluyendo ansiedad, confusión, depresión, desorientación, alucinaciones, insomnio, nerviosismo, pérdida de la memoria, somnolencia y pesadillas.

Desórdenes del sistema reproductivo y mamario: Disminución de la libido, enfermedad Peyronie, fibrosis retroperitoneal, disfunción sexual.

Desórdenes respiratorios, torácicos y mediastínicos: broncoespasmo (predominantemente en pacientes con una enfermedad bronco espástica pre existente), tos, disnea, congestión nasal, insuficiencia respiratoria, infección en vías respiratorias superiores.

Desórdenes cutáneos y subcutáneos: alopecia, exacerbación de psoriasis, erupción psoriasiforme, erupción cutánea.

Desórdenes vasculares: claudicación, manos y pies fríos, hipotensión, fenómeno de Raynaud.

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacción con Tripligan®. Los componentes (bimatoprost, brimonidina y timolol) han sido investigados extensamente en pacientes, como monoterapia y en combinaciones duales-fijas (bimatoprost 0.03%/timolol 0.05% y brimonidina 0.02%/timolol 0.5%). Los 3 componentes son rápidamente absorbidos sistémicamente y eliminados rápidamente después de una dosis tópica, dando como resultado una baja exposición sistémica. Debido a las bajas exposiciones con vidas medias cortas, las interacciones fármaco-fármaco debido a alteraciones metabólicas se esperan que sean bajas.

Relacionados al bimatoprost:

No se esperan en humanos interacciones sistémicas relacionadas con bimatoprost, debido a que las concentraciones sistémicas de bimatoprost son menos de 0.2 ng/mL después de una dosis ocular con gotas oftálmicas de bimatoprost al 0.03%. El bimatoprost es biotransformado por cualquiera de las múltiples enzimas y rutas, y no se han observado efectos en las enzimas hepáticas que metabolizan el fármaco en estudios preclínicos en ratas y monos. En estudios clínicos, la solución oftálmica de bimatoprost al 0.03% fue usada concomitantemente con un número diferente de agentes beta-bloqueadores oftálmicos sin evidencia de interacciones.

Relacionados con la brimonidina:

No se esperan interacciones en humanos, debido a que las concentraciones sistémicas de la brimonidina son menores de 0.04 ng/ml después de una administración ocular con gotas oftálmicas de brimonidina 0.2% 2 veces por día. La Brimonidina sufre extensiva y diversa biotransformación en micos, ratas, perros, monos y humanos, con rápida eliminación sistémica.

Depresores del SNC: a pesar de que no se han realizado estudios de interacción específica de fármaco con TRIPLIGAN®, debe considerarse la posibilidad de un efecto aditivo o potencializado con los depresores del SNC (alcohol, barbitúricos, opiáceos, sedantes o anestésicos).

Antidepresores tricíclicos: se ha reportado que los antidepresores tricíclicos mitigan el efecto hipotensor de la clonidina sistémica. No se sabe si el uso continuo

de estos agentes con Tripligan® en humanos puede resultar en interferencia con el efecto reductor de la PIO. No hay información disponible del nivel de catecolaminas circulantes después de la administración de Tripligan®. Se debe advertir a los pacientes que deben tener cuidado cuando tomen antidepresivos tricíclicos los cuales pueden afectar al metabolismo y absorber las aminas circulantes. La administración continua de los inhibidores de la MAO está contraindicada. Los pacientes que han recibido terapia inhibidora de la MAO deben esperar 14 días después de la discontinuación antes de comenzar con la terapia con Tripligan®.

Relacionados al timolol:

No se esperan interacciones sistémicas relacionadas al timolol en humanos, debido a que las concentraciones sistémicas del timolol son menores a 2 ng/ml después de una administración ocular de gotas oftálmicas al 0.5% de timolol. El timolol fue extensamente metabolizado en ratas, perros y humanos con una rápida eliminación sistémica.

Agentes bloqueadores beta-adrenérgicos: los pacientes que están recibiendo agentes bloqueadores beta-adrenérgicos oftálmicos o sistémicos (ej. Oral o intravenoso) con Tripligan®, deben ser observados para evaluar los efectos aditivos potenciales de beta-bloqueo, tanto en presión intraocular como en sistémica.

Glucósidos cardíacos/antihipertensivos: cuando las gotas oftálmicas Tripligan® son administradas concomitantemente con bloqueadores se presenta un efecto aditivo potencial resultando en hipotensión, y/o en bradicardia marcada del canal de calcio oral, anti arrítmicos (incluyendo amiodarona) glucósidos digitales, para simpaticomiméticos, guanetidina y otros anti hipertensivos.

Agentes midriáticos: a pesar de que el timolol tiene poco o nulo efecto en el tamaño de la pupila, la midriasis ha sido reportada ocasionalmente cuando el timolol ha sido usado con agentes midriáticos como adrenalina.

Inhibidores CYP2D6: ha sido reportado beta bloqueo sistémico potenciado (ej. Frecuencia cardíaca disminuida, depresión) durante el tratamiento combinado con inhibidores CYP2D6 (ej. Quinidina, inhibidores de la recaptación de serotonina (SSRIs) y timolol).

Dosificación y Grupo Etario:

La dosis recomendada para Tripligan® es una gota dos veces al día en el(los) ojo(s) afectado(s). Si una dosis es olvidada debe continuar con la siguiente dosis como se planeó.

Como con cualquier gota oftálmica, para reducir la posible absorción sistémica se recomienda comprimir el conducto lagrimal con un dedo en el canto medial (oclusión del punto lagrimal) por al menos 1 minuto. Esto debe ser realizado inmediatamente después de la instilación de cada gota.

Grupo etario: adultos.

En menores de 2 años no deben ser empleados, y en pacientes pediátricos mayores de 2 años no se recomienda su uso, ya que no ha sido evaluada su seguridad y eficacia.

Vía de administración: Tópica oftálmica

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 11.3.6.0.N60

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.

3.1.4.6 CLORURO DE CETILPIRIDINIO 2 mg + LIDOCAÍNA CLORHIDRATO 1 mg

Expediente : 20101043
 Radicado : 2015143108
 Fecha : 28/10/2015
 Interesado : GlaxoSmithKline Consumer Healthcare Colombia S.A.S.

Composición: Cada Tableta para disolver en la boca contiene 2mg de Cloruro de cetilpiridinio + 1mg de Lidocaína clorhidrato.

Forma farmacéutica: Tabletas para disolver en la boca.

Indicaciones: Antiséptico y anestésico local

Usos

Tratamiento del dolor de garganta e infecciones menores de la boca.

Alivio del dolor y la irritación asociados a estas condiciones.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al cetilpiridinio, la lidocaína o a otros anestésicos locales tipo amidas o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y Advertencias:

- Usar con precaución en heridas abiertas de la membrana mucosa en la cavidad oral.
- El producto es para uso a corto plazo, por un máximo de 5 días consecutivos.
- Suspender el tratamiento si persisten los síntomas o dolor de garganta o si están acompañados de fiebre alta, mareos o vómito.
- No consumir durante o justo antes de comer o tomar líquidos; el efecto anestésico local de la lidocaína puede causar entumecimiento temporal de la boca y la garganta e interferir con la deglución.
- Contiene sorbitol. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa no deben tomar este medicamento.
- Mantener fuera del alcance de los niños.

Reacciones adversas: Su consumo podría generar:

- Rash
- Náuseas
- Irritación de la boca o garganta.

Interacciones: No se han realizado estudios de interacción.

No son esperadas interacciones clínicas sistémicas con Cloruro de cetilpiridinio debido a su muy baja absorción sistémica. La lidocaína puede teóricamente interactuar con otras medicinas administradas concomitantemente, por ejemplo con otros agentes anti arrítmicos. No son esperadas interacciones farmacológicas clínicamente significativas, ya que su exposición sistémica plasmática es muy baja después de la aplicación bucal.

En conclusión, el riesgo potencial de interacción para los pacientes tratados con el producto no es significativo. La absorción sistémica después de la aplicación bucal es mínima y por lo general no se puede detectar en la circulación general de la sangre.

Vía de administración: Vía Oral

Dosificación y grupo etario: Adultos y niños mayores de 12 años de edad:

Inflamación severa aguda o malestar: 1 comprimido cada 1 a 2 horas, según sea necesario.

Inflamación media o malestar: 1 comprimido cada 2 a 3 horas según sea necesario.

Dosis diaria máxima: No exceder de 6 comprimidos al día.

Niños de 6 a 12 años:

1 comprimido cada 3 a 4 horas, según sea necesario. Dosis diaria máxima: No exceder de 3 comprimidos al día.

Menores de 6 años de edad:

No se recomienda.

Este producto es para uso a corto plazo, por máximo 5 días consecutivos sin consultar al médico.

No consumir durante o justo antes de comer.

Dejar que el comprimido se derrita lentamente en la boca. No masticarlo ni pasarlo entero.

Condición de venta: Venta Libre.

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

- Nueva asociación.
- Inclusión en normas farmacológicas.
- Posología
- Modificación de indicaciones.
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Grupo etario.
- Condición de venta.
- Información para prescribir versión 01-Octubre 2015 basado en el CDS 201-Feb-12/06-s Fechado marzo 2015.
- Información para el consumidor versión 01-Octubre 2015 basado en el CDS 201-Feb-12/06-s Fechado marzo 2015.

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

Composición: Cada Tableta para disolver en la boca contiene 2mg de Cloruro de cetilpiridinio + 1mg de Lidocaína clorhidrato.

Forma farmacéutica: Tabletas para disolver en la boca.

Indicaciones: Antiséptico y anestésico local

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al cetilpiridinio, la lidocaína o a otros anestésicos locales tipo amidas o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y Advertencias:

- Usar con precaución en heridas abiertas de la membrana mucosa en la cavidad oral.
- El producto es para uso a corto plazo, por un máximo de 5 días consecutivos.
- Suspender el tratamiento si persisten los síntomas o dolor de garganta o si están acompañados de fiebre alta, mareos o vómito.
- No consumir durante o justo antes de comer o tomar líquidos; el efecto anestésico local de la lidocaína puede causar entumecimiento temporal de la boca y la garganta e interferir con la deglución.
- Contiene sorbitol. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa no deben tomar este medicamento.
- Mantener fuera del alcance de los niños.

Reacciones adversas: Su consumo podría generar:

- Rash
- Náuseas
- Irritación de la boca o garganta.

Interacciones: No se han realizado estudios de interacción.

No son esperadas interacciones clínicas sistémicas con Cloruro de cetilpiridinio debido a su muy baja absorción sistémica. La lidocaína puede teóricamente interactuar con otras medicinas administradas concomitantemente, por ejemplo con otros agentes anti arrítmicos. No son esperadas interacciones farmacológicas clínicamente significativas, ya que su exposición sistémica plasmática es muy baja después de la aplicación bucal.

En conclusión, el riesgo potencial de interacción para los pacientes tratados con el producto no es significativo. La absorción sistémica después de la aplicación bucal es mínima y por lo general no se puede detectar en la circulación general de la sangre.

Vía de administración: Vía Oral

Dosificación y grupo etario: Adultos y niños mayores de 12 años de edad:
Inflamación severa aguda o malestar: 1 comprimido cada 1 a 2 horas, según sea necesario.

Inflamación media o malestar: 1 comprimido cada 2 a 3 horas según sea necesario.
Dosis diaria máxima: No exceder de 6 comprimidos al día.

Niños de 6 a 12 años:

1 comprimido cada 3 a 4 horas, según sea necesario. Dosis diaria máxima: No exceder de 3 comprimidos al día.

Menores de 6 años de edad:

No se recomienda.

Este producto es para uso a corto plazo, por máximo 5 días consecutivos sin consultar al médico.

No consumir durante o justo antes de comer.

Dejar que el comprimido se derrita lentamente en la boca. No masticarlo ni pasarlo entero.

Condición de venta: Venta Libre.

Norma Farmacológica: 13.2.2.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar la Información para prescribir versión 01-Octubre 2015 basado en el CDS 201-Feb-12/06-s Fechado marzo 2015 y la Información para el consumidor versión 01-Octubre 2015 basado en el CDS 201-Feb-12/06-s Fechado marzo 2015, para el producto de la referencia.

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

3.1.4.7. ACLIDINIO 340 mcg + FUMARATO DE FORMOTEROL DIHIDRATADO 12 mcg

Expediente : 20099306

Radicado : 2015126838

Fecha : 25/09/2015

Interesado : Astrazeneca Colombia S.A.

Fabricante : Industrias Farmacéuticas Almirall, S.A.

Composición:

0,400 mg equivalentes a una dosis liberada de 396 microgramos de bromuro de aclidinio equivalente a 340 microgramos de aclidinio, 0,012 mg equivalentes a una dosis liberada de 11,8 microgramos de fumarato de formoterol dihidratado

Forma farmacéutica: Polvo para inhalación

Indicaciones: Indicado como tratamiento broncodilatador de mantenimiento para aliviar los síntomas en pacientes adultos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a las sustancias activas o al excipiente

Precauciones y advertencias:

- No se debe usar para tratar el asma.
- En caso de presentarse broncoespasmo paradójico debe interrumpirse el tratamiento y considerar otros tratamientos.
- No usar para tratamiento de episodios agudos de broncoespasmo.
- Puede producir incrementos en la frecuencia del pulso y presión arterial, cambios electrocardiográficos (ECG) tales como aplanamiento de la onda T, depresión del segmento ST y prolongación del intervalo QTc en algunos pacientes. Si ocurren dichos efectos, es posible que se requiera discontinuar el tratamiento.
- Úsese con precaución en pacientes con trastornos cardiovasculares severos y tiroxiosis.
- Se pueden observar efectos metabólicos de hiperglicemia e hipocalcemia con dosis altas de agonistas β_2 -adrenérgicos. La hipocalcemia es por lo general transitoria y no requiere suplementación. En pacientes con EPOC severa, la hipocalcemia puede ser potencializada por hipoxia y tratamiento concomitante

Úsese con precaución en pacientes con hiperplasia prostática sintomática, retención urinaria o glaucoma de ángulo estrecho.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad:

Las reacciones adversas asociadas a Duaklir® Genuair® fueron similares a las de los componentes individuales. Dado que Duaklir® Genuair® contiene aclidinio y formoterol, es de esperar que ocurran el tipo y severidad de reacciones adversas asociadas a cada uno de los componentes de Duaklir® Genuair®.

Las reacciones adversas reportadas más frecuentemente con Duaklir® Genuair® fueron nasofaringitis (7.9%) y dolor de cabeza (6.8%).

Resumen tabulado de reacciones adversas:

El programa de desarrollo clínico de Duaklir® Genuair® se llevó a cabo en pacientes con EPOC moderada o severa. Un total de 1222 pacientes fueron tratados con Duaklir® Genuair® 340 microgramos /12 microgramos. Las frecuencias asignadas a las reacciones adversas se basan en tasas crudas de incidencia observadas con Duaklir® Genuair® 340 microgramos /12 microgramos en el análisis combinado de estudios clínicos Fase III aleatorizados, placebo-controlados de por lo menos seis meses de duración.

La frecuencia de reacciones adversas se definió usando las siguientes estipulaciones: muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuente ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$); muy rara ($< 1/10,000$) y desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Las reacciones medicamentosas adversas (ADRs) incluidas en la Tabla 1 se basan en la experiencia con aclidinio/formoterol y los componentes individuales.

Tabla 1 Reacciones medicamentosas adversas según frecuencia y clase orgánica sistémica (SOC)

Frecuencia	SOC	Reacción
Frecuentes $\geq 1\%$ a $< 10\%$	Infecciones e infestaciones:	Nasofaringitis ³ , infección del tracto urinario ¹ , sinusitis ² , absceso dental ¹
	Trastornos psiquiátricos:	Insomnio ² , ansiedad ²
	Trastornos del sistema nervioso:	Cefalea ³ , mareo ³ , temblor ²
	Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales:	Tos ³
	Trastornos gastrointestinales:	Diarrea ³ , náuseas ³ , boca seca ²
	Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:	Mialgia ² , espasmos musculares ²

	Trastornos generales y condiciones del sitio de administración:	Edema periférico ³
	Investigaciones:	Creatin fosfoquinasa sanguínea aumentada ¹
Infrecuentes		
≥0.1% a		
<1%		
	Trastornos del metabolismo y nutrición:	Hipokal emia ³ , hiperglicemia ³
	Trastornos psiquiátricos:	Agitación ³
	Trastornos del sistema nervioso:	Disgeusia ³
	Trastornos oftálmicos:	Visión borrosa ²
	Trastornos cardíacos:	Taquicardia ² , QTc prolongado en el ECG ² , palpitaciones ³
	Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales:	Disfonía ² , irritación faríngea ³
	Trastornos gastrointestinales:	Estomatitis ³
	Trastornos de la piel y tejido subcutáneo:	Erupción cutánea ³ , prurito ³
	Trastornos renales y urinarios:	Retención urinaria ³
	Investigaciones:	Aumento de la presión arterial ³
Raras		
≥0.01% a		
<0.1%		
	Trastornos del sistema inmune:	Hipersensibilidad ⁴

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales:	Broncoespasmo, incluyendo paradójico ⁴
Desconocidas	
Trastornos del sistema inmune:	Angioedema ⁴ ,
Trastornos cardíacos:	Angina pectoris ⁴

¹ Reacciones adversas observadas con aclidinio/formoterol, pero no reportadas para los componentes individuales.

² Reacciones adversas observadas con aclidinio/formoterol y reportadas para por lo menos uno de los componentes individuales.

³ Reacciones adversas reportadas para por lo menos uno de los componentes individuales, pero reportadas con aclidinio/formoterol 340/12 microgramos a una incidencia menor o comparable a la del placebo.

⁴ Reacciones adversas reportadas para por lo menos uno de los componentes individuales, pero no observadas con aclidinio/formoterol 340/12 microgramos; categoría de frecuencia de acuerdo a los componentes individuales.

Interacciones:

Productos medicinales para EPOC

No se ha estudiado la coadministración de Duaklir® Genuair® con otros medicamentos que contengan anticolinérgicos y/o agonistas β_2 - adrenérgicos de acción prolongada puede conducir a un aumento potencial en los efectos anticolinérgicos y no se recomienda.

No se han realizado estudios formales in vivo de interacción medicamentosa con Duaklir® Genuair®. Duaklir® Genuair® se ha usado concomitantemente con otros productos medicinales para EPOC, incluyendo broncodilatadores β_2 -adrenérgicos de acción corta, metilxantinas y esteroides orales e inhalados, sin evidencia clínica de interacciones medicamentosas.

Interacciones metabólicas

Estudios in vitro han mostrado que no es de esperar que aclidinio o sus metabolitos, a la dosis terapéutica, causen interacciones con medicamentos que tengan como sustrato la P-glicoproteína (P-gp) o fármacos metabolizados por enzimas del citocromo P450 (CYP450) y esterasas. Formoterol no inhibe las enzimas del CYP450 a concentraciones terapéuticamente relevantes.

Tratamiento hipokalémico

El tratamiento concomitante con derivados de metilxantina, esteroides, o diuréticos no ahorradores de potasio puede potencializar el posible efecto hipokalémico de los agonistas β 2-adrenérgicos; por lo tanto, se recomienda tener precaución en su uso concomitante.

Bloqueadores β -adrenérgicos

Los bloqueadores β -adrenérgicos pueden debilitar o antagonizar el efecto de los agonistas β 2-adrenérgicos. Si se requiere usar bloqueadores β -adrenérgicos (incluyendo gotas oftálmicas), se prefieren los bloqueadores beta-adrenérgicos cardioselectivos, aunque también se deben administrar con precaución.

Otras interacciones farmacodinámicas

Duaklir® Genuair® se debe administrar con precaución a pacientes que estén recibiendo tratamiento con productos medicinales conocidos por prolongar el intervalo QTc, tales como inhibidores de monoamino oxidasa, antidepresivos tricíclicos, antihistamínicos o macrólidos, debido a que la acción del formoterol sobre el sistema cardiovascular puede ser potencializada por estos productos medicinales. Los fármacos conocidos por prolongar el intervalo QTc están asociados a un riesgo incrementado de arritmias ventriculares.

Dosificación y Grupo Etario:

La dosis recomendada es una inhalación de 340 microgramos /12 microgramos dos veces al día, una vez en la mañana y una vez en la tarde.

Si se omite una dosis, se debe administrar lo más pronto posible, y la siguiente dosis a la hora usual. No se debe administrar doble dosis para reponer una dosis olvidada.

Población anciana:

No se requieren ajustes de la dosis para pacientes ancianos.

Daño renal:

No se requieren ajustes de la dosis para pacientes con daño renal.

Daño hepático:

No se requieren ajustes de la dosis para pacientes con daño hepático.

Población pediátrica:

El uso de Duaklir® Genuair® no es relevante en niños y adolescentes.

Método de administración:

Para uso inhalado.

Se deben dar instrucciones a los pacientes sobre el uso correcto del producto. Por favor, consulte la sección Instrucciones para el Uso donde encontrará instrucciones detalladas. Se debe recomendar a los pacientes que las lean cuidadosamente.

Vía de administración: Inhalada

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva asociación
- Inserto Doc ID-003011948 versión 1.0. 2015
- Información para prescribir Doc ID-003011935. Versión 1.0 Clave: 1-2015

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar la asociación propuesta por cuanto los estudios presentados muestran que después de 6 meses de tratamiento la diferencia con formoterol, componente de la asociación, en parámetros de volumen espiratorio forzado no es clínicamente significativa.

3.1.5 NUEVA FORMA FARMACÉUTICA

3.1.5.1. CORTIMENT MMX 9 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA

Expediente : 20100581
 Radicado : 2015138284
 Fecha : 20/10/2015
 Interesado : Laboratorios Biopas S.A.



Fabricante : Laboratorios Biopas S.A.

Composición: Cada comprimido recubierto de liberación prolongada contiene 9 mg de Budesonida

Forma farmacéutica: Comprimidos recubiertos de liberación prolongada

Indicaciones: Cortiment MMX está indicado en adultos para la inducción de la remisión en pacientes con colitis ulcerosa (CU) activa leve a moderada.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo, aceite de soja, aceite de maní o a alguno de los excipientes incluidos

Precauciones y Advertencias: Cortiment MMX comprimidos debe utilizarse con precaución en pacientes con infecciones, hipertensión, diabetes mellitus, osteoporosis, úlcera péptica, glaucoma o cataratas, o con antecedentes familiares de diabetes o glaucoma, o con cualquier otra enfermedad en la que el uso de glucocorticoides pueda tener efectos no deseados.

La reducción de la función hepática puede afectar a la eliminación de los glucocorticoides, incluido budesónida, causando elevada exposición sistémica. Se debe tener cuidado de los posibles efectos secundarios sistémicos. Los posibles efectos sistémicos incluyen glaucoma.

Cuando se interrumpe el tratamiento, puede resultar conveniente reducir gradualmente la dosis, a criterio del médico encargado del tratamiento.

El tratamiento con Cortiment MMX comprimidos se traduce en menores niveles de esteroides sistémicos que el tratamiento convencional con glucocorticoides orales. El cambio desde otro tratamiento con esteroides puede dar lugar a otros síntomas relacionados con el cambio en los niveles de esteroides sistémicos. Durante la fase de retirada del medicamento, algunos pacientes pueden presentar sintomatología inespecífica, por ejemplo, dolores musculares y articulares. Se debe sospechar un efecto insuficiente de corticoesteroides sistémicos cuando, en casos raros, aparecen síntomas tales como cansancio, dolor de cabeza, náuseas y vómitos. En estos casos, puede ser necesario aumentar temporalmente la dosis de los corticoesteroides sistémicos.

Se sabe que los corticoesteroides tienen efectos inmunológicos, por tanto es probable que la co-administración de Cortiment MMX comprimidos de lugar a una reducción de la respuesta inmune a las vacunas.

Debe evitarse la administración concomitante de ketoconazol u otros inhibidores potentes del CYP3A4. Si esto no es posible, el periodo entre tratamientos debería ser lo más largo

posible y debería considerarse una reducción de la dosis de Cortiment MMX. Después de una ingesta importante de zumo de pomelo (que inhibe la actividad del CYP3A4 principalmente en la mucosa intestinal), la exposición sistémica de budesónida oral aumentó alrededor de dos veces. Al igual que con otros fármacos que se metabolizan a través del CYP3A4, se debe evitar la ingestión regular de pomelo o de su zumo en relación con la administración de budesónida (otros zumos como el de naranja o de manzana no inhiben CYP3A4).

Cortiment MMX contiene lecitina (aceite de soja). Los pacientes con hipersensibilidad al maní o a la soja, no deben tomar este medicamento.

Cortiment MMX comprimidos contiene lactosa monohidrato y los pacientes con problemas hereditarios tales como la intolerancia a la galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa o galactosa, no deben tomar este medicamento.

Se han identificado las siguientes advertencias y precauciones generales para corticoesteroides:

- Se ha observado supresión suprarrenal cuando se cambia el tratamiento desde corticoesteroides sistémicos de elevado efecto sistémico.
- Supresión de la respuesta inflamatoria y el sistema inmune aumenta la susceptibilidad a infecciones.
- Los corticoesteroides pueden causar supresión del eje Hipotálamo – Hipófisis - Suprarrenal (HHS) y reducir la respuesta al estrés. Cuando se somete a los pacientes a cirugía u otras agresiones, se recomienda tratamiento sistémico suplementario con corticoesteroides.
- La varicela y el sarampión pueden seguir un curso más grave en pacientes tratados con glucocorticoides orales. Debe tenerse cuidado especial para evitar la exposición en pacientes que no han tenido estas enfermedades previamente. Si los pacientes están infectados o se sospecha que están infectados, se debe considerar la reducción o interrupción del tratamiento con glucocorticoides a juicio del médico encargado del tratamiento.
- Se pueden producir efectos sistémicos, especialmente cuando se prescriben a dosis altas y por períodos prolongados. Estos efectos pueden incluir el síndrome de Cushing, supresión suprarrenal, retraso del crecimiento, disminución de la densidad mineral ósea, cataratas, glaucoma y muy rara vez una amplia gama de efectos psiquiátricos/conductuales.
- Se requiere especial cuidado al considerar el uso de corticoesteroides sistémicos en pacientes con historia actual o previa de trastornos afectivos graves en ellos mismos o en sus familiares de primer grado.

- La sustitución de los glucocorticoides sistémicos a dosis altas puede desenmascarar alergias como por ejemplo la rinitis y el eccema que previamente estaban controladas por el fármaco sistémico.

Dosificación y Grupo Etario:

Adultos

La dosis diaria recomendada para la inducción de la remisión es un comprimido de 9 mg por la mañana, durante 8 semanas.

Cuando se interrumpe el tratamiento, puede resultar conveniente reducir gradualmente la dosis

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de CORTIMENT MMX comprimidos en niños de 0 a 18 años. No se dispone de datos, por lo que no se recomienda el uso en la población pediátrica hasta que haya más datos disponibles.

Pacientes de edad avanzada

No se recomienda ningún ajuste de dosis especial. Sin embargo, la experiencia de la utilización de Cortiment MMX en pacientes de edad avanzada es limitada.

Población con insuficiencia hepática y renal

Cortiment MMX 9 mg no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática y renal y, por consiguiente, se debe tener precaución durante la administración y control del producto en estos pacientes.

Vía de Administración: Un comprimido de Cortiment MMX 9 mg tomado vía oral por la mañana, con o sin alimentos. Los comprimidos deben tragarse con un vaso de agua y no deben romperse, triturarse o masticarse, dado que el recubrimiento de película tiene como objetivo garantizar una liberación prolongada.

Interacciones: No se han realizado estudios de interacciones.

La budesónida se metaboliza primero por el citocromo P450 3A4 (CYP3A4). Por lo tanto, los inhibidores de esta enzima, por ejemplo ketoconazol, itraconazol, inhibidores proteasa HIV y zumo de pomelo, pueden aumentar la exposición sistémica a la budesónida varias veces. Debido a que no hay datos de soporte para una dosis recomendada, debe evitarse la combinación. Si esto no es posible, el periodo entre tratamiento debe ser lo más largo

posible y se debe considerar una disminución de la dosis de budesónida. La budesónida es poco probable que inhiba otros fármacos metabolizados a través del CYP3A4, ya que la budesónida tiene baja afinidad por la enzima.

El tratamiento concomitante con inductores de CYP3A4 tales como carbamazepina puede reducir la exposición de budesónida, pudiendo requerirse un incremento de la dosis.

Las interacciones con los corticoesteroides que pueden presentar un peligro considerable para pacientes seleccionados son aquellas con los glucósidos cardíacos (aumento del efecto debido a la reducción de los niveles de potasio) y los diuréticos (aumento de la eliminación de potasio).

Se ha observado elevación de los niveles plasmáticos y aumento de los efectos de los corticoesteroides en mujeres también tratadas con estrógenos y anticonceptivos esteroideos, pero esos efectos no se han observado en el tratamiento concomitante de budesónida y anticonceptivos orales a dosis bajas.

Aunque no se ha estudiado, la administración concomitante de colestiramina o antiácidos puede reducir la absorción de budesónida, al igual que con otros fármacos. Por tanto, estas preparaciones no se deben tomar simultáneamente sino separadas por lo menos dos horas.

A las dosis recomendadas, el omeprazol no afecta a la farmacocinética de budesónida oral, mientras que la cimetidina presentaba un efecto leve pero clínicamente insignificante.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo:

Los datos sobre el uso de budesónida inhalada en un gran número de embarazos expuestos no indican efectos adversos. Aunque no hay datos del resultado de embarazos tras la administración oral, la biodisponibilidad tras la administración oral es baja. En experimentos con animales, con altas exposiciones, se demostró que los corticoesteroides podían resultar perjudiciales. Cortiment MMX sólo debe usarse durante el embarazo si el posible beneficio potencial justifica el posible riesgo para el feto.

Lactancia:

La budesónida se excreta en pequeñas cantidades en la leche materna. Debido al rápido aclaramiento plasmático de budesónida, por razones teóricas, se esperaría que la exposición para el lactante sea baja. Sin embargo, no hay datos. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con budesónida tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad:

No hay datos sobre el efecto de Cortiment MMX sobre la fertilidad en humanos. No hubo efectos sobre la fertilidad en ratas después tras tratamiento con budesónida.

Efectos Adversos:

Resumen del perfil de seguridad]:

En los ensayos clínicos de fase II y III, la incidencia de acontecimientos adversos de Cortiment MMX comprimidos, a la dosis recomendada de 9 mg/día, fue comparable al placebo. La mayoría de los acontecimientos adversos fueron de intensidad leve a moderada y de carácter no grave.

Acontecimientos adversos relacionados con Cortiment MMX comunicados durante los ensayos clínicos de fase III:

En la tabla siguiente se presenta un resumen de las reacciones adversas notificadas durante los ensayos clínicos:

La frecuencia de las reacciones adversas se enumera a continuación utilizando la siguiente relación de frecuencia: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), y muy raras ($< 1/10.000$).

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Terminología de Acontecimientos Adversos		
	Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)	Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$)
Trastornos gastrointestinales	Náuseas Dolor abdominal alto	Distensión abdominal Dolor abdominal Diarrea Dispepsia	
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Somnolencia	
Trastornos psiquiátricos	Insomnio Trastornos del estado de ánimo		

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo		Acné	Prurito
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Ineficacia del fármaco	Fatiga Edema periférico
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Dolor en extremidades	
Exploraciones complementarias	Disminución del cortisol plasmático		
Trastornos endocrinos		Síndrome Cushingoide	
Infecciones y parasitosis	Gripe Infección vírica de las vías respiratorias altas		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Anemia	

Ocasionalmente pueden aparecer los efectos secundarios típicos de los glucocorticoides. Estos efectos secundarios dependen de la dosis, la duración del tratamiento, tratamiento previo o concomitante con otros glucocorticosteroides y la sensibilidad individual. Los efectos adversos de los esteroides incluyen:

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Exantema alérgico, estrías rojas, petequias, equimosis, acné esteroideo, retraso en la cicatrización de heridas, dermatitis de contacto.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

Necrosis aséptica de huesos (fémur y cabeza del húmero)

Trastornos oculares:

Glaucoma, cataratas.

Trastornos psiquiátricos:

Depresión, irritabilidad, euforia.

Trastornos gastrointestinales:

Molestias gástricas, úlcera duodenal, pancreatitis.

Trastornos metabólicos y alimenticios:

Síndrome de Cushing, cara de luna llena, obesidad troncal, intolerancia a la glucosa, diabetes mellitus, retención de sodio con formación de edema, aumento de la excreción de potasio, inactividad y/o atrofia de la corteza suprarrenal, retraso del crecimiento en niños, trastornos de la secreción de hormonas sexuales (por ejemplo, amenorrea, hirsutismo, impotencia).

Trastornos vasculares:

Hipertensión arterial, aumento del riesgo de trombosis, vasculitis (síndrome de abstinencia después de terapia a largo plazo).

Trastornos del sistema inmunitario:

Interferencia con la respuesta inmune (por ejemplo, aumento en el riesgo de infecciones).

Población pediátrica:

No hay datos disponibles.

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.

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica y de la nueva concentración
- Inclusión en Normas Farmacológicas
- Prospecto información para el usuario
- Resumen de las características del producto Octubre 2014 Versión 01

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 comprimidos recubiertos de liberación prolongada contiene 9mg de Budesonida

Forma farmacéutica: Comprimidos recubiertos de liberación prolongada

Indicaciones: Cortiment MMX está indicado en adultos para la inducción de la remisión en pacientes con colitis ulcerosa (CU) activa leve a moderada.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo, aceite de soja, aceite de maní o a alguno de los excipientes incluidos

Precauciones y Advertencias: Cortiment MMX comprimidos debe utilizarse con precaución en pacientes con infecciones, hipertensión, diabetes mellitus, osteoporosis, úlcera péptica, glaucoma o cataratas, o con antecedentes familiares de diabetes o glaucoma, o con cualquier otra enfermedad en la que el uso de glucocorticoides pueda tener efectos no deseados.

La reducción de la función hepática puede afectar a la eliminación de los glucocorticoides, incluido budesónida, causando elevada exposición sistémica. Se debe tener cuidado de los posibles efectos secundarios sistémicos. Los posibles efectos sistémicos incluyen glaucoma.

Cuando se interrumpe el tratamiento, puede resultar conveniente reducir gradualmente la dosis, a criterio del médico encargado del tratamiento.

El tratamiento con Cortiment MMX comprimidos se traduce en menores niveles de esteroides sistémicos que el tratamiento convencional con glucocorticoides orales. El cambio desde otro tratamiento con esteroides puede dar lugar a otros síntomas relacionados con el cambio en los niveles de esteroides sistémicos. Durante la fase de retirada del medicamento, algunos pacientes pueden presentar sintomatología inespecífica, por ejemplo, dolores musculares y articulares. Se debe sospechar un efecto insuficiente de corticoesteroides sistémicos cuando, en casos raros, aparecen síntomas tales como cansancio, dolor de cabeza, náuseas y vómitos. En estos casos, puede ser necesario aumentar temporalmente la dosis de los corticoesteroides sistémicos.

Se sabe que los corticoesteroides tienen efectos inmunológicos, por tanto es probable que la co-administración de Cortiment MMX comprimidos de lugar a una reducción de la respuesta inmune a las vacunas.

Debe evitarse la administración concomitante de ketoconazol u otros inhibidores potentes del CYP3A4. Si esto no es posible, el periodo entre tratamientos debería ser lo más largo posible y debería considerarse una reducción de la dosis de Cortiment MMX. Después de una ingesta importante de zumo de pomelo (que inhibe la actividad del CYP3A4 principalmente en la mucosa intestinal), la exposición sistémica de budesónida oral aumentó alrededor de dos veces. Al igual que con otros fármacos que se metabolizan a través del CYP3A4, se debe evitar la ingestión

regular de pomelo o de su zumo en relación con la administración de budesónida (otros zumos como el de naranja o de manzana no inhiben CYP3A4).

Cortiment MMX contiene lecitina (aceite de soja). Los pacientes con hipersensibilidad al maní o a la soja, no deben tomar este medicamento.

Cortiment MMX comprimidos contiene lactosa monohidrato y los pacientes con problemas hereditarios tales como la intolerancia a la galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa o galactosa, no deben tomar este medicamento.

Se han identificado las siguientes advertencias y precauciones generales para corticoesteroides:

- Se ha observado supresión suprarrenal cuando se cambia el tratamiento desde corticoesteroides sistémicos de elevado efecto sistémico.
- Supresión de la respuesta inflamatoria y el sistema inmune aumenta la susceptibilidad a infecciones.
- Los corticoesteroides pueden causar supresión del eje Hipotálamo – Hipófisis - Suprarrenal (HHS) y reducir la respuesta al estrés. Cuando se somete a los pacientes a cirugía u otras agresiones, se recomienda tratamiento sistémico suplementario con corticoesteroides.
- La varicela y el sarampión pueden seguir un curso más grave en pacientes tratados con glucocorticoides orales. Debe tenerse cuidado especial para evitar la exposición en pacientes que no han tenido estas enfermedades previamente. Si los pacientes están infectados o se sospecha que están infectados, se debe considerar la reducción o interrupción del tratamiento con glucocorticoides a juicio del médico encargado del tratamiento.
- Se pueden producir efectos sistémicos, especialmente cuando se prescriben a dosis altas y por períodos prolongados. Estos efectos pueden incluir el síndrome de Cushing, supresión suprarrenal, retraso del crecimiento, disminución de la densidad mineral ósea, cataratas, glaucoma y muy rara vez una amplia gama de efectos psiquiátricos/conductuales.
- Se requiere especial cuidado al considerar el uso de corticoesteroides sistémicos en pacientes con historia actual o previa de trastornos afectivos graves en ellos mismos o en sus familiares de primer grado.
- La sustitución de los glucocorticoides sistémicos a dosis altas puede desenmascarar alergias como por ejemplo la rinitis y el eccema que previamente estaban controladas por el fármaco sistémico.

Dosificación y Grupo Etario:

Adultos

La dosis diaria recomendada para la inducción de la remisión es un comprimido de 9 mg por la mañana, durante 8 semanas.

Cuando se interrumpe el tratamiento, puede resultar conveniente reducir gradualmente la dosis

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de CORTIMENT MMX comprimidos en niños de 0 a 18 años. No se dispone de datos, por lo que no se recomienda el uso en la población pediátrica hasta que haya más datos disponibles.

Pacientes de edad avanzada

No se recomienda ningún ajuste de dosis especial. Sin embargo, la experiencia de la utilización de Cortiment MMX en pacientes de edad avanzada es limitada.

Población con insuficiencia hepática y renal

Cortiment MMX 9 mg no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática y renal y, por consiguiente, se debe tener precaución durante la administración y control del producto en estos pacientes.

Vía de Administración: Un comprimido de Cortiment MMX 9 mg tomado vía oral por la mañana, con o sin alimentos. Los comprimidos deben tragarse con un vaso de agua y no deben romperse, triturarse o masticarse, dado que el recubrimiento de película tiene como objetivo garantizar una liberación prolongada.

Interacciones: No se han realizado estudios de interacciones.

La budesónida se metaboliza primero por el citocromo P450 3A4 (CYP3A4). Por lo tanto, los inhibidores de esta enzima, por ejemplo ketoconazol, itraconazol, inhibidores proteasa HIV y zumo de pomelo, pueden aumentar la exposición sistémica a la budesónida varias veces. Debido a que no hay datos de soporte para una dosis recomendada, debe evitarse la combinación. Si esto no es posible, el periodo entre tratamiento debe ser lo más largo posible y se debe considerar una disminución de la dosis de budesónida. La budesónida es poco probable que inhiba otros fármacos metabolizados a través del CYP3A4, ya que la budesónida tiene baja afinidad por la enzima.

El tratamiento concomitante con inductores de CYP3A4 tales como carbamazepina puede reducir la exposición de budesónida, pudiendo requerirse un incremento de la dosis.

Las interacciones con los corticoesteroides que pueden presentar un peligro considerable para pacientes seleccionados son aquellas con los glucósidos cardíacos (aumento del efecto debido a la reducción de los niveles de potasio) y los diuréticos (aumento de la eliminación de potasio).

Se ha observado elevación de los niveles plasmáticos y aumento de los efectos de los corticoesteroides en mujeres también tratadas con estrógenos y anticonceptivos esteroideos, pero esos efectos no se han observado en el tratamiento concomitante de budesónida y anticonceptivos orales a dosis bajas.

Aunque no se ha estudiado, la administración concomitante de colestiramina o antiácidos puede reducir la absorción de budesónida, al igual que con otros fármacos. Por tanto, estas preparaciones no se deben tomar simultáneamente sino separadas por lo menos dos horas.

A las dosis recomendadas, el omeprazol no afecta a la farmacocinética de budesónida oral, mientras que la cimetidina presentaba un efecto leve pero clínicamente insignificante.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo:

Los datos sobre el uso de budesónida inhalada en un gran número de embarazos expuestos no indican efectos adversos. Aunque no hay datos del resultado de embarazos tras la administración oral, la biodisponibilidad tras la administración oral es baja. En experimentos con animales, con altas exposiciones, se demostró que los corticoesteroides podían resultar perjudiciales. Cortiment MMX sólo debe usarse durante el embarazo si el posible beneficio potencial justifica el posible riesgo para el feto.

Lactancia:

La budesónida se excreta en pequeñas cantidades en la leche materna. Debido al rápido aclaramiento plasmático de budesónida, por razones teóricas, se esperaría que la exposición para el lactante sea baja. Sin embargo, no hay datos. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con

budesónida tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad:

No hay datos sobre el efecto de Cortiment MMX sobre la fertilidad en humanos. No hubo efectos sobre la fertilidad en ratas después tras tratamiento con budesónida.

Efectos Adversos:

Resumen del perfil de seguridad]:

En los ensayos clínicos de fase II y III, la incidencia de acontecimientos adversos de Cortiment MMX comprimidos, a la dosis recomendada de 9 mg/día, fue comparable al placebo. La mayoría de los acontecimientos adversos fueron de intensidad leve a moderada y de carácter no grave.

Acontecimientos adversos relacionados con Cortiment MMX comunicados durante los ensayos clínicos de fase III:

En la tabla siguiente se presenta un resumen de las reacciones adversas notificadas durante los ensayos clínicos:

La frecuencia de las reacciones adversas se enumera a continuación utilizando la siguiente relación de frecuencia: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), y muy raras ($< 1/10.000$).

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Terminología de Acontecimientos Adversos		
	Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)	Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$)
Trastornos gastrointestinales	Náuseas Dolor abdominal alto	Distensión abdominal Dolor abdominal Diarrea Dispepsia	
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Somnolencia	
Trastornos psiquiátricos	Insomnio Trastornos del estado de ánimo		
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo		Acné	Prurito

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Ineficacia del fármaco	Fatiga Edema periférico
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Dolor en extremidades	
Exploraciones complementarias	Disminución del cortisol plasmático		
Trastornos endocrinos		Síndrome Cushingoide	
Infecciones y parasitosis	Gripe Infección vírica de las vías respiratorias altas		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Anemia	

Ocasionalmente pueden aparecer los efectos secundarios típicos de los glucocorticoides. Estos efectos secundarios dependen de la dosis, la duración del tratamiento, tratamiento previo o concomitante con otros glucocorticosteroides y la sensibilidad individual. Los efectos adversos de los esteroides incluyen:

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Exantema alérgico, estrías rojas, petequias, equimosis, acné esteroideo, retraso en la cicatrización de heridas, dermatitis de contacto.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

Necrosis aséptica de huesos (fémur y cabeza del húmero)

Trastornos oculares:

Glaucoma, cataratas.

Trastornos psiquiátricos:

Depresión, irritabilidad, euforia.

Trastornos gastrointestinales:

Molestias gástricas, úlcera duodenal, pancreatitis.

Trastornos metabólicos y alimenticios:

Síndrome de Cushing, cara de luna llena, obesidad troncal, intolerancia a la glucosa, diabetes mellitus, retención de sodio con formación de edema, aumento

de la excreción de potasio, inactividad y/o atrofia de la corteza suprarrenal, retraso del crecimiento en niños, trastornos de la secreción de hormonas sexuales (por ejemplo, amenorrea, hirsutismo, impotencia).

Trastornos vasculares:

Hipertensión arterial, aumento del riesgo de trombosis, vasculitis (síndrome de abstinencia después de terapia a largo plazo).

Trastornos del sistema inmunitario:

Interferencia con la respuesta inmune (por ejemplo, aumento en el riesgo de infecciones).

Población pediátrica:

No hay datos disponibles.

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.

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 8.1.13.0.N20

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el Prospecto información para el usuario y el Resumen de las características del producto Octubre 2014 Versión 01, para el producto de la referencia.

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

3.1.5.2. DEFEROL 7000 UI

Expediente : 20100772
 Radicado : 2015140267
 Fecha : 22/10/2015
 Interesado : Procaps S.A.
 Fabricante : Procaps S.A.

Composición: Cada Cápsula Blanda contiene: 7000 UI de Vitamina D en forma de Colecalciferol o Vitamina D3

Forma farmacéutica: Capsula Blanda de Gelatina

Indicaciones: Tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica y deficiencia de Vitamina D.

Contraindicaciones: Está contraindicado en todas las enfermedades asociadas con hipercalcemia, así como en pacientes con hipersensibilidad conocida a la Vitamina D3, a algunos de los excipientes de la fórmula o a otros fármacos de la misma clase, o exista evidencia de antecedentes de toxicidad a la vitamina D3.

Precauciones y Advertencias:

Insuficiencia hepática o insuficiencia biliar: En caso de insuficiencia hepática, se puede producir una incapacidad para absorber el colecalciferol, al no producirse sales biliares. De igual manera, el hígado es necesario para producir el calcifediol, por lo que en caso de una insuficiencia hepática grave, puede que no se produzca la forma activa de la vitamina D.

Insuficiencia Renal: De igual manera, el riñón va a dar lugar al calcitriol, por lo que en caso de una insuficiencia renal grave (CLcr menor a 30 ml/minuto), puede producirse una disminución muy importante de los efectos farmacológicos.

Hipoparatiroidismo: La 1-alfa-hidroxilasa va a ser activada por la paratohormona, por lo que en caso de insuficiencia paratiroidea, puede disminuir la actividad del colecalciferol.

Insuficiencia cardiaca y otras cardiopatías: como arritmia cardiaca. Se debe monitorizar en todo momento la calcemia del individuo, ya que el calcio puede producir arritmias.

Cálculos Renales: Se debe controlar la calcemia en aquellos pacientes con cálculos renales, ya que la vitamina D, al aumentar la absorción del calcio, puede agravar el cuadro. Es preferible no administrar suplementos de vitamina D en estos pacientes, salvo que los beneficios superen a los riesgos.

Pacientes en tratamiento con digitálicos: Se debe controlar los niveles de calcemia en aquellos pacientes que reciban conjuntamente calcio, suplementos de vitamina D y digoxina, ya que en caso de hipercalcemia el calcio puede potenciar los efectos y la toxicidad de la digoxina.

Patologías que afecten a la capacidad del intestino para absorber a la vitamina D, como en caso de síndrome de malabsorción o enfermedad de Crohn, o en resecciones quirúrgicas intestinales

Dosificación y Grupo Etario: Adultos: una cápsula blanda una vez a la semana.

Vía de Administración: Oral

Interacciones: Antiácidos con magnesio (almagato, almasilato, magaldrato y otras sales): El colecalciferol también favorece la absorción de magnesio, por lo que podría dar lugar, en ocasiones, a una hipermagnesemia cuando se administra con sales de magnesio, sobre todo en individuos con insuficiencia renal.

Antiepilépticos (fenitoína, fenobarbital y primidona): Se han observado disminuciones de los niveles séricos de vitamina D y de sus efectos farmacológicos. Este efecto podría ser causado por una inducción del metabolismo hepático por parte de los anticonvulsivantes. Además, la fenitoína podría reducir la absorción de calcio. Se sugiere realizar un control clínico de los pacientes que reciban vitamina D y anticonvulsivantes, siendo necesario en ocasiones, un aumento de la dosis de los suplementos de vitamina D.

Digoxina: Aunque no hay datos que lo avalen, teóricamente, la hipercalcemia que puede ser producida por la vitamina D podría dar lugar a un aumento de la toxicidad de la digoxina, con la aparición de arritmias.

Ketoconazol: Se ha descrito una disminución de los niveles de calcitriol en pacientes en tratamiento con ketoconazol, que podría generar una disminución de los efectos farmacológicos. Los efectos podrían ser debidos a la inhibición de enzimas que transforman el colecalciferol en sus metabolitos activos.

Resinas de intercambio iónico: (colestiramina, colestipol). Las resinas de intercambio iónico podrían disminuir la absorción de vitamina D cuando se administran conjuntamente, existiendo la posibilidad de un fracaso terapéutico.

Por consiguiente, parece recomendable espaciar la administración de ambos compuestos.

Efectos Adversos: Metabólicas: Los primeros signos y síntomas de hipercalcemia pueden ser cefalea, anorexia, náuseas, vómitos, sabor metálico, estreñimiento, dolor abdominal, sequedad de boca, debilidad, fatiga, dolor muscular y óseo, ataxia, tinnitus y vértigo. Más tarde, la hipercalcemia puede resultar en confusión mental, prurito, coma, hipertensión, arritmias cardíacas, convulsiones, calcificación metastásica, e insuficiencia renal manifiesta por poliuria, nocturia, polidipsia, y proteinuria.

Los efectos secundarios metabólicos han incluido hipercalcemia.

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aprobación de la evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica para el producto de la referencia

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

Composición: Cada Cápsula Blanda contiene: 7000 UI de Vitamina D en forma de Colecalciferol o Vitamina D3

Forma farmacéutica: Capsula Blanda de Gelatina

Indicaciones: Tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica y deficiencia de Vitamina D.

Contraindicaciones: Está contraindicado en todas las enfermedades asociadas con hipercalcemia, así como en pacientes con hipersensibilidad conocida a la Vitamina D3, a algunos de los excipientes de la fórmula o a otros fármacos de la misma clase, o exista evidencia de antecedentes de toxicidad a la vitamina D3.

Precauciones y Advertencias:

Insuficiencia hepática o insuficiencia biliar: En caso de insuficiencia hepática, se puede producir una incapacidad para absorber el colecalciferol, al no producirse sales biliares. De igual manera, el hígado es necesario para producir el calcifediol, por lo que en caso de una insuficiencia hepática grave, puede que no se produzca la forma activa de la vitamina D.

Insuficiencia Renal: De igual manera, el riñón va a dar lugar al calcitriol, por lo que en caso de una insuficiencia renal grave (CLcr menor a 30 ml/minuto), puede producirse una disminución muy importante de los efectos farmacológicos.

Hipoparatiroidismo: La 1-alfa-hidroxilasa va a ser activada por la paratohormona, por lo que en caso de insuficiencia paratiroidea, puede disminuir la actividad del colecalciferol.

Insuficiencia cardiaca y otras cardiopatías: como arritmia cardiaca. Se debe monitorizar en todo momento la calcemia del individuo, ya que el calcio puede producir arritmias.

Cálculos Renales: Se debe controlar la calcemia en aquellos pacientes con cálculos renales, ya que la vitamina D, al aumentar la absorción del calcio, puede agravar el cuadro. Es preferible no administrar suplementos de vitamina D en estos pacientes, salvo que los beneficios superen a los riesgos.

Pacientes en tratamiento con digitálicos: Se debe controlar los niveles de calcemia en aquellos pacientes que reciban conjuntamente calcio, suplementos de vitamina D y digoxina, ya que en caso de hipercalcemia el calcio puede potenciar los efectos y la toxicidad de la digoxina.

Patologías que afecten a la capacidad del intestino para absorber a la vitamina D, como en caso de síndrome de malabsorción o enfermedad de Crohn, o en resecciones quirúrgicas intestinales

Dosificación y Grupo Etario: Adultos: una cápsula blanda una vez a la semana.

Vía de Administración: Oral

Interacciones: Antiácidos con magnesio (almagato, almasilato, magaldrato y otras sales): El colecalciferol también favorece la absorción de magnesio, por lo que podría dar lugar, en ocasiones, a una hipermagnesemia cuando se administra con sales de magnesio, sobre todo en individuos con insuficiencia renal.

Antiepilépticos (fenitoína, fenobarbital y primidona): Se han observado disminuciones de los niveles séricos de vitamina D y de sus efectos farmacológicos. Este efecto podría ser causado por una inducción del metabolismo hepático por parte de los anticonvulsivantes. Además, la fenitoína podría reducir la absorción de calcio. Se sugiere realizar un control clínico de los pacientes que reciban vitamina D y anticonvulsivantes, siendo necesario en ocasiones, un aumento de la dosis de los suplementos de vitamina D.

Digoxina: Aunque no hay datos que lo avalen, teóricamente, la hipercalcemia que puede ser producida por la vitamina D podría dar lugar a un aumento de la toxicidad de la digoxina, con la aparición de arritmias.

Ketoconazol: Se ha descrito una disminución de los niveles de calcitriol en pacientes en tratamiento con ketoconazol, que podría generar una disminución de los efectos farmacológicos. Los efectos podrían ser debidos a la inhibición de enzimas que transforman el colecalciferol en sus metabolitos activos.

Resinas de intercambio iónico: (colestiramina, colestipol). Las resinas de intercambio iónico podrían disminuir la absorción de vitamina D cuando se administran conjuntamente, existiendo la posibilidad de un fracaso terapéutico.

Por consiguiente, parece recomendable espaciar la administración de ambos compuestos.

Efectos Adversos: Metabólicas: Los primeros signos y síntomas de hipercalcemia pueden ser cefalea, anorexia, náuseas, vómitos, sabor metálico, estreñimiento, dolor abdominal, sequedad de boca, debilidad, fatiga, dolor muscular y óseo, ataxia, tinnitus y vértigo. Más tarde, la hipercalcemia puede resultar en confusión mental, prurito, coma, hipertensión, arritmias cardíacas, convulsiones, calcificación metastásica, e insuficiencia renal manifiesta por poliuria, nocturia, polidipsia, y proteinuria.

Los efectos secundarios metabólicos han incluido hipercalcemia.

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.

3.1.5.3. XELJANZ® XR 11 mg

Expediente : 20100573
 Radicado : 2015138073
 Fecha : 19/10/2015
 Interesado : Pfizer S.A.S.
 Fabricante : Pfizer Pharmaceuticals LLC

Composición: Cada tableta recubierta de liberación modificada contiene 17,77 mg de Citrato de Tofacitinib equivalentes a 11 mg Tofacitinib

Forma farmacéutica: Tableta de liberación modificada

Indicaciones: Xeljanz® XR (Tofacitinib) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis reumatoide (AR), de moderada a severamente activa, que han

presentado una respuesta inadecuada a uno o más medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARDs).

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento no debe ser usado en combinación con fármacos modificadores de la enfermedad reumatoide de origen biológico o inmunosupresores potentes tales como azotioprina y ciclosporina.

Precauciones y Advertencias:

Infecciones Graves

Se informaron infecciones graves y a veces mortales debidas a patógenos bacterianos, micobacterianos, fúngicos invasivos, virales u otros patógenos oportunistas en pacientes que reciben agentes inmunomoduladores, incluidos los DMARD biológicos y Xeljanz. Las infecciones graves informadas con mayor frecuencia con Xeljanz incluyeron neumonía, celulitis, herpes zóster, infección urinaria, diverticulitis y apendicitis. Entre las infecciones oportunistas informadas con el tratamiento con Xeljanz se hallaban: tuberculosis y otras infecciones por micobacterias, criptococo, candidiasis esofágica, herpes zóster multidermatómico, infección por citomegalovirus e infecciones por el virus BK y listeriosis. Algunos pacientes presentaron enfermedad diseminada en lugar de enfermedad localizada y, con frecuencia, los pacientes con artritis reumatoide tomaban inmunomoduladores concomitantes, como el metotrexato o corticosteroides que, además de la artritis reumatoide, pueden predisponer a las infecciones. También se pueden producir otras infecciones graves, que no se informaron en los estudios clínicos (p.ej., histoplasmosis y coccidioidomicosis).

No se debe iniciar el tratamiento con Xeljanz/Xeljanz XR en los pacientes con una infección activa, incluidas las infecciones localizadas. Es necesario considerar los riesgos y beneficios del tratamiento antes de iniciar el tratamiento con Xeljanz/Xeljanz XR en los pacientes con infecciones crónicas o recurrentes, o en aquellos que estuvieron expuestos a la tuberculosis o con antecedentes de una infección grave u oportunista, o que vivieron o viajaron a lugares de tuberculosis o micosis endémicas, o que presentan condiciones subyacentes que pueden predisponerlos a la infección.

Los pacientes deben monitorearse detenidamente a fin de determinar la presencia de signos y síntomas de infección durante y después del tratamiento con Xeljanz/Xeljanz XR. El tratamiento con Xeljanz/Xeljanz XR debe interrumpirse si un paciente desarrolla una infección grave, una infección oportunista o septicemia. Un paciente que desarrolla una nueva infección durante el tratamiento con Xeljanz/Xeljanz XR debe someterse a una evaluación diagnóstica rápida y completa que sea adecuada para un paciente inmunodeprimido, se debe iniciar el tratamiento antimicrobiano apropiado y se debe monitorear al paciente de cerca.

Debido a que existe una mayor incidencia de infecciones en las poblaciones de ancianos y de diabéticos en general, se debe tener precaución al tratar a los ancianos y a pacientes con diabetes.

Tuberculosis

Los pacientes deben evaluarse y analizarse para determinar una infección latente o activa antes de la administración de Xeljanz/Xeljanz XR.

Los pacientes con tuberculosis latente deben tratarse con antimicobacterianos estándar antes de la administración de Xeljanz/Xeljanz XR.

También se debe considerar el tratamiento antituberculoso antes de la administración de Xeljanz/Xeljanz XR en pacientes con antecedentes de tuberculosis activa o latente en los que no se puede confirmar un plan de tratamiento adecuado y en los pacientes con un resultado negativo de tuberculosis latente, pero que presentan factores de riesgo de infección tuberculosa. Se recomienda consultar a un profesional de la salud con experiencia en el tratamiento contra la tuberculosis para ayudar en la decisión acerca de si resulta apropiado iniciar el tratamiento antituberculoso en un paciente en particular.

Los pacientes deben ser monitoreados detenidamente para determinar el desarrollo de signos y síntomas de tuberculosis, incluso en pacientes que tuvieron resultados negativos en las pruebas para la infección tuberculosa latente antes de iniciar el tratamiento.

La incidencia de tuberculosis en los programas de desarrollo clínico mundial con Xeljanz es del 0,1% al 0,2%

Reactivación Viral

Se informó reactivación viral con el tratamiento con DMARD y se observaron casos de reactivación del virus del herpes (p.ej., herpes zóster) en los estudios clínicos con Xeljanz. Se desconoce el efecto de Xeljanz/Xeljanz XR en la reactivación de la hepatitis viral crónica. Los pacientes con resultados positivos para la hepatitis B o C, durante las pruebas de detección, se excluyeron de los ensayos clínicos. La detección de la hepatitis viral se debe realizar según los lineamientos clínicos antes de comenzar el tratamiento con Tofacitinib.

El riesgo de herpes zóster parece ser mayor en pacientes japoneses tratados con Xeljanz.

Neoplasias y Trastorno Linfoproliferativo (Excluido el Cáncer Cutáneo No Melanomatoso [NMSC])

Existe la posibilidad de que Xeljanz/Xeljanz XR afecten las defensas del huésped contra las neoplasias. Se desconoce el efecto del tratamiento con Xeljanz/Xeljanz XR en el

desarrollo y la evolución de las neoplasias, aunque se observaron neoplasias en los estudios clínicos con Xeljanz.

Se observaron linfomas en pacientes tratados con Xeljanz. Si bien los pacientes con artritis reumatoide, particularmente aquellos con enfermedad muy activa, y los pacientes con psoriasis pueden tener un riesgo más alto de desarrollo de linfoma que la población general (hasta varias veces), se desconoce el papel, si es que tiene alguno, de la inhibición de la cinasa Jano (JAK) asociada en el desarrollo del linfoma.

Artritis Reumatoide:

En los estudios clínicos controlados en pacientes con artritis reumatoide, se diagnosticaron 13 neoplasias (excluido el NMSC) en pacientes que recibían Xeljanz/Xeljanz XR más un DMARD, en comparación con 0 neoplasias (excluido el NMSC) en los pacientes del grupo con placebo/placebo más DMARD. Más de 3000 pacientes (2098 años-paciente de observación) fueron tratados con Xeljanz durante un máximo de 1 año, mientras que aproximadamente 680 pacientes (203 años-paciente de observación) fueron tratados con placebo durante un máximo de 6 meses. La tasa de incidencia ajustada a la exposición de las neoplasias fue de 0,62 eventos cada 100 años-paciente en los grupos con Xeljanz.

En la población de seguridad a largo plazo, en los estudios de artritis reumatoide, la tasa de neoplasias (excluido el NMSC) fue de 1,12 eventos cada 100 años-paciente, lo que es coherente con la tasa observada en el periodo controlado.

Cáncer Cutáneo No Melanomatoso

Se informaron casos de cáncer cutáneo no melanomatoso (NMSC) en pacientes tratados con XELJANZ. Se recomienda un examen periódico de la piel de los pacientes con mayor riesgo de sufrir cáncer cutáneo.

Perforaciones Gastrointestinales

Se informaron eventos de perforación gastrointestinal en ensayos clínicos, aunque se desconoce el papel de la inhibición de JAK en estos eventos. Los eventos se informaron principalmente como perforación diverticular, peritonitis, absceso abdominal y apendicitis. En los ensayos clínicos sobre la artritis reumatoide, la tasa de incidencia de la perforación gastrointestinal en todos los estudios (de fase 2, fase 3 y de ampliación a largo plazo) fue de 0,177 eventos cada 100 pacientes-años en el tratamiento con Xeljanz. Todos los pacientes con artritis reumatoide que desarrollaron perforaciones gastrointestinales tomaban medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y/o corticosteroides de manera concomitante. Se desconoce la contribución relativa de estos medicamentos concomitantes, en comparación con Xeljanz, en el desarrollo de perforaciones gastrointestinales. La tasa de incidencia en los ensayos clínicos sobre la psoriasis fue de 0,08 eventos/100 pacientes-años

Xeljanz/Xeljanz XR se deben utilizar con precaución en pacientes que pueden tener mayor riesgo de presentar perforación gastrointestinal (p.ej., pacientes con antecedentes de diverticulitis). Los pacientes que presentan síntomas abdominales de aparición reciente deben evaluarse rápidamente para la identificación anticipada de perforación gastrointestinal.

Parámetros de Laboratorio

Linfocitos:

Los recuentos de linfocitos de <500 células/mm³ se asociaron con una mayor incidencia de infecciones tratadas y graves. No se recomienda iniciar el tratamiento con Xeljanz/Xeljanz XR en los pacientes con un recuento bajo de linfocitos (es decir, <500 células/mm³). En los pacientes que presentan un recuento absoluto de linfocitos confirmado de <500 células/mm³, no se recomienda el tratamiento con Xeljanz/Xeljanz XR. Los linfocitos se deben monitorear en el periodo inicial y cada 3 meses a partir de entonces. Para obtener información sobre las modificaciones recomendadas según los recuentos de linfocitos.

Neutrófilos:

El tratamiento con Xeljanz se asoció con un aumento de la incidencia de neutropenia (<2000 células/mm³) en comparación con el placebo. No se recomienda iniciar el tratamiento con Xeljanz/Xeljanz XR en los pacientes con un recuento de neutrófilos bajo (es decir, ANC <1000 células/mm³). En el caso de los pacientes que desarrollan un ANC persistente de 500-1000 células/mm³, reduzca la dosis de Xeljanz o interrumpa la dosificación con Xeljanz/Xeljanz XR hasta que el ANC sea >1000 células/mm³. En los pacientes que desarrollan un recuento absoluto de neutrófilos confirmado de <500 células/mm³, no se recomienda el tratamiento con Xeljanz/Xeljanz XR. Los neutrófilos deben monitorearse en el periodo inicial, después de 4 a 8 semanas de tratamiento y cada 3 meses a partir de entonces.

Hemoglobina:

No se recomienda iniciar el tratamiento con Xeljanz/Xeljanz XR en pacientes con valores bajos de hemoglobina (es decir, <9 g/dL). El tratamiento con Xeljanz/Xeljanz XR debe interrumpirse en pacientes que presenten niveles de hemoglobina <8 g/dL o cuyo nivel de hemoglobina disminuya en >2 g/dL con el tratamiento. La hemoglobina debe monitorearse en el periodo inicial, después de 4 a 8 semanas de tratamiento y cada 3 meses a partir de entonces.

Lípidos:

El tratamiento con Xeljanz se asoció con aumentos en los parámetros lipídicos, tales como el colesterol total, el colesterol de lipoproteína de baja densidad (LDL) y el colesterol de lipoproteína de alta densidad (HDL). Los efectos máximos se observaron generalmente en el plazo de 6 semanas. La evaluación de los parámetros lipídicos se

debe realizar aproximadamente 4 a 8 semanas después de iniciar el tratamiento con Xeljanz/Xeljanz XR. Se debe controlar a los pacientes de acuerdo con los lineamientos clínicos (p.ej., Programa Nacional Educativo sobre el Colesterol [National Cholesterol Educational Program]) para el manejo de la hiperlipidemia. Los aumentos en el colesterol LDL y total asociados con Xeljanz pueden disminuir respecto de los niveles previos al tratamiento con la terapia con estatinas.

Vacunas:

No hay datos disponibles sobre la respuesta a las vacunas de microbios vivos atenuados ni sobre la transmisión secundaria de infección por medio de vacunas de microbios vivos atenuados en pacientes tratados con Xeljanz. Se recomienda no administrar de manera concurrente vacunas de microbios vivos atenuados con Xeljanz/Xeljanz XR. Se recomienda que todos los pacientes se pongan al día con el programa de vacunación según las pautas de vacunación vigentes antes de iniciar el tratamiento con Xeljanz/Xeljanz XR.

En un ensayo clínico controlado, se evaluó la respuesta humoral a la vacunación concurrente con vacunas polisacáridas antineumocócicas y antigripal, en pacientes con artritis reumatoide que inician el tratamiento con Tofacitinib 10 mg dos veces al día o con placebo. Un porcentaje similar de pacientes obtuvo una respuesta humoral satisfactoria a la vacuna contra la gripe (aumento de ≥ 4 veces en ≥ 2 de 3 antígenos) en los grupos de tratamiento con Tofacitinib (57%) y placebo (62%). Se observó una reducción modesta en el porcentaje de pacientes que alcanzó una respuesta humoral satisfactoria a la vacuna polisacárida antineumocócica (aumento de ≥ 2 veces en ≥ 6 de 12 serotipos) en pacientes bajo monoterapia con Tofacitinib (62%) y monoterapia con metotrexato (62%), en comparación con el placebo (77%), con una mayor reducción en la tasa de respuesta de pacientes que recibieron Tofacitinib y metotrexato (32%). Se desconoce la importancia clínica de este efecto.

Otro estudio de vacunas evaluó la respuesta humoral a la vacunación concurrente con vacunas polisacárida antineumocócica y antigripal en pacientes que recibieron Tofacitinib 10 mg dos veces al día durante una mediana de aproximadamente 22 meses. Más del 60% de los pacientes tratados con Tofacitinib (con o sin metotrexato) presentaron respuestas satisfactorias a las vacunas polisacáridas antineumocócicas y contra la gripe. De forma coherente con el ensayo controlado, los pacientes que recibieron Tofacitinib y MTX presentaron una tasa de respuesta inferior a la vacuna polisacárida antineumocócica, en comparación con la monoterapia con Tofacitinib (66% frente a 89%).

Pacientes con Deterioro Renal:

En pacientes con deterioro renal leve o moderado, no se requieren ajustes de la dosis. La dosis de Xeljanz no debe superar los 5 mg dos veces al día y la dosis de Xeljanz XR no debe superar los 11 mg una vez al día en los pacientes con deterioro renal severo. En los ensayos clínicos, no se evaluó Xeljanz/Xeljanz XR en pacientes con valores iniciales de depuración de creatinina (estimados según la ecuación de Cockcroft-Gault) <40 mL/min.

Pacientes con Deterioro Hepático:

En pacientes con deterioro hepático leve, no se requiere ajuste de la dosis. La dosis de Xeljanz no debe superar los 5 mg dos veces al día y la dosis de Xeljanz XR no debe superar los 11 mg una vez al día en los pacientes con deterioro hepático moderado. No se recomienda el tratamiento con Xeljanz/Xeljanz XR en pacientes con deterioro hepático severo. En los ensayos clínicos, no se evaluó Xeljanz/Xeljanz XR en pacientes con deterioro hepático severo ni en pacientes con serología positiva para VHB o VHC.

Combinación con Otros Tratamientos:

Artritis Reumatoide:

No se estudiaron Xeljanz/Xeljanz XR y debe evitarse su administración en pacientes con RA en combinación con DMARD biológicos tales como los antagonistas del TNF, los antagonistas del IL-1R, los antagonistas de IL-6R, los anticuerpos monoclonales anti-CD20 y los moduladores selectivos de la coestimulación e inmunosupresores potentes tales como la azatioprina y ciclosporina, debido a la posibilidad de un aumento de la inmunosupresión y de mayor riesgo de infección.

General:

Específico de Xeljanz XR:

Como con cualquier otro material no deformable, debe tenerse precaución al administrar Xeljanz XR a pacientes con estrechamiento gastrointestinal preexistente severo (patológico o yatrógeno). Rara vez se informaron síntomas obstructivos en pacientes con estenosis conocidas asociadas con la ingesta de otros medicamentos con una formulación no deformable de liberación modificada.

Dosificación y Grupo Etario: No se ha estudiado Xeljanz/Xeljanz XR en combinación con DMARD biológicos como por ejemplo antagonistas del Factor de necrosis tumoral (FNT), antagonistas de IL-1R, antagonistas de IL-6R, anticuerpos monoclonales anti-CD20 y moduladores selectivos de la coestimulación selectiva e inmunosupresores potentes como azatioprina, ciclosporina y tacrolimus y debe evitarse su administración debido a la posibilidad de un aumento de la inmunosupresión y un mayor riesgo de infección.

El tratamiento con Xeljanz/Xeljanz XR debe interrumpirse si un paciente desarrolla una infección grave hasta que se controle dicha infección.

Método de Administración:

Xeljanz/Xeljanz XR se administran por vía oral, con o sin alimentos.

Trague las tabletas de Xeljanz XR enteras e intactas. No las rompa, divida ni mastique.

Posología para la Artritis Reumatoide:

Xeljanz/Xeljanz XR pueden utilizarse como monoterapia o en combinación con metotrexato (MTX) u otros DMARD no biológicos.

Xeljanz:

La dosis recomendada de Xeljanz es de 5 mg administrada dos veces al día. Algunos pacientes se benefician de un aumento a Xeljanz 10 mg administrados dos veces al día, en función de la respuesta clínica.

Xeljanz XR:

La dosis recomendada de Xeljanz XR es de 11 mg una vez al día.

Xeljanz XR 11 mg una vez al día demostró una equivalencia farmacocinética (ABC y $C_{máx}$) con Xeljanz 5 mg dos veces al día. Toda la información proporcionada en esta sección sobre la indicación para la artritis reumatoide es aplicable a Xeljanz 5 mg dos veces al día y Xeljanz XR 11 mg una vez al día, ya que contienen el mismo principio activo (Tofacitinib).

Cambio de Xeljanz Tabletas a Xeljanz XR Tabletas para la Posología para la Artritis Reumatoide

El día siguiente a la última dosis de Xeljanz 5 mg, se puede cambiar a los pacientes tratados con Xeljanz 5 mg dos veces al día a xeljanz XR 11 mg una vez al día.

Ajustes de Dosis Debido a Alteraciones en los Resultados de Laboratorio

Es posible que se deba ajustar la dosis o interrumpir la dosificación para tratar las alteraciones en los resultados de laboratorio relacionadas con la dosis, incluida la linfopenia, la neutropenia y la anemia, como se describe en las Tablas 1, 2 y 3 a continuación.

No se recomienda iniciar el tratamiento con Xeljanz/Xeljanz XR en pacientes con un recuento de linfocitos menor que 500 células/mm³.

Tabla 1: Ajustes de Dosis por Linfopenia

Recuento Bajo de Linfocitos (consulte Advertencias y Precauciones)	
Valor de Laboratorio (células/mm ³)	Recomendación
Recuento de linfocitos ≥500	Mantenga la dosis.
Recuento de linfocitos <500 (Confirmado por análisis repetidos)	Suspenda el tratamiento con Xeljanz/Xeljanz XR.

No se recomienda iniciar el tratamiento con Xeljanz/Xeljanz XR en pacientes con un recuento absoluto de neutrófilos (ANC) <1000 células/mm³.

Tabla 2: Ajustes de Dosis por Neutropenia

Recuento Absoluto de Neutrófilos (RAN) Bajo (consulte Advertencias y Precauciones)	
Valor de Laboratorio (células/mm ³)	Recomendación
ANC >1000	Mantenga la dosis.
ANC 500-1000	<p>En el caso de una reducción persistente en este rango, reduzca la dosis de Xeljanz o interrumpa la dosificación de Xeljanz/Xeljanz XR hasta que el RAN sea >1000.</p> <p>Cuando el RAN sea >1000, reanude el tratamiento con Xeljanz 5 mg dos veces al día; aumente a 10 mg dos veces al día según la respuesta clínica.</p> <p>RAN sea >1000, reanude el tratamiento con Xeljanz XR 11 mg una vez al día.</p>
ANC <500 (Confirmado por análisis repetidos)	Suspenda el tratamiento con Xeljanz/Xeljanz XR.

Se recomienda no iniciar el tratamiento con Xeljanz/Xeljanz XR en pacientes con hemoglobina <9 g/dL.

Tabla 3: Ajustes de Dosis por Anemia

Valor Bajo de Hemoglobina (consulte Advertencias y Precauciones)	
Valor de Laboratorio (g/dL)	Recomendación
Disminución de ≤ 2 g/dL y $\geq 9,0$ g/dL	Mantenga la dosis.
Disminución de > 2 g/dL o $< 8,0$ g/dL (Confirmado por análisis repetidos)	Interrumpa la administración de Xeljanz/Xeljanz XR hasta que los valores de hemoglobina se hayan normalizado.

Poblaciones Especiales

Deterioro Renal:

En pacientes con deterioro renal leve o moderado, no se requieren ajustes de la dosis. La posología de Xeljanz no debe superar los 5 mg dos veces al día y la posología de Xeljanz XR no debe superar los 11 mg una vez al día en pacientes con deterioro renal severo.

Deterioro Hepático:

En pacientes con deterioro hepático leve, no se requiere ajuste de la dosis. No se debe administrar Xeljanz/Xeljanz XR en los pacientes con deterioro hepático severo. La posología de Xeljanz no debe superar los 5 mg dos veces al día y la posología de Xeljanz XR no debe superar los 11 mg una vez al día en pacientes con deterioro hepático moderado.

Pacientes con Artritis Reumatoide que Reciben Inhibidores del Citocromo P450 (CYP3A4) y Citocromo 2C19 (CYP2C19):

La posología de Xeljanz no debe superar los 5 mg dos veces al día y la posología de Xeljanz XR no debe superar los 11 mg una vez al día en los pacientes que reciben inhibidores potentes del CYP3A4 (p.ej., ketoconazol). La posología del Xeljanz no debe superar los 5 mg dos veces al día y la posología de Xeljanz XR no debe superar los 11 mg una vez al día en los pacientes que reciben uno o más medicamentos concomitantes que causan tanto la inhibición moderada del CYP3A4 como la inhibición potente del CYP2C19 (p.ej., fluconazol).

Pacientes con Artritis Reumatoide que Reciben Inductores del Citocromo P450 (CYP3A4):

La coadministración de Xeljanz/Xeljanz XR con inductores potentes del CYP (p.ej., rifampicina) puede causar la desaparición o la reducción de la respuesta clínica. No se

recomienda la coadministración de inductores potentes del CYP3A4 con Xeljanz/Xeljanz XR.

Pacientes Ancianos (≥ 65 años):

No se requiere un ajuste de la posología en pacientes de 65 años en adelante.

Pacientes Pediátricos:

Aún no se estableció la seguridad ni la eficacia de Xeljanz/Xeljanz XR en niños, desde neonatos hasta < 18 años.

Vía de Administración: Oral

Interacciones: Ya que el Tofacitinib se metaboliza mediante el CYP3A4, es posible la interacción con medicamentos que inhiben o inducen el CYP3A4. La exposición al Tofacitinib aumenta al coadministrarse con inhibidores potentes del citocromo P450 (CYP) 3A4 (p.ej., ketoconazol) o cuando la administración de uno o más medicamentos concomitantes causa tanto la inhibición moderada del CYP3A4 como la inhibición potente del CYP2C19 (p.ej., fluconazol)

La exposición al Tofacitinib disminuye al coadministrarse con inductores potentes del CYP (p.ej., rifampicina). Es poco probable que los inhibidores del CYP2C19 solos o la glucoproteína P alteren de manera importante la PK del Tofacitinib.

La administración concomitante con metotrexato (15-25 mg de MTX una vez a la semana) no tuvo ningún efecto en la PK del Tofacitinib. La coadministración de ketoconazol, un fuerte inhibidor del CYP3A4, con una sola dosis de Tofacitinib aumentó el ABC y la $C_{m\acute{a}x}$ en un 103% y un 16%, respectivamente. La coadministración de fluconazol, un inhibidor moderado del CYP3A4 y un inhibidor fuerte del CYP2C19, aumentó el ABC y la $C_{m\acute{a}x}$ del Tofacitinib en un 79% y un 27%, respectivamente. La coadministración de tacrolimus (Tac), un inhibidor leve del CYP3A4, aumentó el ABC del Tofacitinib en un 21% y disminuyó la $C_{m\acute{a}x}$ del Tofacitinib en un 9%. La coadministración de ciclosporina (CsA), un inhibidor moderado del CYP3A4, aumentó el ABC del Tofacitinib en un 73% y disminuyó la $C_{m\acute{a}x}$ del Tofacitinib en un 17%. No se estudió la administración combinada de varias dosis de Tofacitinib con estos inmunosupresores potentes en pacientes con artritis reumatoide o psoriasis. La coadministración de rifampicina, un inductor fuerte del CYP3A4, disminuyó el ABC y la $C_{m\acute{a}x}$ del Tofacitinib en un 84% y un 74%, respectivamente.

Posibilidad de que Xeljanz/Xeljanz XR Influyan en la PK de Otros Medicamentos:

Los estudios in vitro indican que Tofacitinib no inhibe ni induce de manera importante la actividad de los CYP más importantes metabolizadores de medicamentos en el ser humano (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4) con

concentraciones mayores que 160 y 268 veces la $C_{m\acute{a}x}$ libre y total en estado estacionario respectivo de una dosis de 5 mg dos veces al día en pacientes con artritis reumatoide y 109 y 178 veces la $C_{m\acute{a}x}$ libre y total en estado estacionario respectivo de una dosis de 10 mg dos veces al día en pacientes con psoriasis, respectivamente. Estos resultados in vitro fueron confirmados por un estudio de interacciones medicamentosas en humanos que demuestra que no se producen cambios en la PK del midazolam, un sustrato altamente sensible del CYP3A4, al coadministrarse con Tofacitinib.

Los estudios in vitro indican que Tofacitinib no inhibe de manera importante la actividad de las uridinas 5'-difosfato glucuronosiltransferasas (UGT) metabolizadoras de medicamentos en humanos más importantes (UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 y UGT2B7) con concentraciones mayores que 535 y 893 veces la $C_{m\acute{a}x}$ libre y total en estado de equilibrio de una dosis de 5 mg dos veces al día en pacientes con artritis reumatoide y 363 y 595 veces la $C_{m\acute{a}x}$ libre y total en estado de equilibrio de una dosis de 10 mg dos veces al día en pacientes con psoriasis.

Los datos in vitro indican que la posibilidad de que Tofacitinib inhiba a transportadores como la glicoproteína P, el polipéptido transportador de aniones orgánicos, o transportadores de cationes o aniones orgánicos con concentraciones terapéuticas también es baja.

La coadministración de Tofacitinib no tuvo ningún efecto en la PK de anticonceptivos orales, levonorgestrel y etinilestradiol, en voluntarias sanas.

La coadministración de Tofacitinib con metotrexato 15-25 mg una vez a la semana disminuyó el ABC y la $C_{m\acute{a}x}$ del metotrexato en un 10% y un 13%, respectivamente. El grado de disminución de la exposición al metotrexato no garantiza que haya modificaciones en la dosificación individualizada con metotrexato.

La coadministración de Tofacitinib no tuvo ningún efecto en la PK de metformina, lo que indica que Tofacitinib no interfiere con el transportador de cationes orgánicos (OCT2) en voluntarios sanos.

En los pacientes con artritis reumatoide, la depuración oral del Tofacitinib no varía con el tiempo, lo que indica que Tofacitinib no normaliza la actividad enzimática del CYP en los pacientes con AR. Por lo tanto, no se espera que la coadministración con Tofacitinib cause aumentos de importancia clínica en el metabolismo de los sustratos del CYP en pacientes con AR.

Población pediátrica:

Los estudios se realizaron exclusivamente en adultos.

Efectos Adversos:

Reacciones Adversas para Xeljanz® según SOC y las categorías de frecuencia CIOMS con proporciones de incidencia (Artritis Reumatoidea).

Clase de Sistema de Órganos	Muy frecuente $\geq 1/10$	Frecuente $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Poco frecuente $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$	Rara $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$
Infecciones e infestaciones	Nasofaringitis (10.4%)	Neumonía (1.3%), Influenza (3.3%), Herpes zóster (4.2%), Infección del tracto urinario (5.1%), Sinusitis (3.0%), Bronquitis (4.7%), Faringitis (2.0%)	Septicemia (0.1%), Tuberculosis (0.1%) Neumonía neumocócica (0.1%) Neumonía bacteriana (0.1%), Diverticulitis (0.3%) Pielonefritis (0.3%), Celulitis (0.4%), Artritis bacteriana (0.1%) Herpes simple (0.8%) Gastroenteritis viral (0,6 %) Infección viral (0.7%)	Tuberculosis del Sistema Nervioso Central (0.03%), Meningitis criptocócica (0.03%), Urosepticemia (0.09%), Tuberculosis diseminada (0.03%), Fascitis necrotizante (0.03%), Bacteriemia (0.03%), Bacteriemia estafilocócica (0.03%), Neumonía por <i>Pneumocystis jiroveci</i> (0.03%), Encefalitis (0.03%) Infección micobacteriana atípica (0.03%), Infección compleja por <i>Mycobacterium avium</i> (0.03%), Infección por citomegalovirus (0.03%).
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)			Cánceres de piel no melanocíticoste (0.6%) ^a	

Clase de Sistema de Órganos	Muy frecuente $\geq 1/10$	Frecuente $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Poco frecuente $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$	Rara $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático		Leucopenia (1.2%), Anemia (2.3%)	Linfopenia (0.3%), Neutropenia (0.4%)	
Trastornos metabólicos y nutricionales		Dislipidemia (1.1%) Hiperlipidemia (2.2%)	Deshidratación (0.3%)	
Trastornos Psiquiátricos		Insomnio (1.6%)		
Trastornos del Sistema Nervioso		Dolor de Cabeza (4.8%)	Parestesia (0.6%)	
Trastornos Vasculares		Hipertensión (5.9%)		
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino		Disnea (1.0%), Tos (2.5%)	Congestión de los senos (0.6%)	
Trastornos Gastrointestinales		Dolor abdominal (1.3%), Vómito (1.9%), Diarrea (3.7%), Náuseas (2.7%), Gastritis (2.0%), Dispepsia (2.4%)		
Trastornos Hepatobiliares			Esteatosis hepática (0.6%)	
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo		Erupción (2.1%)	Eritema (0.6%) Prurito (0.7%),	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		Dolor musculoesquelético (1.2%), Artralgia (3.2%)	Inflamación de las articulaciones (0.6%). Tendinitis (0.6%),	
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración		Pirexia (1.6%), Edema periférico (2.5%), Fatiga (1.4%).		

Clase de Sistema de Órganos	Muy frecuente $\geq 1/10$	Frecuente $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Poco frecuente $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$	Rara $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$
Investigaciones		Aumento de enzimas hepáticas (1.1%), Aumento del colesterol sanguíneo (1.5%), Aumento de peso (1.5%), Aumento de creatina fosfoquinasa sanguínea (2.2%).	Aumento de transaminasas (0.5%), Alteración de las pruebas de la función hepática (0.7%), Aumento de gamma-glutamyltransferasa (0.9%), Aumento de creatinina sanguínea (0.7%) Aumento de las lipoproteínas de baja densidad (0.9%) ^c	
Lesión, intoxicación y complicaciones del procedimiento			Esguince de ligamento (0.9%) ^b Esguince muscular (0.4%)	
<p>^a CPNM identificado como ADR en 2013; CPNM no es un PT: la frecuencia se determina mediante la combinación de las frecuencias de los PT de cáncer de células basales y el cáncer de células escamosas de la piel</p> <p>^b El PT anterior de "Esguince de articulación" se sustituye por "esguince de ligamento" en MedDRA 17.0</p> <p>^c La frecuencia ha sido actualizada a Poco Frecuente (La determinación de la frecuencia original de la reacción adversa como "frecuente" estaba incorrecta)</p>				

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:

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 forma farmacéutica y la nueva concentración
- Inclusión en Normar farmacológicas
- Estudios farmacocinéticos
- Información para prescribir e Inserto basados en CDS versión 8.0 de 14 de Mayo de 2015

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

Composición: Cada tableta recubierta de liberación modificada contiene 17,77 mg de Citrato de Tofacitinib equivalentes a 11 mg Tofacitinib

Forma farmacéutica: Tableta de liberación modificada

Indicaciones: Xeljanz® XR (Tofacitinib) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis reumatoide (AR), de moderada a severamente activa, que han presentado una respuesta inadecuada a uno o más medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARDs).

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento no debe ser usado en combinación con fármacos modificadores de la enfermedad reumatoide de origen biológico o inmunosupresores potentes tales como azotioprina y ciclosporina.

Precauciones y Advertencias:

Infecciones Graves

Se informaron infecciones graves y a veces mortales debidas a patógenos bacterianos, micobacterianos, fúngicos invasivos, virales u otros patógenos oportunistas en pacientes que reciben agentes inmunomoduladores, incluidos los DMARD biológicos y Xeljanz. Las infecciones graves informadas con mayor frecuencia con Xeljanz incluyeron neumonía, celulitis, herpes zóster, infección urinaria, diverticulitis y apendicitis. Entre las infecciones oportunistas informadas con el tratamiento con Xeljanz se hallaban: tuberculosis y otras infecciones por micobacterias, criptococo, candidiasis esofágica, herpes zóster multidermatómico, infección por citomegalovirus e infecciones por el virus BK y listeriosis. Algunos pacientes presentaron enfermedad diseminada en lugar de enfermedad localizada y, con frecuencia, los pacientes con artritis reumatoide tomaban inmunomoduladores concomitantes, como el metotrexato o corticosteroides que, además de la artritis reumatoide, pueden predisponer a las infecciones. También se pueden producir otras infecciones graves, que no se informaron en los estudios clínicos (p.ej., histoplasmosis y coccidioidomicosis).

No se debe iniciar el tratamiento con Xeljanz/Xeljanz XR en los pacientes con una infección activa, incluidas las infecciones localizadas. Es necesario considerar los riesgos y beneficios del tratamiento antes de iniciar el tratamiento con Xeljanz/Xeljanz XR en los pacientes con infecciones crónicas o recurrentes, o en aquellos que estuvieron expuestos a la tuberculosis o con antecedentes de una

infección grave u oportunistas, o que vivieron o viajaron a lugares de tuberculosis o micosis endémicas, o que presentan condiciones subyacentes que pueden predisponerlos a la infección.

Los pacientes deben monitorearse detenidamente a fin de determinar la presencia de signos y síntomas de infección durante y después del tratamiento con Xeljanz/Xeljanz XR. El tratamiento con Xeljanz/Xeljanz XR debe interrumpirse si un paciente desarrolla una infección grave, una infección oportunistas o septicemia. Un paciente que desarrolla una nueva infección durante el tratamiento con Xeljanz/Xeljanz XR debe someterse a una evaluación diagnóstica rápida y completa que sea adecuada para un paciente inmunodeprimido, se debe iniciar el tratamiento antimicrobiano apropiado y se debe monitorear al paciente de cerca.

Debido a que existe una mayor incidencia de infecciones en las poblaciones de ancianos y de diabéticos en general, se debe tener precaución al tratar a los ancianos y a pacientes con diabetes.

Tuberculosis

Los pacientes deben evaluarse y analizarse para determinar una infección latente o activa antes de la administración de Xeljanz/Xeljanz XR.

Los pacientes con tuberculosis latente deben tratarse con antimicobacterianos estándar antes de la administración de Xeljanz/Xeljanz XR.

También se debe considerar el tratamiento antituberculoso antes de la administración de Xeljanz/Xeljanz XR en pacientes con antecedentes de tuberculosis activa o latente en los que no se puede confirmar un plan de tratamiento adecuado y en los pacientes con un resultado negativo de tuberculosis latente, pero que presentan factores de riesgo de infección tuberculosa. Se recomienda consultar a un profesional de la salud con experiencia en el tratamiento contra la tuberculosis para ayudar en la decisión acerca de si resulta apropiado iniciar el tratamiento antituberculoso en un paciente en particular.

Los pacientes deben ser monitoreados detenidamente para determinar el desarrollo de signos y síntomas de tuberculosis, incluso en pacientes que tuvieron resultados negativos en las pruebas para la infección tuberculosa latente antes de iniciar el tratamiento.

La incidencia de tuberculosis en los programas de desarrollo clínico mundial con Xeljanz es del 0,1% al 0,2%

Reactivación Viral

Se informó reactivación viral con el tratamiento con DMARD y se observaron casos de reactivación del virus del herpes (p.ej., herpes zóster) en los estudios clínicos con Xeljanz. Se desconoce el efecto de Xeljanz/Xeljanz XR en la reactivación de la hepatitis viral crónica. Los pacientes con resultados positivos para la hepatitis B o C, durante las pruebas de detección, se excluyeron de los ensayos clínicos. La detección de la hepatitis viral se debe realizar según los lineamientos clínicos antes de comenzar el tratamiento con Tofacitinib.

El riesgo de herpes zóster parece ser mayor en pacientes japoneses tratados con Xeljanz.

Neoplasias y Trastorno Linfoproliferativo (Excluido el Cáncer Cutáneo No Melanomatoso [NMSC])

Existe la posibilidad de que Xeljanz/Xeljanz XR afecten las defensas del huésped contra las neoplasias. Se desconoce el efecto del tratamiento con Xeljanz/Xeljanz XR en el desarrollo y la evolución de las neoplasias, aunque se observaron neoplasias en los estudios clínicos con Xeljanz.

Se observaron linfomas en pacientes tratados con Xeljanz. Si bien los pacientes con artritis reumatoide, particularmente aquellos con enfermedad muy activa, y los pacientes con psoriasis pueden tener un riesgo más alto de desarrollo de linfoma que la población general (hasta varias veces), se desconoce el papel, si es que tiene alguno, de la inhibición de la cinasa Jano (JAK) asociada en el desarrollo del linfoma.

Artritis Reumatoide:

En los estudios clínicos controlados en pacientes con artritis reumatoide, se diagnosticaron 13 neoplasias (excluido el NMSC) en pacientes que recibían Xeljanz/Xeljanz XR más un DMARD, en comparación con 0 neoplasias (excluido el NMSC) en los pacientes del grupo con placebo/placebo más DMARD. Más de 3000 pacientes (2098 años-paciente de observación) fueron tratados con Xeljanz durante un máximo de 1 año, mientras que aproximadamente 680 pacientes (203 años-paciente de observación) fueron tratados con placebo durante un máximo de 6 meses. La tasa de incidencia ajustada a la exposición de las neoplasias fue de 0,62 eventos cada 100 años-paciente en los grupos con Xeljanz.

En la población de seguridad a largo plazo, en los estudios de artritis reumatoide, la tasa de neoplasias (excluido el NMSC) fue de 1,12 eventos cada 100 años-paciente, lo que es coherente con la tasa observada en el periodo controlado.

Cáncer Cutáneo No Melanomatoso

Se informaron casos de cáncer cutáneo no melanomatoso (NMSC) en pacientes tratados con XELJANZ. Se recomienda un examen periódico de la piel de los pacientes con mayor riesgo de sufrir cáncer cutáneo.

Perforaciones Gastrointestinales

Se informaron eventos de perforación gastrointestinal en ensayos clínicos, aunque se desconoce el papel de la inhibición de JAK en estos eventos. Los eventos se informaron principalmente como perforación diverticular, peritonitis, absceso abdominal y apendicitis. En los ensayos clínicos sobre la artritis reumatoide, la tasa de incidencia de la perforación gastrointestinal en todos los estudios (de fase 2, fase 3 y de ampliación a largo plazo) fue de 0,177 eventos cada 100 pacientes-años en el tratamiento con Xeljanz. Todos los pacientes con artritis reumatoide que desarrollaron perforaciones gastrointestinales tomaban medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y/o corticosteroides de manera concomitante. Se desconoce la contribución relativa de estos medicamentos concomitantes, en comparación con Xeljanz, en el desarrollo de perforaciones gastrointestinales. La tasa de incidencia en los ensayos clínicos sobre la psoriasis fue de 0,08 eventos/100 pacientes-años

Xeljanz/Xeljanz XR se deben utilizar con precaución en pacientes que pueden tener mayor riesgo de presentar perforación gastrointestinal (p.ej., pacientes con antecedentes de diverticulitis). Los pacientes que presentan síntomas abdominales de aparición reciente deben evaluarse rápidamente para la identificación anticipada de perforación gastrointestinal.

Parámetros de Laboratorio

Linfocitos:

Los recuentos de linfocitos de <500 células/mm³ se asociaron con una mayor incidencia de infecciones tratadas y graves. No se recomienda iniciar el tratamiento con Xeljanz/Xeljanz XR en los pacientes con un recuento bajo de linfocitos (es decir, <500 células/mm³). En los pacientes que presentan un recuento absoluto de linfocitos confirmado de <500 células/mm³, no se recomienda el tratamiento con Xeljanz/Xeljanz XR. Los linfocitos se deben monitorear en el periodo inicial y cada 3 meses a partir de entonces. Para obtener información sobre las modificaciones recomendadas según los recuentos de linfocitos.

Neutrófilos:

El tratamiento con Xeljanz se asoció con un aumento de la incidencia de neutropenia (<2000 células/mm³) en comparación con el placebo. No se recomienda iniciar el tratamiento con Xeljanz/Xeljanz XR en los pacientes con un recuento de neutrófilos bajo (es decir, ANC <1000 células/mm³). En el caso de los

pacientes que desarrollan un ANC persistente de 500-1000 células/mm³, reduzca la dosis de Xeljanz o interrumpa la dosificación con Xeljanz/Xeljanz XR hasta que el ANC sea >1000 células/mm³. En los pacientes que desarrollan un recuento absoluto de neutrófilos confirmado de <500 células/mm³, no se recomienda el tratamiento con Xeljanz/Xeljanz XR. Los neutrófilos deben monitorearse en el periodo inicial, después de 4 a 8 semanas de tratamiento y cada 3 meses a partir de entonces.

Hemoglobina:

No se recomienda iniciar el tratamiento con Xeljanz/Xeljanz XR en pacientes con valores bajos de hemoglobina (es decir, <9 g/dL). El tratamiento con Xeljanz/Xeljanz XR debe interrumpirse en pacientes que presenten niveles de hemoglobina <8 g/dL o cuyo nivel de hemoglobina disminuya en >2 g/dL con el tratamiento. La hemoglobina debe monitorearse en el periodo inicial, después de 4 a 8 semanas de tratamiento y cada 3 meses a partir de entonces.

Lípidos:

El tratamiento con Xeljanz se asoció con aumentos en los parámetros lipídicos, tales como el colesterol total, el colesterol de lipoproteína de baja densidad (LDL) y el colesterol de lipoproteína de alta densidad (HDL). Los efectos máximos se observaron generalmente en el plazo de 6 semanas. La evaluación de los parámetros lipídicos se debe realizar aproximadamente 4 a 8 semanas después de iniciar el tratamiento con Xeljanz/Xeljanz XR. Se debe controlar a los pacientes de acuerdo con los lineamientos clínicos (p.ej., Programa Nacional Educativo sobre el Colesterol [National Cholesterol Educational Program]) para el manejo de la hiperlipidemia. Los aumentos en el colesterol LDL y total asociados con Xeljanz pueden disminuir respecto de los niveles previos al tratamiento con la terapia con estatinas.

Vacunas:

No hay datos disponibles sobre la respuesta a las vacunas de microbios vivos atenuados ni sobre la transmisión secundaria de infección por medio de vacunas de microbios vivos atenuados en pacientes tratados con Xeljanz. Se recomienda no administrar de manera concurrente vacunas de microbios vivos atenuados con Xeljanz/Xeljanz XR. Se recomienda que todos los pacientes se pongan al día con el programa de vacunación según las pautas de vacunación vigentes antes de iniciar el tratamiento con Xeljanz/Xeljanz XR.

En un ensayo clínico controlado, se evaluó la respuesta humoral a la vacunación concurrente con vacunas polisacáridas antineumocócicas y antigripal, en pacientes con artritis reumatoide que inician el tratamiento con Tofacitinib 10 mg dos veces al día o con placebo. Un porcentaje similar de pacientes obtuvo una respuesta humoral satisfactoria a la vacuna contra la gripe (aumento de ≥ 4 veces

en ≥ 2 de 3 antígenos) en los grupos de tratamiento con Tofacitinib (57%) y placebo (62%). Se observó una reducción modesta en el porcentaje de pacientes que alcanzó una respuesta humoral satisfactoria a la vacuna polisacárida antineumocócica (aumento de ≥ 2 veces en ≥ 6 de 12 serotipos) en pacientes bajo monoterapia con Tofacitinib (62%) y monoterapia con metotrexato (62%), en comparación con el placebo (77%), con una mayor reducción en la tasa de respuesta de pacientes que recibieron Tofacitinib y metotrexato (32%). Se desconoce la importancia clínica de este efecto.

Otro estudio de vacunas evaluó la respuesta humoral a la vacunación concurrente con vacunas polisacárida antineumocócica y antigripal en pacientes que recibieron Tofacitinib 10 mg dos veces al día durante una mediana de aproximadamente 22 meses. Más del 60% de los pacientes tratados con Tofacitinib (con o sin metotrexato) presentaron respuestas satisfactorias a las vacunas polisacáridas antineumocócicas y contra la gripe. De forma coherente con el ensayo controlado, los pacientes que recibieron Tofacitinib y MTX presentaron una tasa de respuesta inferior a la vacuna polisacárida antineumocócica, en comparación con la monoterapia con Tofacitinib (66% frente a 89%).

Pacientes con Deterioro Renal:

En pacientes con deterioro renal leve o moderado, no se requieren ajustes de la dosis. La dosis de Xeljanz no debe superar los 5 mg dos veces al día y la dosis de Xeljanz XR no debe superar los 11 mg una vez al día en los pacientes con deterioro renal severo. En los ensayos clínicos, no se evaluó Xeljanz/Xeljanz XR en pacientes con valores iniciales de depuración de creatinina (estimados según la ecuación de Cockcroft-Gault) < 40 mL/min.

Pacientes con Deterioro Hepático:

En pacientes con deterioro hepático leve, no se requiere ajuste de la dosis. La dosis de Xeljanz no debe superar los 5 mg dos veces al día y la dosis de Xeljanz XR no debe superar los 11 mg una vez al día en los pacientes con deterioro hepático moderado. No se recomienda el tratamiento con Xeljanz/Xeljanz XR en pacientes con deterioro hepático severo. En los ensayos clínicos, no se evaluó Xeljanz/Xeljanz XR en pacientes con deterioro hepático severo ni en pacientes con serología positiva para VHB o VHC.

Combinación con Otros Tratamientos:

Artritis Reumatoide:

No se estudiaron Xeljanz/Xeljanz XR y debe evitarse su administración en pacientes con RA en combinación con DMARD biológicos tales como los antagonistas del TNF, los antagonistas del IL-1R, los antagonistas de IL-6R, los anticuerpos monoclonales anti-CD20 y los moduladores selectivos de la coestimulación e

inmunosupresores potentes tales como la azatioprina y ciclosporina, debido a la posibilidad de un aumento de la inmunosupresión y de mayor riesgo de infección.

General:

Específico de Xeljanz XR:

Como con cualquier otro material no deformable, debe tenerse precaución al administrar Xeljanz XR a pacientes con estrechamiento gastrointestinal preexistente severo (patológico o yatrógeno). Rara vez se informaron síntomas obstructivos en pacientes con estenosis conocidas asociadas con la ingesta de otros medicamentos con una formulación no deformable de liberación modificada.

Dosificación y Grupo Etario: No se ha estudiado Xeljanz/Xeljanz XR en combinación con DMARD biológicos como por ejemplo antagonistas del Factor de necrosis tumoral (FNT), antagonistas de IL-1R, antagonistas de IL-6R, anticuerpos monoclonales anti-CD20 y moduladores selectivos de la coestimulación selectiva e inmunosupresores potentes como azatioprina, ciclosporina y tacrolimus y debe evitarse su administración debido a la posibilidad de un aumento de la inmunosupresión y un mayor riesgo de infección.

El tratamiento con Xeljanz/Xeljanz XR debe interrumpirse si un paciente desarrolla una infección grave hasta que se controle dicha infección.

Método de Administración:

Xeljanz/Xeljanz XR se administran por vía oral, con o sin alimentos.

Trague las tabletas de Xeljanz XR enteras e intactas. No las rompa, divida ni mastique.

Posología para la Artritis Reumatoide:

Xeljanz/Xeljanz XR pueden utilizarse como monoterapia o en combinación con metotrexato (MTX) u otros DMARD no biológicos.

Xeljanz:

La dosis recomendada de Xeljanz es de 5 mg administrada dos veces al día. Algunos pacientes se benefician de un aumento a Xeljanz 10 mg administrados dos veces al día, en función de la respuesta clínica.

Xeljanz XR:

La dosis recomendada de Xeljanz XR es de 11 mg una vez al día.

Xeljanz XR 11 mg una vez al día demostró una equivalencia farmacocinética (ABC y $C_{máx}$) con Xeljanz 5 mg dos veces al día. Toda la información proporcionada en esta sección sobre la indicación para la artritis reumatoide es aplicable a Xeljanz

5 mg dos veces al día y Xeljanz XR 11 mg una vez al día, ya que contienen el mismo principio activo (Tofacitinib).

Cambio de Xeljanz Tabletas a Xeljanz XR Tabletas para la Posología para la Artritis Reumatoide

El día siguiente a la última dosis de Xeljanz 5 mg, se puede cambiar a los pacientes tratados con Xeljanz 5 mg dos veces al día a xeljanz XR 11 mg una vez al día.

Ajustes de Dosis Debido a Alteraciones en los Resultados de Laboratorio

Es posible que se deba ajustar la dosis o interrumpir la dosificación para tratar las alteraciones en los resultados de laboratorio relacionadas con la dosis, incluida la linfopenia, la neutropenia y la anemia, como se describe en las Tablas 1, 2 y 3 a continuación.

No se recomienda iniciar el tratamiento con Xeljanz/Xeljanz XR en pacientes con un recuento de linfocitos menor que 500 células/mm³.

Tabla 1: Ajustes de Dosis por Linfopenia

Recuento Bajo de Linfocitos (consulte Advertencias y Precauciones)	
Valor de Laboratorio (células/mm ³)	Recomendación
Recuento de linfocitos ≥ 500	Mantenga la dosis.
Recuento de linfocitos < 500 (Confirmado por análisis repetidos)	Suspenda el tratamiento con Xeljanz/Xeljanz XR.

No se recomienda iniciar el tratamiento con Xeljanz/Xeljanz XR en pacientes con un recuento absoluto de neutrófilos (ANC) < 1000 células/mm³.

Tabla 2: Ajustes de Dosis por Neutropenia

Recuento Absoluto de Neutrófilos (RAN) Bajo (consulte Advertencias y Precauciones)	
Valor de Laboratorio (células/mm ³)	Recomendación
ANC > 1000	Mantenga la dosis.
ANC 500-1000	En el caso de una reducción persistente en este rango, reduzca la dosis de Xeljanz o interrumpa la dosificación de Xeljanz/Xeljanz XR hasta que el RAN sea > 1000 . Cuando el RAN sea > 1000 , reanude el tratamiento con Xeljanz 5 mg dos veces al día; aumente a 10 mg dos

	<p>veces al día según la respuesta clínica.</p> <p>RAN sea >1000, reanude el tratamiento con Xeljanz XR 11 mg una vez al día.</p>
ANC <500 (Confirmado por análisis repetidos)	Suspenda el tratamiento con Xeljanz/Xeljanz XR.

Se recomienda no iniciar el tratamiento con Xeljanz/Xeljanz XR en pacientes con hemoglobina <9 g/dL.

Tabla 3: Ajustes de Dosis por Anemia

Valor Bajo de Hemoglobina (consulte Advertencias y Precauciones)	
Valor de Laboratorio (g/dL)	Recomendación
Disminución de ≤ 2 g/dL y $\geq 9,0$ g/dL	Mantenga la dosis.
Disminución de >2 g/dL o <8,0 g/dL (Confirmado por análisis repetidos)	Interrumpa la administración de Xeljanz/Xeljanz XR hasta que los valores de hemoglobina se hayan normalizado.

Poblaciones Especiales

Deterioro Renal:

En pacientes con deterioro renal leve o moderado, no se requieren ajustes de la dosis. La posología de Xeljanz no debe superar los 5 mg dos veces al día y la posología de Xeljanz XR no debe superar los 11 mg una vez al día en pacientes con deterioro renal severo.

Deterioro Hepático:

En pacientes con deterioro hepático leve, no se requiere ajuste de la dosis. No se debe administrar Xeljanz/Xeljanz XR en los pacientes con deterioro hepático severo. La posología de Xeljanz no debe superar los 5 mg dos veces al día y la posología de Xeljanz XR no debe superar los 11 mg una vez al día en pacientes con deterioro hepático moderado

Pacientes con Artritis Reumatoide que Reciben Inhibidores del Citocromo P450 (CYP3A4) y Citocromo 2C19 (CYP2C19):

La posología de Xeljanz no debe superar los 5 mg dos veces al día y la posología de Xeljanz XR no debe superar los 11 mg una vez al día en los pacientes que reciben inhibidores potentes del CYP3A4 (p.ej., ketoconazol). La posología del Xeljanz no

debe superar los 5 mg dos veces al día y la posología de Xeljanz XR no debe superar los 11 mg una vez al día en los pacientes que reciben uno o más medicamentos concomitantes que causan tanto la inhibición moderada del CYP3A4 como la inhibición potente del CYP2C19 (p.ej., fluconazol).

Pacientes con Artritis Reumatoide que Reciben Inductores del Citocromo P450 (CYP3A4):

La coadministración de Xeljanz/Xeljanz XR con inductores potentes del CYP (p.ej., rifampicina) puede causar la desaparición o la reducción de la respuesta clínica. No se recomienda la coadministración de inductores potentes del CYP3A4 con Xeljanz/Xeljanz XR.

Pacientes Ancianos (≥ 65 años):

No se requiere un ajuste de la posología en pacientes de 65 años en adelante.

Pacientes Pediátricos:

Aún no se estableció la seguridad ni la eficacia de Xeljanz/Xeljanz XR en niños, desde neonatos hasta <18 años.

Vía de Administración: Oral

Interacciones: Ya que el Tofacitinib se metaboliza mediante el CYP3A4, es posible la interacción con medicamentos que inhiben o inducen el CYP3A4. La exposición al Tofacitinib aumenta al coadministrarse con inhibidores potentes del citocromo P450 (CYP) 3A4 (p.ej., ketoconazol) o cuando la administración de uno o más medicamentos concomitantes causa tanto la inhibición moderada del CYP3A4 como la inhibición potente del CYP2C19 (p.ej., fluconazol)

La exposición al Tofacitinib disminuye al coadministrarse con inductores potentes del CYP (p.ej., rifampicina). Es poco probable que los inhibidores del CYP2C19 solos o la glucoproteína P alteren de manera importante la PK del Tofacitinib.

La administración concomitante con metotrexato (15-25 mg de MTX una vez a la semana) no tuvo ningún efecto en la PK del Tofacitinib. La coadministración de ketoconazol, un fuerte inhibidor del CYP3A4, con una sola dosis de Tofacitinib aumentó el ABC y la $C_{m\acute{a}x}$ en un 103% y un 16%, respectivamente. La coadministración de fluconazol, un inhibidor moderado del CYP3A4 y un inhibidor fuerte del CYP2C19, aumentó el ABC y la $C_{m\acute{a}x}$ del Tofacitinib en un 79% y un 27%, respectivamente. La coadministración de tacrolimus (Tac), un inhibidor leve del CYP3A4, aumentó el ABC del Tofacitinib en un 21% y disminuyó la $C_{m\acute{a}x}$ del Tofacitinib en un 9%. La coadministración de ciclosporina (CsA), un inhibidor moderado del CYP3A4, aumentó el ABC del Tofacitinib en un 73% y disminuyó la

$C_{m\acute{a}x}$ del Tofacitinib en un 17%. No se estudió la administración combinada de varias dosis de Tofacitinib con estos inmunosupresores potentes en pacientes con artritis reumatoide o psoriasis. La coadministración de rifampicina, un inductor fuerte del CYP3A4, disminuyó el ABC y la $C_{m\acute{a}x}$ del Tofacitinib en un 84% y un 74%, respectivamente.

Posibilidad de que Xeljanz/Xeljanz XR Influencien en la PK de Otros Medicamentos:

Los estudios *in vitro* indican que Tofacitinib no inhibe ni induce de manera importante la actividad de los CYP más importantes metabolizadores de medicamentos en el ser humano (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4) con concentraciones mayores que 160 y 268 veces la $C_{m\acute{a}x}$ libre y total en estado estacionario respectivo de una dosis de 5 mg dos veces al día en pacientes con artritis reumatoide y 109 y 178 veces la $C_{m\acute{a}x}$ libre y total en estado estacionario respectivo de una dosis de 10 mg dos veces al día en pacientes con psoriasis, respectivamente. Estos resultados *in vitro* fueron confirmados por un estudio de interacciones medicamentosas en humanos que demuestra que no se producen cambios en la PK del midazolam, un sustrato altamente sensible del CYP3A4, al coadministrarse con Tofacitinib.

Los estudios *in vitro* indican que Tofacitinib no inhibe de manera importante la actividad de las uridinas 5'-difosfato glucuronosiltransferasas (UGT) metabolizadoras de medicamentos en humanos más importantes (UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 y UGT2B7) con concentraciones mayores que 535 y 893 veces la $C_{m\acute{a}x}$ libre y total en estado de equilibrio de una dosis de 5 mg dos veces al día en pacientes con artritis reumatoide y 363 y 595 veces la $C_{m\acute{a}x}$ libre y total en estado de equilibrio de una dosis de 10 mg dos veces al día en pacientes con psoriasis.

Los datos *in vitro* indican que la posibilidad de que Tofacitinib inhiba a transportadores como la glicoproteína P, el polipéptido transportador de aniones orgánicos, o transportadores de cationes o aniones orgánicos con concentraciones terapéuticas también es baja.

La coadministración de Tofacitinib no tuvo ningún efecto en la PK de anticonceptivos orales, levonorgestrel y etinilestradiol, en voluntarias sanas.

La coadministración de Tofacitinib con metotrexato 15-25 mg una vez a la semana disminuyó el ABC y la $C_{m\acute{a}x}$ del metotrexato en un 10% y un 13%, respectivamente. El grado de disminución de la exposición al metotrexato no garantiza que haya modificaciones en la dosificación individualizada con metotrexato.

La coadministración de Tofacitinib no tuvo ningún efecto en la PK de metformina, lo que indica que Tofacitinib no interfiere con el transportador de cationes orgánicos (OCT2) en voluntarios sanos.

En los pacientes con artritis reumatoide, la depuración oral del Tofacitinib no varía con el tiempo, lo que indica que Tofacitinib no normaliza la actividad enzimática del CYP en los pacientes con AR. Por lo tanto, no se espera que la coadministración con Tofacitinib cause aumentos de importancia clínica en el metabolismo de los sustratos del CYP en pacientes con AR.

Población pediátrica:

Los estudios se realizaron exclusivamente en adultos.

Efectos Adversos:

Reacciones Adversas para Xeljanz® según SOC y las categorías de frecuencia CIOMS con proporciones de incidencia (Artritis Reumatoidea).

Clase de Sistema de Órganos	Muy frecuente $\geq 1/10$	Frecuente $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Poco frecuente $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$	Rara $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$
Infecciones e infestaciones	Nasofaringitis (10.4%)	Neumonía (1.3%), Influenza (3.3%), Herpes zóster (4.2%), Infección del tracto urinario (5.1%), Sinusitis (3.0%), Bronquitis (4.7%), Faringitis (2.0%)	Septicemia (0.1%), Tuberculosis (0.1%) Neumonía neumocócica (0.1%) Neumonía bacteriana (0.1%), Diverticulitis (0.3%) Pielonefritis (0.3%), Celulitis (0.4%), Artritis bacteriana (0.1%) Herpes simple (0.8%) Gastroenteritis viral (0,6 %) Infección viral (0.7%)	Tuberculosis del Sistema Nervioso Central (0.03%), Meningitis criptocócica (0.03%), Urosepticemia (0.09%), Tuberculosis diseminada (0.03%), Fascitis necrotizante (0.03%), Bacteriemia (0.03%), Bacteriemia estafilocócica (0.03%), Neumonía por <i>Pneumocystis</i>

Clase de Sistema de Órganos	Muy frecuente $\geq 1/10$	Frecuente $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Poco frecuente $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$	Rara $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$
				<i>jiroveci</i> (0.03%), Encefalitis (0.03%) Infección micobacteriana atípica (0.03%), Infección compleja por <i>Mycobacterium avium</i> (0.03%), Infección por citomegalovirus (0.03%).
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)			Cánceres de piel no melanocíticoste (0.6%) ^a	
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático		Leucopenia (1.2%), Anemia (2.3%)	Linfopenia (0.3%), Neutropenia (0.4%)	
Trastornos metabólicos y nutricionales		Dislipidemia (1.1%) Hiperlipidemia (2.2%).	Deshidratación (0.3%)	
Trastornos Psiquiátricos		Insomnio (1.6%)		
Trastornos del Sistema Nervioso		Dolor de Cabeza (4.8%)	Parestesia (0.6%)	
Trastornos Vasculares		Hipertensión (5.9%)		
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino		Disnea (1.0%), Tos (2.5%)	Congestión de los senos (0.6%)	
Trastornos Gastrointestinales		Dolor abdominal (1.3%), Vómito (1.9%), Diarrea (3.7%), Náuseas (2.7%), Gastritis (2.0%), Dispepsia (2.4%)		
Trastornos Hepatobiliares			Esteatosis hepática (0.6%)	
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo		Erupción (2.1%)	Eritema (0.6%) Prurito (0.7%),	

Clase de Sistema de Órganos	Muy frecuente $\geq 1/10$	Frecuente $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Poco frecuente $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$	Rara $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		Dolor musculoesquelético (1.2%), Artralgia (3.2%)	Inflamación de las articulaciones (0.6%). Tendinitis (0.6%),	
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración		Pirexia (1.6%), Edema periférico (2.5%), Fatiga (1.4%).		
Investigaciones		Aumento de enzimas hepáticas (1.1%), Aumento del colesterol sanguíneo (1.5%), Aumento de peso (1.5%), Aumento de creatina fosfoquinasa sanguínea (2.2%).	Aumento de transaminasas (0.5%), Alteración de las pruebas de la función hepática (0.7%), Aumento de gamma-glutamyltransferasa (0.9%), Aumento de creatinina sanguínea (0.7%) Aumento de las lipoproteínas de baja densidad (0.9%) ^c	
Lesión, intoxicación y complicaciones del procedimiento			Esguince de ligamento (0.9%) ^b Esguince muscular (0.4%)	
<p>^a CPNM identificado como ADR en 2013; CPNM no es un PT: la frecuencia se determina mediante la combinación de las frecuencias de los PT de cáncer de células basales y el cáncer de células escamosas de la piel</p> <p>^b El PT anterior de "Esguince de articulación" se sustituye por "esguince de ligamento" en MedDRA 17.0</p> <p>^c La frecuencia ha sido actualizada a Poco Frecuente (La determinación de la frecuencia original de la reacción adversa como "frecuente" estaba incorrecta)</p>				

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 5.2.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar la Información para prescribir y el Inserto basados en CDS versión 8.0 de 14 de Mayo de 2015, para el producto de la referencia.

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

3.1.5.4. ACETAMINOFÉN+ DESLORATADINA + FENILEFRINA CLORHIDRATO + CAFEÍNA ANHIDRA

Expediente : 20101373
 Radicado : 2015146178
 Fecha : 04/11/2015
 Interesado : Novamed S.A.
 Fabricante : C.I Farmacapsulas S.A.

Composición:

Cada sobre con 6,5 gramos de granulado, contiene acetaminofén 500 mg + desloratadina 2,5 mg + Fenilefrina clorhidrato 20 mg + cafeína anhidra 30 mg

Cada 100 g de granulado contiene acetaminofén 7.69 gramos, desloratadina 0.04 gramos, fenilefrina clorhidrato 0.31 gramos, cafeína anhidra 0.46 gramos.

Forma farmacéutica: Granulado

Indicaciones: Tratamiento sintomático del resfriado común

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al acetaminofén o a alguno de los componentes de la formulación. Adminístrese con precaución a pacientes con insuficiencia hepática o renal. No debe suministrarse este producto simultáneamente con IMAO, ni debe usarse en sintomatología del tracto respiratorio bajo en prematuros o recién nacidos. Cuando se administra por vía intravenosa, la fenilefrina está completamente contraindicada en pacientes con enfermedades cardiacas tales como enfermedad coronaria, cardiomiopatía y arritmias cardiacas, debido a sus efectos cardiovasculares (aumento de la demanda de oxígeno, potencial arritmógeno, vasoconstricción). También está absolutamente contraindicada durante el parto, ya que se puede ocasionar anoxia fetal y bradicardia al aumentar la contractilidad del útero y disminuir el flujo de sangre. La fenilefrina se clasifica dentro de la categoría C de riesgo en el embarazo. La fenilefrina está relativamente

contraindicada en pacientes con enfermedades cerebrovasculares tales como arterioesclerosis cerebral o síndrome orgánico cerebral debido a sus efectos adrenérgicos sobre el sistema nervioso central y la posibilidad de inducir una hemorragia. También está contraindicada en pacientes hipertensos y en los que tiene hipertiroidismo y son, por lo tanto, más sensibles a los efectos de las catecolaminas. Menores de 12 años.

Precauciones y Advertencias:

Precauciones con desloratadina: Administrar con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave. La desloratadina evidenció muy escasa o ninguna influencia sobre los reflejos y la capacidad para conducir vehículos y usar maquinarias. Como la desloratadina es el principio activo de la loratadina, los estudios preclínicos conducidos con estas drogas demostraron que no existen diferencias cualitativas ni cuantitativas en el perfil de toxicidad entre ambas. La ausencia de efectos carcinogénicos fue sólo demostrada en estudios conducidos con loratadina. Como no hay estudios en mujeres embarazadas, se aconseja administrar desloratadina sólo cuando los beneficios para la madre superen los potenciales riesgos para el feto. El fármaco se excreta en la leche materna, se recomienda no administrarlo o suspender la lactancia en caso de que se considere necesario para la madre.

Precauciones con fenilefrina: La utilización de fenilefrina durante el período final del embarazo o durante el parto puede ocasionar anoxia y bradicardia fetal por aumento de la contractilidad uterina y disminución del flujo sanguíneo uterino. No usar con inhibidores de la MAO-B porque potencian los efectos cardiovasculares de la fenilefrina.

Precauciones con acetaminofén: Si tiene un diagnóstico previo de enfermedad hepática o renal, consulte a su médico antes de tomar el producto. No tome este producto por más de 10 días para el dolor o por más de 3 días para la fiebre, a menos que sea indicado por el médico. Si los síntomas persisten o empeoran o si se presentan nuevos síntomas como edema o enrojecimiento, consulte a su médico. El uso regular diario y prolongado de acetaminofén puede potencializar el efecto anticoagulante de la warfarina y otras cumarinas, incrementando el riesgo de sangrado. Dosis ocasionales no tienen efectos significativos.

Precauciones con cafeína: Es necesario limitar el uso simultáneo de medicaciones, alimentos o bebidas que contengan cafeína o metilxantinas, porque puede ocurrir nerviosismo, irritabilidad, insomnio, ocasionalmente palpitaciones o taquicardia. No exceder las dosis recomendadas.

Reacciones adversas:

Reacciones adversas con desloratadina: La incidencia global de los acontecimientos adversos en niños de 2 a 11 años de edad fue similar en los grupos de medicación activa en jarabe vs. placebo. En bebés y niños de edades comprendidas entre 6 y 23 meses, los acontecimientos adversos más frecuentes comunicados por encima del grupo placebo fueron diarrea (3,7 %), fiebre (2,3 %) e insomnio (2,3 %). A la dosis recomendada, en ensayos clínicos que involucraban a adultos y adolescentes en una serie de indicaciones que incluían rinitis alérgica y urticaria idiopática crónica, se comunicaron reacciones adversas en un 3 % de pacientes más que en los tratados con placebo. Los acontecimientos adversos más frecuentes comunicados con una incidencia superior al grupo placebo fueron cansancio (1,2 %), sequedad de boca (0,8 %) y cefalea (0,6 %).

Reacciones adversas con Fenilefrina: Signos de sobredosis: taquicardia, palpitaciones, cefalea, hormigueo en manos y pies, vómitos. Pueden aparecer como efectos secundarios: mareos, nerviosismo, temblor, disnea, debilidad no habitual.

Reacciones adversas con Acetaminofén: Suspense el medicamento y consulte inmediatamente al médico si: 1. se presentan reacciones alérgicas como erupciones cutáneas o prurito (picazón), algunas veces con problemas de respiración o inflamación de labios, lengua, garganta o cara. 2. Se presenta salpullido o peladuras en la piel o úlceras en la boca. 3. Usted ha sufrido previamente de problemas en la respiración cuando ha ingerido ácido acetil salicílico u otros AINEs y se presenta una reacción similar con este producto. 4. Se presenta sangrado inesperado al cepillarse 5. Estas reacciones son raras.

Reacciones adversas con Cafeína: Vértigo, irritación gastrointestinal, insomnio, náuseas, vómito, nerviosismo, taquicardia, temblor.

Interacciones:

Interacciones de desloratadina:

No se han observado interacciones clínicamente relevantes en co-administración conjunta con eritromicina o ketoconazol. No potencia los efectos del alcohol sobre el comportamiento.

Interacciones de fenilefrina:

El uso simultáneo con anestésicos orgánicos por inhalación (cloroformo, ciclopropano, enflurano, halotano, isoflurano) puede aumentar el riesgo de arritmias ventriculares severas. Se reduce el efecto de drogas antihipertensivas y de diuréticos empleados como antihipertensivos. El uso junto con aminoglucósidos digitálicos o levodopa también aumenta el riesgo de arritmias cardíacas. La oxitocina, dihidroergotamina y ergometrina pueden ocasionar un aumento de la vasoconstricción. Los antidepresivos tricíclicos e inhibidores de la MAO pueden potenciar los efectos cardiovasculares de la fenilefrina. El

uso simultáneo de hormonas tiroideas puede aumentar los efectos de la hormona o de la fenilefrina. Puede reducir los efectos antianginosos de los nitratos.

Interacciones de acetaminofén:

El riesgo de toxicidad con paracetamol (acetaminofén) se puede incrementar al suministrar concomitantemente con otros fármacos potencialmente hepatotóxicos o que induzcan las enzimas microsomales hepáticas. La absorción del paracetamol se puede acelerar con la metoclopramida. La administración de probenecid puede alterar las concentraciones plasmáticas del paracetamol. La colestiramina disminuye la absorción del paracetamol. Se ha descrito hepatotoxicidad en pacientes que reciben isoniazida. Se puede incrementar el riesgo de sangrado en pacientes que reciben anticoagulantes. Se han descrito casos de hepatotoxicidad o neutropenia en pacientes que recibían zidovudina, aunque estos hallazgos no han sido consistentes. El paracetamol aumenta la eliminación urinaria de la lamotrigina.

Interacciones de cafeína:

La adenosina es antagonizada por la cafeína, de modo que en la coadministración se pueden requerir mayores cantidades de adenosina para asegurar su efectividad.

El uso concurrente con barbituratos o primidona puede aumentar el metabolismo de la cafeína por mecanismo de inducción microsomal hepática. Adicionalmente el uso de cafeína puede disminuir las acciones hipnóticas o antiepilépticas de los barbituratos.

El uso concurrente de agentes bloqueadores betaadrenérgicos produce inhibición mutua de las acciones farmacológicas de cada uno de los principios activos.

El uso concurrente de suplementos de calcio es inhibido cuando la cafeína se administra en dosis excesivas.

Dosificación y Grupo Etario:

Posología: Niños mayores de 12 años y adultos: 1 sobre cada 12 horas.

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 la evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica para el producto de la referencia.

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

Composición:

Cada sobre con 6,5 gramos de granulado, contiene acetaminofén 500 mg + desloratadina 2,5 mg + Fenilefrina clorhidrato 20 mg + cafeína anhidra 30 mg

Cada 100 g de granulado contiene acetaminofén 7.69 gramos, desloratadina 0.04 gramos, fenilefrina clorhidrato 0.31 gramos, cafeína anhidra 0.46 gramos.

Forma farmacéutica: Granulado

Indicaciones: Tratamiento sintomático del resfriado común

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al acetaminofén o a alguno de los componentes de la formulación. Adminístrese con precaución a pacientes con insuficiencia hepática o renal. No debe suministrarse este producto simultáneamente con IMAO, ni debe usarse en sintomatología del tracto respiratorio bajo en prematuros o recién nacidos. Cuando se administra por vía intravenosa, la fenilefrina está completamente contraindicada en pacientes con enfermedades cardiacas tales como enfermedad coronaria, cardiomiopatía y arritmias cardiacas, debido a sus efectos cardiovasculares (aumento de la demanda de oxígeno, potencial arritmógeno, vasoconstricción). También está absolutamente contraindicada durante el parto, ya que se puede ocasionar anoxia fetal y bradicardia al aumentar la contractilidad del útero y disminuir el flujo de sangre. La fenilefrina se clasifica dentro de la categoría C de riesgo en el embarazo. La fenilefrina está relativamente contraindicada en pacientes con enfermedades cerebrovasculares tales como arterioesclerosis cerebral o síndrome orgánico cerebral debido a sus efectos adrenérgicos sobre el sistema nervioso central y la posibilidad de inducir una hemorragia. También está contraindicada en pacientes hipertensos y en los que tiene hipertiroidismo y son, por lo tanto, más sensibles a los efectos de las catecolaminas. Menores de 12 años.

Precauciones y Advertencias:

Precauciones con desloratadina: Administrar con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave. La desloratadina evidenció muy escasa o ninguna influencia sobre los reflejos y la capacidad para conducir vehículos y usar maquinarias. Como la desloratadina es el principio activo de la loratadina, los estudios preclínicos conducidos con estas drogas demostraron que no existen diferencias cualitativas ni cuantitativas en el perfil de toxicidad entre ambas. La ausencia de efectos carcinogénicos fue sólo demostrada en estudios conducidos con loratadina. Como no hay estudios en mujeres embarazadas, se aconseja administrar desloratadina sólo cuando los beneficios para la madre superen los potenciales riesgos para el feto. El fármaco se excreta en la leche materna, se

recomienda no administrarlo o suspender la lactancia en caso de que se considere necesario para la madre.

Precauciones con fenilefrina: La utilización de fenilefrina durante el período final del embarazo o durante el parto puede ocasionar anoxia y bradicardia fetal por aumento de la contractilidad uterina y disminución del flujo sanguíneo uterino. No usar con inhibidores de la MAO-B porque potencian los efectos cardiovasculares de la fenilefrina.

Precauciones con acetaminofén: Si tiene un diagnóstico previo de enfermedad hepática o renal, consulte a su médico antes de tomar el producto. No tome este producto por más de 10 días para el dolor o por más de 3 días para la fiebre, a menos que sea indicado por el médico. Si los síntomas persisten o empeoran o si se presentan nuevos síntomas como edema o enrojecimiento, consulte a su médico. El uso regular diario y prolongado de acetaminofén puede potencializar el efecto anticoagulante de la warfarina y otras cumarinas, incrementando el riesgo de sangrado. Dosis ocasionales no tienen efectos significativos.

Precauciones con cafeína: Es necesario limitar el uso simultáneo de medicaciones, alimentos o bebidas que contengan cafeína o metilxantinas, porque puede ocurrir nerviosismo, irritabilidad, insomnio, ocasionalmente palpitaciones o taquicardia. No exceder las dosis recomendadas.

Reacciones adversas:

Reacciones adversas con desloratadina: La incidencia global de los acontecimientos adversos en niños de 2 a 11 años de edad fue similar en los grupos de medicación activa en jarabe vs. placebo. En bebés y niños de edades comprendidas entre 6 y 23 meses, los acontecimientos adversos más frecuentes comunicados por encima del grupo placebo fueron diarrea (3,7 %), fiebre (2,3 %) e insomnio (2,3 %). A la dosis recomendada, en ensayos clínicos que involucraban a adultos y adolescentes en una serie de indicaciones que incluían rinitis alérgica y urticaria idiopática crónica, se comunicaron reacciones adversas en un 3 % de pacientes más que en los tratados con placebo. Los acontecimientos adversos más frecuentes comunicados con una incidencia superior al grupo placebo fueron cansancio (1,2 %), sequedad de boca (0,8 %) y cefalea (0,6 %).

Reacciones adversas con Fenilefrina: Signos de sobredosis: taquicardia, palpitaciones, cefalea, hormigueo en manos y pies, vómitos. Pueden aparecer como efectos secundarios: mareos, nerviosismo, temblor, disnea, debilidad no habitual.

Reacciones adversas con Acetaminofén: Suspenda el medicamento y consulte inmediatamente al médico si: 1, se presentan reacciones alérgicas como erupciones cutáneas o prurito (picazón), algunas veces con problemas de respiración o inflamación de labios, lengua, garganta o cara. 2. Se presenta salpullido o peladuras en la piel o úlceras en la boca. 3. Usted ha sufrido previamente de problemas en la respiración cuando ha ingerido ácido acetil salicílico u otros AINEs y se presenta una reacción similar con este producto. 4. Se presenta sangrado inesperado al cepillarse 5. Estas reacciones son raras.

Reacciones adversas con Cafeína: Vértigo, irritación gastrointestinal, insomnio, náuseas, vómito, nerviosismo, taquicardia, temblor.

Interacciones:

Interacciones de desloratadina:

No se han observado interacciones clínicamente relevantes en co-administración conjunta con eritromicina o ketoconazol. No potencia los efectos del alcohol sobre el comportamiento.

Interacciones de fenilefrina:

El uso simultáneo con anestésicos orgánicos por inhalación (cloroformo, ciclopropano, enflurano, halotano, isoflurano) puede aumentar el riesgo de arritmias ventriculares severas. Se reduce el efecto de drogas antihipertensivas y de diuréticos empleados como antihipertensivos. El uso junto con aminoglucósidos digitálicos o levodopa también aumenta el riesgo de arritmias cardíacas. La oxitocina, dihidroergotamina y ergometrina pueden ocasionar un aumento de la vasoconstricción. Los antidepresivos tricíclicos e inhibidores de la MAO pueden potenciar los efectos cardiovasculares de la fenilefrina. El uso simultáneo de hormonas tiroideas puede aumentar los efectos de la hormona o de la fenilefrina. Puede reducir los efectos antianginosos de los nitratos.

Interacciones de acetaminofén:

El riesgo de toxicidad con paracetamol (acetaminofén) se puede incrementar al suministrar concomitantemente con otros fármacos potencialmente hepatotóxicos o que induzcan las enzimas microsomales hepáticas. La absorción del paracetamol se puede acelerar con la metoclopramida. La administración de probenecid puede alterar las concentraciones plasmáticas del paracetamol. La colestiramina disminuye la absorción del paracetamol. Se ha descrito hepatotoxicidad en pacientes que reciben isoniazida. Se puede incrementar el riesgo de sangrado en pacientes que reciben anticoagulantes. Se han descrito casos de hepatotoxicidad o neutropenia en pacientes que recibían zidovudina, aunque estos hallazgos no han sido consistentes. El paracetamol aumenta la eliminación urinaria de la lamotrigina.

Interacciones de cafeína:

La adenosina es antagonizada por la cafeína, de modo que en la coadministración se pueden requerir mayores cantidades de adenosina para asegurar su efectividad. El uso concurrente con barbituratos o primidona puede aumentar el metabolismo de la cafeína por mecanismo de inducción microsomal hepática. Adicionalmente el uso de cafeína puede disminuir las acciones hipnóticas o antiepilépticas de los barbituratos.

El uso concurrente de agentes bloqueadores betaadrenérgicos produce inhibición mutua de las acciones farmacológicas de cada uno de los principios activos.

El uso concurrente de suplementos de calcio es inhibido cuando la cafeína se administra en dosis excesivas.

Dosificación y Grupo Etario:

Posología: Niños mayores de 12 años y adultos: 1 sobre cada 12 horas.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta Libre

Norma Farmacológica: 16.6.0.0.N10

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

3.1.5.5. MISODEL, SISTEMA DE LIBERACIÓN VAGINAL DE 200 µg

Expediente : 20101508
 Radicado : 2015147637
 Fecha : 06/11/2015
 Interesado : Laboratorios Biopas S.A.
 Fabricante : Ferring Controlled Therapeutics

Composición: Cada Sistema de liberación modificada contiene Misoprostol 200 microgramos

Forma farmacéutica: Sistema de liberación vaginal

Indicaciones: Misodel está indicado para la inducción del parto en mujeres con cuello uterino desfavorable, a partir de la semana 36 de gestación, a quienes se indica clínicamente la inducción.

Contraindicaciones: Misodel está contraindicado cuando:

- Existe hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.
- El parto ha comenzado
- Existe sospecha o evidencia de sufrimiento del feto antes de la inducción (p. ej., prueba sin estrés o con estrés fallida, tinción de líquido amniótico con meconio, o diagnóstico o antecedentes de estado fetal desalentador)
- Se están administrando fármacos oxitócicos u otros fármacos que inducen el parto.
- Existe sospecha o evidencia de cicatriz uterina resultante de una cirugía uterina o cervical previa (p. ej., parto por cesárea)
- Existe anomalía uterina (p. ej., útero bicorneo)
- Existe placenta previa o sangrado vaginal de causa desconocida tras 24 semanas de gestación con el presente embarazo
- Existe presentación fetal anómala
- Existen signos y síntomas de corioamnionitis, a menos que se haya instaurado un tratamiento previo adecuado
- Se está antes de la semana 36 de gestación

Precauciones y Advertencias:

Misodel puede provocar una estimulación uterina excesiva si se deja inserto tras el comienzo de la fase activa del parto.

Si las contracciones uterinas son prolongadas o excesivas, o existe una preocupación clínica por la madre o el bebé, extraer el sistema de liberación vaginal. Si las contracciones uterinas excesivas continúan tras la extracción del fármaco, deberá considerarse el tratamiento con tocolíticos.

En mujeres con pre-eclampsia, debe descartarse evidencia o sospecha de sufrimiento fetal. No se han estudiado mujeres embarazadas con pre-eclampsia grave caracterizada por el síndrome de anemia hemolítica, enzimas hepáticas elevadas, recuento bajo de plaquetas (Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, Low Platelets, HELLP por sus siglas en inglés), dolencia de otro órgano diana o hallazgos del sistema nervioso central (SNC) diferentes de dolor de cabeza leve en el ensayo fundamental de fase III (Miso-Obs-303; el estudio EXPEDITE).

No se ha estudiado Misodel en mujeres con rotura de membranas durante más de 48 horas previas a la inserción de Misodel.

Para mujeres con Streptococcus Grupo B positivo que requieren profilaxis antibiótica, debe tenerse en cuenta el tiempo de tratamiento con los antibióticos con el fin de lograr una protección adecuada. En el estudio fundamental de fase III (Miso-Obs-303; el estudio EXPEDITE), el tiempo más corto registrado para cualquier parto fue de 2.95 horas.

Extraer Misodel antes de que se inicie la administración de oxitocina. Esperar, al menos, 30 minutos tras la extracción de Misodel antes de administrar la oxitocina.

Misodel solo se ha estudiado en embarazos únicos con presentación cefálica.

No se han realizado estudios en gestaciones múltiples. No se ha estudiado Misodel en mujeres con más de 3 partos vaginales previos tras 24 semanas de gestación.

Misodel solo debe usarse cuando la inducción al parto esté clínicamente indicada.

Misodel debe usarse con precaución en pacientes con puntuación de Bishop modificada (modified Bishop score, mBS) >4.

No se recomienda una segunda dosis de Misodel, ya que no se han estudiado sus efectos.

Se ha descrito un mayor riesgo de coagulación intravascular diseminada posparto en las pacientes a las

Fertilidad, embarazo y lactancia:

Fertilidad:

A partir de los estudios de fertilidad y desarrollo embrionario temprano en ratas, existe evidencia de un posible efecto adverso del misoprostol en la implantación. Sin embargo, no es relevante para el uso clínico indicado de Misodel.

Embarazo:

Se ha estudiado Misodel en mujeres embarazadas con o más de 36 semanas de gestación.

Misodel debe utilizarse antes de las 36 semanas de gestación.

Lactancia:

No se han llevado a cabo estudios para investigar la cantidad de ácido de misoprostol en el calostro o la leche materna tras el uso de Misodel.

Se ha detectado ácido de misoprostol en la leche humana tras la administración oral de misoprostol en forma de comprimido.

Tras la extracción de Misodel, la mediana de la vida media del ácido de misoprostol en el plasma es de 40 minutos aproximadamente. Después de cinco vidas medias, es decir 3 horas aproximadamente, los niveles de ácido de misoprostol en el plasma materno son mínimos. El ácido de misoprostol puede excretarse a través del calostro y la leche materna, pero se prevé que el nivel y la duración sean muy limitados y no deben dificultar la lactancia. Con Misodel, no se han observado efectos en los recién nacidos que se alimentan con leche materna en el programa de desarrollo clínico.

Reacciones adversas:

Experiencia en estudios clínicos:

Resumen del perfil de seguridad:

El perfil de reacciones adversas en la Tabla 1 se basa en cinco estudios clínicos llevados a cabo con Misodel en 874 mujeres embarazadas con gestación a término. Las reacciones adversas más comunes son contracciones uterinas anormales, trastorno de frecuencia cardíaca fetal y parto anormal que afecta al feto.

La tabla incluye reacciones adversas de los estudios Miso-Obs-002, Miso-Obs-003, Miso-Obs-204, Miso-Obs-205 y Miso-Obs-303 (el estudio EXPEDITE).

*Reacciones adversas neonatales.

†Se informó trastorno de frecuencia cardíaca fetal como anomalías de frecuencia cardíaca fetal, bradicardia fetal, taquicardia fetal, ausencia inexplicable de variabilidad normal, disminución de la frecuencia cardíaca fetal, desaceleración de la frecuencia cardíaca fetal, desaceleraciones tardías o tempranas, desaceleraciones variables y desaceleraciones prolongadas.

††Se informó trabajo de parto anormal que afecta al feto como taquisístole uterina o hipertonía uterina con trastorno de la frecuencia cardíaca fetal.

†††Se informaron las contracciones uterinas anormales como taquisístole uterina.

En el estudio fundamental de Misodel (Miso-Obs-303: el estudio EXPEDITE), se realizó el seguimiento de los neonatos durante el primer mes después del parto durante una admisión en el hospital o en visitas a salas de emergencias. No se informaron reacciones adversas tras el alta hospitalaria.

Tabla 1 Reacciones adversas observadas en estudios clínicos

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes (>1/10)	Frecuentes (>1/100 a <1/10)	Poco frecuentes (>1/1 000 a <1/100)
--------------------------------------	------------------------	-----------------------------	-------------------------------------

Trastornos del sistema nervioso			Encefalopatía hipóxica-isquémica*
Trastornos cardíacos		Trastorno de frecuencia cardíaca fetal†	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Insuficiencia respiratoria neonatal* Síndrome de dificultad respiratoria neonatal* Taquipnea
Trastornos gastrointestinales			Náusea Vómito
Trastornos de la piel y del tejido			Erupción
Afecciones del embarazo, puerperio y perinatales		Parto anormal que afecta al feto ^{††} Meconio en el líquido amniótico Contracciones uterinas anormales ^{†††}	Hemorragia preparto Acidosis fetal* Hemorragia posparto Separación prematura de la placenta
Trastornos del aparato reproductor y las			Prurito genital
Investigaciones			Puntuación de Apgar baja* Aumento de la bilirrubina
Lesión, envenenamiento y complicaciones			Ruptura uterina

Notificación de sospechas de reacciones adversas¹:

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas tras la autorización del producto medicinal. Permite el monitoreo continuo del equilibrio de riesgo-beneficio del producto medicinal. Se les pide a los profesionales de la atención de salud que informen cualquier sospecha de reacción adversa a través del < sistema de notificación nacional > < [se completará a nivel nacional] >.

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacción con Misodel.

Está contraindicado el uso concomitante de fármacos oitócicos u otros agentes de inducción del parto debido al posible aumento de los efectos uterotónicos

En los ensayos clínicos, se administraron otros productos que contenían prostaglandinas a las mujeres que lo necesitaron tras la extracción de Misodel sin efecto de enfermedad aparente. Tras la extracción de Misodel, se dejó transcurrir una hora antes de la administración de estos productos.

Dosificación y Grupo Etario:

Misodel 200 microgramos es una formulación de liberación controlada que libera misoprostol a una tasa de, aproximadamente, 7 microgramos/hora durante un período de 24 horas.

La dosis máxima recomendada es de un sistema de liberación vaginal Misodel (200 microgramos).

Extracción de Misodel

- al inicio de la fase activa del parto (dilatación cervical progresiva a 4 cm con cualquier frecuencia de contracciones o contracciones uterinas rítmicas, firmes y de calidad adecuada, lo que provoca un cambio cervical progresivo que ocurre a una frecuencia de 3 o más cada 10 minutos y dura más de 45 segundos);
- si las contracciones uterinas son prolongadas o excesivas;
- si existe evidencia de sufrimiento fetal;
- si han transcurrido 24 horas desde la inserción.

Si Misodel se cae, no lo reemplace.

En caso de administración posterior de oxitocina, se recomienda esperar un período de, al menos, 30 minutos después de la extracción del sistema de liberación vaginal.

Población pediátrica:

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de Misodel en mujeres embarazadas menores de 18 años. No existen datos disponibles. Sin embargo, en función de la bibliografía de misoprostol, no existe ningún motivo para prever diferencias importantes en la seguridad y eficacia en mujeres menores de 18 años.

Administración:

Misodel solo debe administrarse por personal obstétrico capacitado en el entorno de un hospital donde existen medios de monitoreo uterino y fetal continuos. Se debe evaluar la condición del cuello uterino con cuidado antes de usar Misodel. Luego de la inserción, debe monitorearse atentamente el estado del feto y la actividad uterina.

Misodel se suministra en un sobre individual de aluminio, y debe almacenarse en un congelador. No se requiere descongelar antes de su uso.

En uno de los lados del sobre de aluminio, hay una “marca de apertura”. Abrir el envase de aluminio a lo largo de la marca en la parte superior del sobre. No usar tijeras ni otros objetos punzantes, ya que pueden cortar el sistema de recuperación.

Colocar Misodel en la parte alta del fondo del saco vaginal posterior (Figura a). A fin de asegurar que Misodel permanezca *in situ*, se debe girar 90° de modo que se encuentre en forma transversal en el fondo del saco posterior de la vagina (Figura b). Se pueden utilizar lubricantes solubles en agua para ayudar a la inserción cuando sea necesario.

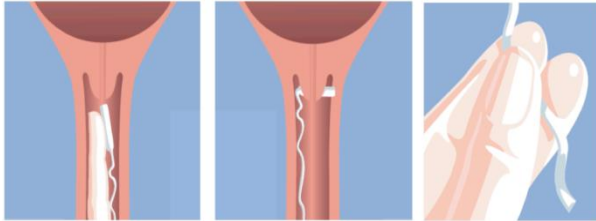


Figura a. Figura b. Figura c.

Después de haber insertado el sistema de liberación vaginal, la cinta de recuperación puede cortarse con tijeras, siempre asegurándose de que haya suficiente cinta fuera de la vagina para extraerlo.

La paciente debe permanecer en cama durante 30 minutos después de la inserción, pero luego puede caminar. Tener cuidado para no retirar accidentalmente Misodel al acudir al sanitario y durante los exámenes vaginales.

Extracción:

Misodel se extrae tirando suavemente de la cinta del sistema de recuperación (Figura c).

El sistema de liberación vaginal Nunca debe extraerse del sistema de recuperación.

Misodel es una formulación de liberación controlada que se engrosa en presencia de humedad, lo que provoca la liberación del fármaco. Durante la inserción, Misodel aumentará de 2 a 3 veces su tamaño original y será flexible. Tras la extracción, asegurarse de que todo el producto (inserto y sistema de recuperación) se haya extraído de la vagina.

Vía de Administración: Vaginal

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica
- Inserto allegado mediante radicado 2015147637
- Resumen de características del producto allegado mediante radicado 2015147637

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 Sistema de liberación modificada contiene Misoprostol 200 microgramos

Forma farmacéutica: Sistema de liberación vaginal

Indicaciones: Misodel está indicado para la inducción del parto en mujeres con cuello uterino desfavorable, a partir de la semana 36 de gestación, a quienes se indica clínicamente la inducción.

Contraindicaciones: Misodel está contraindicado cuando:

- Existe hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.
- El parto ha comenzado
- Existe sospecha o evidencia de sufrimiento del feto antes de la inducción (p. ej., prueba sin estrés o con estrés fallida, tinción de líquido amniótico con meconio, o diagnóstico o antecedentes de estado fetal desalentador)
- Se están administrando fármacos oxitócicos u otros fármacos que inducen el parto.
- Existe sospecha o evidencia de cicatriz uterina resultante de una cirugía uterina o cervical previa (p. ej., parto por cesárea)
- Existe anomalía uterina (p. ej., útero bicorneo)
- Existe placenta previa o sangrado vaginal de causa desconocida tras 24 semanas de gestación con el presente embarazo
- Existe presentación fetal anómala
- Existen signos y síntomas de corioamnionitis, a menos que se haya instaurado un tratamiento previo adecuado
- Se está antes de la semana 36 de gestación

Precauciones y Advertencias:

Misodel puede provocar una estimulación uterina excesiva si se deja inserto tras el comienzo de la fase activa del parto.

Si las contracciones uterinas son prolongadas o excesivas, o existe una preocupación clínica por la madre o el bebé, extraer el sistema de liberación vaginal. Si las contracciones uterinas excesivas continúan tras la extracción del fármaco, deberá considerarse el tratamiento con tocolíticos.

En mujeres con pre-eclampsia, debe descartarse evidencia o sospecha de sufrimiento fetal. No se han estudiado mujeres embarazadas con pre-eclampsia grave caracterizada por el síndrome de anemia hemolítica, enzimas hepáticas elevadas, recuento bajo de plaquetas (Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, Low Platelets, HELLP por sus siglas en inglés), dolencia de otro órgano diana o hallazgos del sistema nervioso central (SNC) diferentes de dolor de cabeza leve en el ensayo fundamental de fase III (Miso-Obs-303; el estudio EXPEDITE).

No se ha estudiado Misodel en mujeres con rotura de membranas durante más de 48 horas previas a la inserción de Misodel.

Para mujeres con Streptococcus Grupo B positivo que requieren profilaxis antibiótica, debe tenerse en cuenta el tiempo de tratamiento con los antibióticos con el fin de lograr una protección adecuada. En el estudio fundamental de fase III (Miso-Obs-303; el estudio EXPEDITE), el tiempo más corto registrado para cualquier parto fue de 2.95 horas.

Extraer Misodel antes de que se inicie la administración de oxitocina. Esperar, al menos, 30 minutos tras la extracción de Misodel antes de administrar la oxitocina.

Misodel solo se ha estudiado en embarazos únicos con presentación cefálica.

No se han realizado estudios en gestaciones múltiples. No se ha estudiado Misodel en mujeres con más de 3 partos vaginales previos tras 24 semanas de gestación.

Misodel solo debe usarse cuando la inducción al parto esté clínicamente indicada.

Misodel debe usarse con precaución en pacientes con puntuación de Bishop modificada (modified Bishop score, mBS) >4.

No se recomienda una segunda dosis de Misodel, ya que no se han estudiado sus efectos.

Se ha descrito un mayor riesgo de coagulación intravascular diseminada posparto en las pacientes a las

Fertilidad, embarazo y lactancia:

Fertilidad:

A partir de los estudios de fertilidad y desarrollo embrionario temprano en ratas, existe evidencia de un posible efecto adverso del misoprostol en la implantación. Sin embargo, no es relevante para el uso clínico indicado de Misodel.

Embarazo:

Se ha estudiado Misodel en mujeres embarazadas con o más de 36 semanas de gestación.

Misodel debe utilizarse antes de las 36 semanas de gestación.

Lactancia:

No se han llevado a cabo estudios para investigar la cantidad de ácido de misoprostol en el calostro o la leche materna tras el uso de Misodel.

Se ha detectado ácido de misoprostol en la leche humana tras la administración oral de misoprostol en forma de comprimido.

Tras la extracción de Misodel, la mediana de la vida media del ácido de misoprostol en el plasma es de 40 minutos aproximadamente. Después de cinco vidas medias, es decir 3 horas aproximadamente, los niveles de ácido de misoprostol en el plasma materno son mínimos. El ácido de misoprostol puede excretarse a través del calostro y la leche materna, pero se prevé que el nivel y la duración sean muy limitados y no deben dificultar la lactancia. Con Misodel, no se han observado efectos en los recién nacidos que se alimentan con leche materna en el programa de desarrollo clínico.

Reacciones adversas:

Experiencia en estudios clínicos:

Resumen del perfil de seguridad:

El perfil de reacciones adversas en la Tabla 1 se basa en cinco estudios clínicos llevados a cabo con Misodel en 874 mujeres embarazadas con gestación a término. Las reacciones adversas más comunes son contracciones uterinas anormales, trastorno de frecuencia cardíaca fetal y parto anormal que afecta al feto.

La tabla incluye reacciones adversas de los estudios Miso-Obs-002, Miso-Obs-003, Miso-Obs-204, Miso-Obs-205 y Miso-Obs-303 (el estudio EXPEDITE).

*Reacciones adversas neonatales.

†Se informó trastorno de frecuencia cardíaca fetal como anomalías de frecuencia cardíaca fetal, bradicardia fetal, taquicardia fetal, ausencia inexplicable de variabilidad normal, disminución de la frecuencia cardíaca fetal, desaceleración de

la frecuencia cardíaca fetal, desaceleraciones tardías o tempranas, desaceleraciones variables y desaceleraciones prolongadas.

††Se informó trabajo de parto anormal que afecta al feto como taquisístole uterina o hipertonía uterina con trastorno de la frecuencia cardíaca fetal.

†††Se informaron las contracciones uterinas anormales como taquisístole uterina.

En el estudio fundamental de Misodel (Miso-Obs-303: el estudio EXPEDITE), se realizó el seguimiento de los neonatos durante el primer mes después del parto durante una admisión en el hospital o en visitas a salas de emergencias. No se informaron reacciones adversas tras el alta hospitalaria.

Tabla 1 Reacciones adversas observadas en estudios clínicos

Clasificación por y órganos sistemas	Muy frecuentes (>1/10)	Frecuentes (>1/100 a <1/10)	Poco frecuentes (>1/1 000 a <1/100)
Trastornos del sistema nervioso			Encefalopatía hipóxica-isquémica*
Trastornos cardíacos		Trastorno de frecuencia cardíaca	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Insuficiencia respiratoria neonatal* Síndrome de dificultad respiratoria neonatal* Taquipnea
Trastornos gastrointestinales			Náusea Vómito
Trastornos de la piel y del tejido			Erupción
Afecciones del embarazo, puerperio y perinatales		Parto anormal que afecta al feto†† Meconio en el líquido amniótico Contracciones uterinas anormales†††	Hemorragia preparto Acidosis fetal* Hemorragia posparto Separación prematura de la placenta*
Trastornos del aparato reproductor y las investigaciones			Prurito genital Puntuación de Apgar baja*
Lesión, envenenamiento y complicaciones del medicamento			Ruptura uterina

Notificación de sospechas de reacciones adversas¹:

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas tras la autorización del producto medicinal. Permite el monitoreo continuo del equilibrio de riesgo-beneficio del producto medicinal. Se les pide a los profesionales de la atención de salud que informen cualquier sospecha de reacción adversa a través del < sistema de notificación nacional > < [se completará a nivel nacional] >.

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacción con Misodel.

Está contraindicado el uso concomitante de fármacos oxitócicos u otros agentes de inducción del parto debido al posible aumento de los efectos uterotónicos

En los ensayos clínicos, se administraron otros productos que contenían prostaglandinas a las mujeres que lo necesitaron tras la extracción de Misodel sin efecto de enfermedad aparente. Tras la extracción de Misodel, se dejó transcurrir una hora antes de la administración de estos productos.

Dosificación y Grupo Etario:

Misodel 200 microgramos es una formulación de liberación controlada que libera misoprostol a una tasa de, aproximadamente, 7 microgramos/hora durante un período de 24 horas.

La dosis máxima recomendada es de un sistema de liberación vaginal Misodel (200 microgramos).

Extracción de Misodel

- al inicio de la fase activa del parto (dilatación cervical progresiva a 4 cm con cualquier frecuencia de contracciones o contracciones uterinas rítmicas, firmes y de calidad adecuada, lo que provoca un cambio cervical progresivo que ocurre a una frecuencia de 3 o más cada 10 minutos y dura más de 45 segundos);
- si las contracciones uterinas son prolongadas o excesivas;
- si existe evidencia de sufrimiento fetal;
- si han transcurrido 24 horas desde la inserción.

Si Misodel se cae, no lo reemplace.

En caso de administración posterior de oxitocina, se recomienda esperar un período de, al menos, 30 minutos después de la extracción del sistema de liberación vaginal.

Población pediátrica:

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de Misodel en mujeres embarazadas menores de 18 años. No existen datos disponibles. Sin embargo, en función de la bibliografía de misoprostol, no existe ningún motivo para prever diferencias importantes en la seguridad y eficacia en mujeres menores de 18 años.

Administración:

Misodel solo debe administrarse por personal obstétrico capacitado en el entorno de un hospital donde existen medios de monitoreo uterino y fetal continuos. Se debe evaluar la condición del cuello uterino con cuidado antes de usar Misodel. Luego de la inserción, debe monitorearse atentamente el estado del feto y la actividad uterina.

Misodel se suministra en un sobre individual de aluminio, y debe almacenarse en un congelador. No se requiere descongelar antes de su uso.

En uno de los lados del sobre de aluminio, hay una “marca de apertura”. Abrir el envase de aluminio a lo largo de la marca en la parte superior del sobre. No usar tijeras ni otros objetos punzantes, ya que pueden cortar el sistema de recuperación.

Colocar Misodel en la parte alta del fondo del saco vaginal posterior (Figura a). A fin de asegurar que Misodel permanezca *in situ*, se debe girar 90° de modo que se encuentre en forma transversal en el fondo del saco posterior de la vagina (Figura b). Se pueden utilizar lubricantes solubles en agua para ayudar a la inserción cuando sea necesario.

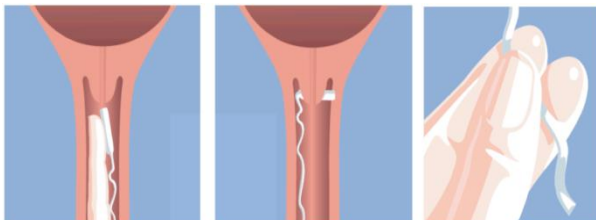


Figura a. Figura b. Figura c.

Después de haber insertado el sistema de liberación vaginal, la cinta de recuperación puede cortarse con tijeras, siempre asegurándose de que haya suficiente cinta fuera de la vagina para extraerlo.

La paciente debe permanecer en cama durante 30 minutos después de la inserción, pero luego puede caminar. Tener cuidado para no retirar accidentalmente Misodel al acudir al sanitario y durante los exámenes vaginales.

Extracción:

Misodel se extrae tirando suavemente de la cinta del sistema de recuperación (Figura c).

El sistema de liberación vaginal Nunca debe extraerse del sistema de recuperación.

Misodel es una formulación de liberación controlada que se engrosa en presencia de humedad, lo que provoca la liberación del fármaco. Durante la inserción, Misodel aumentará de 2 a 3 veces su tamaño original y será flexible. Tras la extracción, asegurarse de que todo el producto (inserto y sistema de recuperación) se haya extraído de la vagina.

Vía de Administración: Vaginal

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 12.1.0.0.N30

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el Inserto y el resumen de las características del producto allegados mediante radicado 2015147637, para el producto de la referencia.

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

3.1.5.6. KETOPROFENO 100 mg

Expediente : 20101954
 Radicado : 2015152501
 Fecha : 17/11/2015
 Interesado : Tecnoquímicas S.A.
 Fabricante : Tecnoquímicas S.A.

Composición: Cada cápsula blanda contiene ketoprofeno 100 mg

Forma farmacéutica: Cápsula Blanda

Indicaciones: Antiinflamatorio, analgésico

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes. Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurotico. Reacciones

alérgicas a ácido acetil salicílico o AINEs. Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica. Disfunción hepática severa. Cirugía de derivación arterial coronaria (bypass). Este producto puede aumentar los efectos anticoagulantes de la cumarina.

Precauciones y Advertencias:

Cardiovasculares eventos trombóticos: Los ensayos clínicos de varios COX-2 AINEs selectivos y no selectivos de hasta tres años de duración han mostrado un aumento del riesgo de enfermedades cardiovasculares graves, eventos trombóticos, infarto de miocardio y el accidente cerebrovascular, que puede ser fatal. Todos los AINEs, tanto la COX-2 selectivos y no selectivos, pueden tener un riesgo similar.

Los médicos y los pacientes deben permanecer alerta para el desarrollo de este tipo de eventos, incluso en ausencia de síntomas cardiovasculares previos. Los pacientes deben ser informados acerca de los signos y / o síntomas de eventos cerebro vasculares graves y los pasos a seguir en caso de que ocurran.

- **Hipertensión:** Los AINEs, incluyendo el Ketoprofeno, pueden conducir a la aparición de hipertensión o empeoramiento de hipertensión preexistente. Los pacientes que toman tiazidas o diuréticos de asa pueden tener problemas de respuesta a estas terapias la hora de tomar AINEs. La presión arterial debe vigilarse estrechamente durante todo el tratamiento.

- **Insuficiencia cardíaca congestiva y edema:** La retención de líquidos y edema se han observado en algunos pacientes que toman AINEs. El edema periférico se ha observado en aproximadamente el 2% de los pacientes que toman Ketoprofeno. Por lo tanto, deben utilizarse con precaución en pacientes con retención de líquidos o insuficiencia cardíaca.

- **Efectos gastrointestinales (riesgo de ulceración, sangrado y perforación):** Los AINEs, incluyendo el Ketoprofeno, pueden causar graves gastrointestinales, incluyendo inflamación, sangrado, ulceración y perforación del estómago, intestino delgado, o intestino grueso, que puede ser fatal. Estos eventos adversos graves pueden ocurrir en cualquier momento, con o sin síntomas de alerta, en pacientes tratados con AINEs.

- **Efectos renales:** La administración a largo plazo de AINEs ha dado lugar a necrosis papilar renal y otras lesiones renal. La toxicidad renal también se ha visto en pacientes en los que las prostaglandinas renales tienen una función compensatoria en el mantenimiento de la perfusión renal. En estos pacientes, la administración de un fármaco antiinflamatorio no esteroideo puede causar una reducción dependiente de la dosis en la formación de prostaglandinas y secundariamente, en el flujo sanguíneo renal, lo que puede precipitar una descompensación renal manifiesta. Los pacientes con mayor riesgo de esta reacción son aquellos con deterioro de la función renal, insuficiencia cardíaca, disfunción hepática, aquellos que toman diuréticos y los inhibidores de la ECA y los

ancianos. La interrupción del tratamiento con AINEs es generalmente seguido por la recuperación al estado pre tratamiento.

- **Reacciones anafilactoides:** Al igual que con otros AINEs, las reacciones anafilácticas pueden ocurrir en pacientes sin exposición previa conocida a Ketoprofeno; por lo tanto no se debe administrar a pacientes con antecedentes de alergia al ácido acetil salicílico. Este complejo de síntomas ocurre típicamente en pacientes asmáticos que sufren rinitis con o sin pólipos nasales, o que presentan graves broncoespasmo, potencialmente fatal después de tomar ácido acetil salicílico u otros AINEs.

- **Reacciones de la piel:** El Ketoprofeno puede causar graves efectos adversos en la piel, como la dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, que puede ser fatal. Estos eventos graves pueden ocurrir sin previo aviso. Los pacientes deben ser informados acerca de los signos y síntomas de las manifestaciones cutáneas graves y el uso de la droga debe suspenderse ante la primera aparición de erupción cutánea o cualquier otro signo de hipersensibilidad.

Reacciones adversas:

Incidencia mayor del 1%

Sistema	Efecto	Incidencia (%)
Digestivo	Dispepsia,	11
	Dolor abdominal, diarrea, estreñimiento, flatulencia, anorexia, vómitos, estomatitis y náuseas	3 - 9
Nervioso	Dolor de cabeza, mareos, inhibición del SNC (es decir, los informes combinados de somnolencia, malestar general, depresión, etc.) o de excitación (es decir, insomnio, nerviosismo, sueños, etc.)	3 - 9
Órganos de los sentidos	Tinnitus, alteración visual	3 - 9
Piel y anexos	Rash	3 - 9
Urogenital	Deterioro de la función renal (edema, aumento de BUN), signos o síntomas de irritación del tracto urinario	3 - 9

Incidencia mayor del <1%

Sistema	Efecto
Cuerpo en general	Septicemia, shock
Cardiovasculares	Arritmias, infarto de miocardio

Digestivo	Necrosis bucal, la colitis ulcerosa, la esteatosis microvesicular, pancreatitis
Endocrino	Diabetes mellitus descompensada
Sistema nervioso	disforia, alucinaciones, trastornos de la libido, pesadillas, trastornos de la personalidad, meningitis aséptica
Urogenital	Tubulopatía aguda, ginecomastia

Interacciones:

Inhibidores de la ECA: Los informes sugieren que los AINEs pueden disminuir el efecto antihipertensivo de los inhibidores de la ECA.

Antiácidos: La administración concomitante de hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio no interfiere con la absorción del Ketoprofeno.

Ácido acetil salicílico: El Ketoprofeno no altera la absorción del ácido acetil salicílico; Sin embargo, al igual que con otros AINEs, la administración concomitante de Ketoprofeno con ácido acetil salicílico no se recomienda, debido a la posibilidad de un aumento en los efectos adversos.

Diuréticos: Los AINEs pueden reducir el efecto diurético de la furosemida y tiazidas en algunos pacientes. Hidroclorotiazida, dada concomitantemente con Ketoprofeno, produce una reducción en la excreción urinaria de potasio y cloruro en comparación con hidroclorotiazida en monoterapia. Los pacientes que toman diuréticos corren un mayor riesgo de desarrollar insuficiencia renal secundaria a una disminución del flujo sanguíneo renal causada por la inhibición de las prostaglandinas. Durante el tratamiento concomitante con AINEs, el paciente debe ser observado de cerca para detectar signos de insuficiencia renal, así como para asegurar la eficacia del diurético.

Litio: Los AINEs han producido una elevación de los niveles de litio en plasma y una reducción en la depuración del litio renal. Estos efectos se han atribuido a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas renales por el AINEs. Por lo tanto, cuando los AINEs y el litio se administran al mismo tiempo, los sujetos deben ser observados cuidadosamente para detectar signos de toxicidad por litio.

Metotrexato: El Ketoprofeno, como otros AINEs, puede causar cambios en la eliminación de metotrexato que conducen a niveles séricos elevados de la droga y el aumento de la toxicidad. Se debe tener precaución cuando los AINEs se administran de forma

concomitante con metotrexato.

Probenecid: Aumenta los niveles de Ketoprofeno libre y unido a proteínas, mediante la reducción de la depuración plasmática. Por lo tanto, no se recomienda la combinación de Ketoprofeno y Probenecid.

Warfarina: Los efectos de la warfarina y los AINEs sobre la hemorragia gastro intestinal (GI) son sinérgica, de manera que los usuarios de ambos fármacos tienen un riesgo de sangrado GI grave, más alto que los usuarios de cualquiera de los fármacos solos.

Efecto sobre la coagulación de la sangre: El Ketoprofeno disminuye la adhesión y agregación plaquetaria. Por lo tanto, se puede prolongar el tiempo de sangrado en aproximadamente 3 a 4 minutos desde los valores basales. No hay ningún cambio significativo en el recuento de plaquetas, tiempo de protrombina, tiempo parcial de tromboplastina o el tiempo de trombina.

Dosificación y Grupo Etario:

Artritis reumatoide y osteoartritis:

Adultos: Inicialmente, 200 mg por vía oral por día en 4 dosis: las dosis de mantenimiento habituales son de 150-300 mg por vía oral por día en 3-4 dosis divididas. La dosis debe ajustarse de acuerdo a las necesidades del paciente y la respuesta. La dosis máxima es de 300 mg/día.

Adultos mayores o pacientes con hipoalbuminemia: La dosis inicial usual debe reducirse en un 33-55% en los ancianos.

Manejo del dolor y dismenorrea:

Adultos: 25-50 mg por vía oral cada 6-8 horas según sea necesario. La dosis puede aumentarse si es necesario, pero dosis superiores a 75 mg no se ha demostrado que proporcionan beneficios adicionales. La dosis máxima es de 300mg/día.

Ancianos o pacientes con hipoalbuminemia: La dosis inicial usual debe reducirse en un 33-55% en los ancianos.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica
- Información para prescribir versión 13/11/2015

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

Composición: Cada cápsula blanda contiene ketoprofeno 100 mg

Forma farmacéutica: Cápsula Blanda

Indicaciones: Antiinflamatorio, analgésico

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes. Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurotico. Reacciones alérgicas a ácido acetil salicílico o AINEs. Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica. Disfunción hepática severa. Cirugía de derivación arterial coronaria (bypass). Este producto puede aumentar los efectos anticoagulantes de la cumarina.

Precauciones y Advertencias:

Cardiovasculares eventos trombóticos: Los ensayos clínicos de varios COX-2 AINEs selectivos y no selectivos de hasta tres años de duración han mostrado un aumento del riesgo de enfermedades cardiovasculares graves, eventos trombóticos, infarto de miocardio y el accidente cerebrovascular, que puede ser fatal. Todos los AINEs, tanto la COX-2 selectivos y no selectivos, pueden tener un riesgo similar.

Los médicos y los pacientes deben permanecer alerta para el desarrollo de este tipo de eventos, incluso en ausencia de síntomas cardiovasculares previos. Los pacientes deben ser informados acerca de los signos y / o síntomas de eventos cerebro vasculares graves y los pasos a seguir en caso de que ocurran.

- **Hipertensión:** Los AINEs, incluyendo el Ketoprofeno, pueden conducir a la aparición de hipertensión o empeoramiento de hipertensión preexistente. Los pacientes que toman tiazidas o diuréticos de asa pueden tener problemas de respuesta a estas terapias la hora de tomar AINEs. La presión arterial debe vigilarse estrechamente durante todo el tratamiento.
- **Insuficiencia cardíaca congestiva y edema:** La retención de líquidos y edema se han observado en algunos pacientes que toman AINEs. El edema periférico se ha observado en aproximadamente el 2% de los pacientes que toman Ketoprofeno. Por lo tanto, deben utilizarse con precaución en pacientes con retención de

Líquidos o insuficiencia cardíaca.

- **Efectos gastrointestinales (riesgo de ulceración, sangrado y perforación):** Los AINEs, incluyendo el Ketoprofeno, pueden causar graves gastrointestinales, incluyendo inflamación, sangrado, ulceración y perforación del estómago, intestino delgado, o intestino grueso, que puede ser fatal. Estos eventos adversos graves pueden ocurrir en cualquier momento, con o sin síntomas de alerta, en pacientes tratados con AINEs.
- **Efectos renales:** La administración a largo plazo de AINEs ha dado lugar a necrosis papilar renal y otras lesiones renal. La toxicidad renal también se ha visto en pacientes en los que las prostaglandinas renales tienen una función compensatoria en el mantenimiento de la perfusión renal. En estos pacientes, la administración de un fármaco antiinflamatorio no esteroideo puede causar una reducción dependiente de la dosis en la formación de prostaglandinas y secundariamente, en el flujo sanguíneo renal, lo que puede precipitar una descompensación renal manifiesta. Los pacientes con mayor riesgo de esta reacción son aquellos con deterioro de la función renal, insuficiencia cardíaca, disfunción hepática, aquellos que toman diuréticos y los inhibidores de la ECA y los ancianos. La interrupción del tratamiento con AINEs es generalmente seguido por la recuperación al estado pre tratamiento.
- **Reacciones anafilactoides:** Al igual que con otros AINEs, las reacciones anafilácticas pueden ocurrir en pacientes sin exposición previa conocida a Ketoprofeno; por lo tanto no se debe administrar a pacientes con antecedentes de alergia al ácido acetil salicílico. Este complejo de síntomas ocurre típicamente en pacientes asmáticos que sufren rinitis con o sin pólipos nasales, o que presentan graves broncoespasmo, potencialmente fatal después de tomar ácido acetil salicílico u otros AINEs.
- **Reacciones de la piel:** El Ketoprofeno puede causar graves efectos adversos en la piel, como la dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, que puede ser fatal. Estos eventos graves pueden ocurrir sin previo aviso. Los pacientes deben ser informados acerca de los signos y síntomas de las manifestaciones cutáneas graves y el uso de la droga debe suspenderse ante la primera aparición de erupción cutánea o cualquier otro signo de hipersensibilidad.

Reacciones adversas:

Incidencia mayor del 1%

Sistema	Efecto	Incidencia (%)
Digestivo	Dispepsia,	11
	Dolor abdominal, diarrea, estreñimiento, flatulencia, anorexia, vómitos, estomatitis y náuseas	3 - 9
Nervioso	Dolor de cabeza, mareos, inhibición del SNC (es decir, los informes combinados de somnolencia, malestar general, depresión, etc.) o de excitación (es decir, insomnio, nerviosismo, sueños, etc.)	3 - 9
Órganos de los sentidos	Tinnitus, alteración visual	3 - 9
Piel y anexos	Rash	3 - 9
Urogenital	Deterioro de la función renal (edema, aumento de BUN), signos o síntomas de irritación del tracto urinario	3 - 9

Incidencia mayor del <1%

Sistema	Efecto
Cuerpo en general	Septicemia, shock
Cardiovasculares	Arritmias, infarto de miocardio
Digestivo	Necrosis bucal, la colitis ulcerosa, la esteatosis microvesicular, pancreatitis
Endocrino	Diabetes mellitus descompensada
Sistema nervioso	disforia, alucinaciones, trastornos de la libido, pesadillas, trastornos de la personalidad, meningitis aséptica
Urogenital	Tubulopatía aguda, ginecomastia

Interacciones:

Inhibidores de la ECA: Los informes sugieren que los AINEs pueden disminuir el efecto antihipertensivo de los inhibidores de la ECA.

Antiácidos: La administración concomitante de hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio no interfiere con la absorción del Ketoprofeno.

Ácido acetil salicílico: El Ketoprofeno no altera la absorción del ácido acetil salicílico; Sin embargo, al igual que con otros AINEs, la administración concomitante de Ketoprofeno con ácido acetil salicílico no se recomienda, debido a la posibilidad de un aumento en los efectos adversos.

Diuréticos: Los AINEs pueden reducir el efecto diurético de la furosemida y tiazidas en algunos pacientes. Hidroclorotiazida, dada concomitantemente con Ketoprofeno, produce una reducción en la excreción urinaria de potasio y cloruro en comparación con hidroclorotiazida en monoterapia. Los pacientes que toman diuréticos corren un mayor riesgo de desarrollar insuficiencia renal secundaria a una disminución del flujo sanguíneo renal causada por la inhibición de las prostaglandinas. Durante el tratamiento concomitante con AINEs, el paciente debe ser observado de cerca para detectar signos de insuficiencia renal, así como para asegurar la eficacia del diurético.

Litio: Los AINEs han producido una elevación de los niveles de litio en plasma y una reducción en la depuración del litio renal. Estos efectos se han atribuido a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas renales por el AINEs. Por lo tanto, cuando los AINEs y el litio se administran al mismo tiempo, los sujetos deben ser observados cuidadosamente para detectar signos de toxicidad por litio.

Metotrexato: El Ketoprofeno, como otros AINEs, puede causar cambios en la eliminación de metotrexato que conducen a niveles séricos elevados de la droga y el aumento de la toxicidad. Se debe tener precaución cuando los AINEs se administran de forma concomitante con metotrexato.

Probenecid: Aumenta los niveles de Ketoprofeno libre y unido a proteínas, mediante la reducción de la depuración plasmática. Por lo tanto, no se recomienda la combinación de Ketoprofeno y Probenecid.

Warfarina: Los efectos de la warfarina y los AINEs sobre la hemorragia gastro intestinal (GI) son sinérgica, de manera que los usuarios de ambos fármacos tienen un riesgo de sangrado GI grave, más alto que los usuarios de cualquiera de los fármacos solos.

Efecto sobre la coagulación de la sangre: El Ketoprofeno disminuye la adhesión y agregación plaquetaria. Por lo tanto, se puede prolongar el tiempo de sangrado en aproximadamente 3 a 4 minutos desde los valores basales. No hay ningún cambio significativo en el recuento de plaquetas, tiempo de protrombina, tiempo parcial de tromboplastina o el tiempo de trombina.

Dosificación y Grupo Etario:

Artritis reumatoide y osteoartritis:

Adultos: Inicialmente, 200 mg por vía oral por día en 4 dosis: las dosis de mantenimiento habituales son de 150-300 mg por vía oral por día en 3-4 dosis divididas. La dosis debe ajustarse de acuerdo a las necesidades del paciente y la respuesta. La dosis máxima es de 300 mg/día.

Adultos mayores o pacientes con hipoalbuminemia: La dosis inicial usual debe reducirse en un 33-55% en los ancianos.

Manejo del dolor y dismenorrea:

Adultos: 25-50 mg por vía oral cada 6-8 horas según sea necesario. La dosis puede aumentarse si es necesario, pero dosis superiores a 75 mg no se ha demostrado que proporcionan beneficios adicionales. La dosis máxima es de 300mg/día.

Ancianos o pacientes con hipoalbuminemia: La dosis inicial usual debe reducirse en un 33-55% en los ancianos.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 5.2.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar la Información para prescribir versión 13/11/2015, para el producto de la referencia.

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

3.1.5.7. SALBUTAMOL SOLUCIÓN RESPIRATORIA

Expediente : 20093867
 Radicado : 2015071012/2015151943
 Fecha : 2015/06/04
 Interesado : Cipla Limited Sucursal Colombia
 Fabricante : Cipla Ltd

Composición: Cada 2.5 mL de solución respiratoria contiene sulfato de salbutamol equivalente a salbutamol 2.5 mg. Cada mL contiene sulfato de salbutamol 1.2048 mg equivalente a salbutamol 1 mg

Forma farmacéutica: Solución para inhalación

Indicaciones: El Salbutamol Solución Respiratoria está indicado en adultos, adolescentes y niños entre los 4 y los 11 años. Para bebés y niños menores de 4 años.

El Salbutamol Solución Respiratoria está indicado para el uso en el manejo rutinario de broncoespasmos crónicos que no responden a la terapia convencional y en el tratamiento de asma aguda severa

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquier sustancia activa o a cualquiera de los excipientes.

Riesgo de aborto

Precauciones y Advertencias:

El Salbutamol Solución Respiratoria solo debe ser usado por inhalación, para ser respirado por la boca y no debe ser inyectado ni consumido.

Los broncodilatadores no deben ser el único ni el principal tratamiento en pacientes con asma severa o inestable. El asma severa requiere de evaluación médica regular incluyendo pruebas de funcionamiento pulmonar ya que los pacientes están en riesgo de ataques severos e incluso la muerte. Los médicos deben considerar usar la dosis máxima recomendada de terapia cortico esteroide inhalado y/o cortico esteroide oral en estos pacientes.

Los pacientes que reciben el tratamiento en casa deben ser advertidos de buscar asesoría médica si el tratamiento con el Salbutamol respiratorio pierde efectividad. Debido a que puede haber efectos adversos relacionados con la dosis excesiva, la dosis o la frecuencia de administración solo debe ser incrementada bajo la supervisión de un médico.

Los pacientes siendo tratados con Salbutamol Solución Respiratoria también pueden estar recibiendo otra dosis de broncodilatadores inhalados de corta acción para disminuir los síntomas.

El incremento en el uso de los broncodilatadores, en particular los agonistas β_2 inhalados de corta acción para la mejora de los síntomas indican el deterioro del control del asma. El paciente debe ser instruido para que busque asesoría médica si el tratamiento de broncodilatadores de corta acción pierde efectividad o si se requieren más inhalaciones de lo normal. En esta situación, el paciente debe ser aconsejado y se deben tener en

cuenta la necesidad de incrementar la terapia antiinflamatoria (ej: dosis más altas de cortico esteroides o el curso de un cortico esteroide oral).
Exacerbaciones severas para el asma debe ser tratada de manera normal.

Los efectos cardiovasculares pueden ser vistas con medicamento simpatomiméticos incluyendo el salbutamol. Hay alguna evidencia en los datos de post mercadeo y en literatura publicada de raras ocurrencias de isquemia miocárdica asociada con el salbutamol. Pacientes que tienen enfermedad cardiaca severa (ej: enfermedad cardiaca severa, arritmia o falla cardiaca severa) que reciben salbutamol deben ser advertidos de ir al médico si sienten dolor en el pecho o cualquier otro síntoma de empeoramiento de la enfermedad cardiaca. Se debe prestar atención para la evaluación de los síntomas tales como disnea y dolor en el pecho ya que pueden tener origen respiratorio o cardiaco.

El Salbutamol Solución Respiratoria debe ser usado con cuidado en pacientes con conocimiento de haber recibido grandes dosis de otros medicamentos sintomáticos. Hipopotasemia potencialmente severa puede presentarse como el resultado de una terapia β_2 agonista, principalmente por administración parenteral y nebulizada. Se debe tener especial precaución es asma aguda severa ya que el efecto puede ser potencializado por hipoxia y por el tratamiento concomitante con derivados de xantina, esteroides o diuréticos. Los niveles de potasio en suero deben ser monitoreados en dichas situaciones.

Al igual que otros β -adrenoreceptores agonistas, el salbutamol puede inducir cambios metabólicos reversibles tales como un incremento en los niveles de glucosa sanguínea. Pacientes diabéticos pueden no ser capaces de compensar este incremento de glucosa en sangre y el desarrollo de cetoacidosis ha sido reportado. La administración concurrente de cortico esteroides puede exagerar este efecto.

La acidosis láctica se ha reportado en asociación con altas dosis terapéuticas de terapias beta agonistas de corta acción intravenosas e inhaladas, principalmente en pacientes siendo tratados para una exacerbación asmática aguda. El incremento en los niveles de lactato pueden conllevar a disnea y una hiperventilación compensatoria, que puede ser mal interpretada como una señal de falla en el tratamiento del asma y llevar a una intensificación innecesaria del tratamiento con beta agonistas de corta acción. Por lo tanto, se recomienda que los pacientes sean monitoreados para el desarrollo de una elevación del lactato en suero y una consecuente acidosis metabólica con este ajuste. Un pequeño número de casos de glaucoma por cerramiento agudo del ángulo ha sido reportado en pacientes tratados con una combinación de salbutamol nebulizado y bromuro de ipatropio. Una combinación de salbutamol nebulizado con anticolinérgicos nebulizados, por lo tanto, debe ser usada con precaución. Los pacientes deben recibir instrucciones adecuadas sobre la administración correcta y deben ser advertidos de no permitir que la solución o sus vapores entren al ojo.

El salbutamol debe ser administrado con precaución en pacientes que sufren de tirotoxicosis.

Al igual que con otras terapias de inhalación, el broncoespasmo paradójico puede ocurrir con un incremento inmediato en las sibilancias después de la dosificación. Esto debe ser tratado de inmediato con una presentación alternativa o un inhalador broncodilatador de acción rápida. El Salbutamol Solución Respiratoria debe ser discontinuado de inmediato y si se requiere, se debe remplazar por un broncodilatador de acción rápida de aquí en adelante

Reacciones adversas:

Los efectos adversos están listados a continuación por órgano de sistema, clase y frecuencia. Las frecuencias se definen de la siguiente manera: muy común (>1/10), común (>1/100 y <1/10), poco común (>1/1000 y <1/100), raro (>1/10000 y <1/1000) y muy raro (<1/10000). Los eventos comunes y muy comunes generalmente fueron determinados a partir de los datos de estudios clínicos. Los eventos raros, muy raros y desconocidos generalmente fueron determinados a partir de datos espontáneos.

Desórdenes del sistema inmune	
Muy raro:	Reacciones de hipersensibilidad incluyendo angioedema, urticaria, broncoespasmo, hipotensión y colapso
Desórdenes del metabolismo y la nutrición	
Raro:	Hipopotasemia
Hipopotasemia potencialmente severa puede generarse a partir de una terapia β2 agonista	
Desconocidos:	Hipopotasemia
Desórdenes del sistema nervioso	
Común:	Temblores y dolores de cabeza
Muy raro:	Hiperactividad
Desórdenes cardiacos	
Común:	Taquicardia
Poco común:	Palpitaciones
Muy raro:	Arritmias cardiacas incluyendo fibrilaciones arteriales, taquicardia supra ventricular y extrasístoles
Desconocido:	Isquemia del miocardio*
Desórdenes vasculares	
Raro:	Vasodilatación periférica
Desórdenes del sistema respiratorio, torácico y mediastínico	
Muy raro:	Broncoespasmo paradójico
Desórdenes del sistema gastrointestinal	
Poco común:	Irritación de boca y garganta
Desórdenes del sistema musculo esquelético y conectivo	
Poco común:	Calambres musculares

*reportado espontáneamente en datos de post mercadeo, por lo tanto, la frecuencia es desconocida

Interacciones: Normalmente no se debe prescribir con medicamentos β bloqueadores no selectivos tales como el propanol

Dosificación y Grupo Etario:

-Adultos (incluyendo los ancianos): 2.5 mg a 5 mg de salbutamol hasta 4 veces en el día. Hasta 40 mg por día puede ser administrado bajo estricta supervisión médica en el hospital.

-Población pediátrica

- Niños de 12 años y mayores: Dosis como la de la población adulta
- Niños entre 4-11 años: 2.5 mg a 5 mg hasta 4 veces al día
- Otras formas farmacéuticas pueden ser más apropiadas para administración en niños menores de 4 años
- Bebes menores de 18 meses de edad: La eficacia clínica de salbutamol para inhalación en bebes menores de 18 meses es incierta, ya que puede ocurrir hipoxia transitoria, se debe considerar terapia con oxígeno suplementario.

Vía de Administración: Inhalación 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. 2015010873 generado por concepto emitido mediante Acta No. 17 de 2015, numeral 3.1.5.1., para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica
- Inserto versión octubre de 2015

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 17 de 2015, numeral 3.1.5.1., 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 2.5 mL de solución para nebulización contiene sulfato de salbutamol equivalente a salbutamol 2.5 mg. Cada mL contiene sulfato de salbutamol 1.2048 mg equivalente a salbutamol 1 mg

Forma farmacéutica: Solución para nebulización

Indicaciones: El Salbutamol solución respiratoria está indicado en adultos, adolescentes y niños entre los 4 y los 11 años. Para bebés y niños menores de 4 años.

El Salbutamol Solución Respiratoria está indicado para el uso en el manejo rutinario de broncoespasmos crónicos que no responden a la terapia convencional y en el tratamiento de asma aguda severa

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquier sustancia activa o a cualquiera de los excipientes.

Riesgo de aborto

Precauciones y Advertencias:

El Salbutamol Solución Respiratoria solo debe ser usado por inhalación, para ser respirado por la boca y no debe ser inyectado ni consumido.

Los broncodilatadores no deben ser el único ni el principal tratamiento en pacientes con asma severa o inestable. El asma severa requiere de evaluación médica regular incluyendo pruebas de funcionamiento pulmonar ya que los pacientes están en riesgo de ataques severos e incluso la muerte. Los médicos deben considerar usar la dosis máxima recomendada de terapia cortico esteroide inhalado y/o cortico esteroide oral en estos pacientes.

Los pacientes que reciben el tratamiento en casa deben ser advertidos de buscar asesoría médica si el tratamiento con el Salbutamol respiratorio pierde efectividad. Debido a que puede haber efectos adversos relacionados con la dosis excesiva, la dosis o la frecuencia de administración solo debe ser incrementada bajo la supervisión de un médico.

Los pacientes siendo tratados con Salbutamol Solución Respiratoria también pueden estar recibiendo otra dosis de broncodilatadores inhalados de corta acción para disminuir los síntomas.

El incremento en el uso de los broncodilatadores, en particular los agonistas β_2 inhalados de corta acción para la mejora de los síntomas indican el deterioro del control del asma. El paciente debe ser instruido para que busque asesoría médica si el tratamiento de broncodilatadores de corta acción pierde efectividad o si se requieren más inhalaciones de lo normal. En esta situación, el paciente debe ser aconsejado y se deben tener en cuenta la necesidad de incrementar la terapia antiinflamatoria (ej: dosis más altas de cortico esteroides o el curso de un cortico esteroide oral).

Exacerbaciones severas para el asma debe ser tratada de manera normal.

Los efectos cardiovasculares pueden ser vistos con medicamento simpatomiméticos incluyendo el salbutamol. Hay alguna evidencia en los datos de post mercadeo y en literatura publicada de raras ocurrencias de isquemia miocárdica asociada con el salbutamol. Pacientes que tienen enfermedad cardiaca severa (ej: enfermedad cardiaca severa, arritmia o falla cardiaca severa) que reciben salbutamol deben ser advertidos de ir al médico si sienten dolor en el pecho o cualquier otro síntoma de empeoramiento de la enfermedad cardiaca. Se debe prestar atención para la evaluación de los síntomas tales como disnea y dolor en el pecho ya que pueden tener origen respiratorio o cardiaco.

El Salbutamol Solución Respiratoria debe ser usado con cuidado en pacientes con conocimiento de haber recibido grandes dosis de otros medicamentos sintomáticos.

Hipopotasemia potencialmente severa puede presentarse como el resultado de una terapia β_2 agonista, principalmente por administración parenteral y nebulizada. Se debe tener especial precaución es asma aguda severa ya que el efecto puede ser potencializado por hipoxia y por el tratamiento concomitante con derivados de xantina, esteroides o diuréticos. Los niveles de potasio en suero deben ser monitoreados en dichas situaciones.

Al igual que otros β -adrenoreceptores agonistas, el salbutamol puede inducir cambios metabólicos reversibles tales como un incremento en los niveles de glucosa sanguínea. Pacientes diabéticos pueden no ser capaces de compensar este incremento de glucosa en sangre y el desarrollo de cetoacidosis ha sido reportado. La administración concurrente de cortico esteroides puede exagerar este efecto.

La acidosis láctica se ha reportado en asociación con altas dosis terapéuticas de terapias beta agonistas de corta acción intravenosas e inhaladas, principalmente en pacientes siendo tratados para una exacerbación asmática aguda. El incremento en los niveles de lactato pueden conllevar a disnea y una hiperventilación compensatoria, que puede ser mal interpretada como una señal de falla en el tratamiento del asma y llevar a una intensificación innecesaria del tratamiento con beta agonistas de corta acción. Por lo tanto, se recomienda que los pacientes sean monitoreados para el desarrollo de una elevación del lactato en suero y una consecuente acidosis metabólica con este ajuste. Un pequeño número de casos de glaucoma por cerramiento agudo del ángulo ha sido reportado en pacientes tratados con una combinación de salbutamol nebulizado y bromuro de ipatropio. Una combinación de salbutamol nebulizado con anticolinérgicos nebulizados, por lo tanto, debe ser usada con precaución. Los pacientes deben

recibir instrucciones adecuadas sobre la administración correcta y deben ser advertidos de no permitir que la solución o sus vapores entren al ojo. El salbutamol debe ser administrado con precaución en pacientes que sufren de tirotoxicosis.

Al igual que con otras terapias de inhalación, el broncoespasmo paradójico puede ocurrir con un incremento inmediato en las sibilancias después de la dosificación. Esto debe ser tratado de inmediato con una presentación alternativa o un inhalador broncodilatador de acción rápida. El Salbutamol Solución Respiratoria debe ser discontinuado de inmediato y si se requiere, se debe remplazar por un broncodilatador de acción rápida de aquí en adelante

Reacciones adversas:

Los efectos adversos están listados a continuación por órgano de sistema, clase y frecuencia. Las frecuencias se definen de la siguiente manera: muy común (>1/10), común (>1/100 y <1/10), poco común (>1/1000 y <1/100), raro (>1/10000 y <1/1000) y muy raro (<1/10000). Los eventos comunes y muy comunes generalmente fueron determinados a partir de los datos de estudios clínicos. Los eventos raros, muy raros y desconocidos generalmente fueron determinados a partir de datos espontáneos.

Desórdenes del sistema inmune	
Muy raro:	Reacciones de hipersensibilidad incluyendo angioedema, urticaria, broncoespasmo, hipotensión y colapso
Desórdenes del metabolismo y la nutrición	
Raro:	Hipopotasemia
Hipopotasemia potencialmente severa puede generarse a partir de una terapia $\beta 2$ agonista	
Desconocidos:	Hipopotasemia
Desórdenes del sistema nervioso	
Común:	Temblores y dolores de cabeza
Muy raro:	Hiperactividad
Desórdenes cardiacos	
Común:	Taquicardia
Poco común:	Palpitaciones
Muy raro:	Arritmias cardiacas incluyendo fibrilaciones arteriales, taquicardia supra ventricular y extrasístoles
Desconocido:	Isquemia del miocardio*
Desórdenes vasculares	
Raro:	Vasodilatación periférica
Desórdenes del sistema respiratorio, torácico y mediastínico	
Muy raro:	Broncoespasmo paradójico
Desórdenes del sistema gastrointestinal	
Poco común:	Irritación de boca y garganta
Desórdenes del sistema musculoesquelético y conectivo	
Poco común:	Calambres musculares

*reportado espontáneamente en datos de post mercadeo, por lo tanto, la frecuencia es desconocida

Interacciones: Normalmente no se debe prescribir con medicamentos β bloqueadores no selectivos tales como el propanol

Dosificación y Grupo Etario:

-Adultos (incluyendo los ancianos): 2.5 mg a 5 mg de salbutamol hasta 4 veces en el día. Hasta 40 mg por día puede ser administrado bajo estricta supervisión médica en el hospital.

-Población pediátrica

- Niños de 12 años y mayores: Dosis como la de la población adulta
- Niños entre 4-11 años: 2.5 mg a 5 mg hasta 4 veces al día
- Otras formas farmacéuticas pueden ser más apropiadas para administración en niños menores de 4 años
- Bebes menores de 18 meses de edad: La eficacia clínica de salbutamol para inhalación en bebes menores de 18 meses es incierta, ya que puede ocurrir hipoxia transitoria, se debe considerar terapia con oxígeno suplementario.

Vía de Administración: Inhalación oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 16.2.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el Inserto versión octubre de 2015, para el producto de la referencia.

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

3.1.6. NUEVA CONCENTRACIÓN

3.1.6.1. OMACOR 1000 mg CÁPSULA

Expediente : 20092171

Radicado : 2015050403
 Fecha : 20/10/2015
 Interesado : Ferrer Colombia S.A.S.
 Fabricante : Pronova Biopharma Norge

Cada cápsula contiene:

Esteres etílicos del ácido omega 3 90----1000mg

Comprendiendo: esteres etílicos de ácido eicosapentanoico (EPA) 46% y ácido docosahexanoico (DHA) 38%.....840mg

Forma farmacéutica: Cápsula de gelatina blanda

Indicaciones: Tratamiento coadyuvante d las hiperlipidemias mixtas, con niveles marcadamente altos de triglicéridos, en pacientes que no responden adecuadamente a las medidas dietéticas. Tratamiento coadyuvante en prevención secundaria posterior a un evento coronario

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes o derivados de productos marinos.

Precauciones y Advertencias: En tratamientos prolongados por seguridad se recomienda monitorear el tiempo de sangrado

Reacciones adversas: Se ha descrito aparición de algún trastorno gastrointestinal como dispepsia y náuseas

Interacciones: Omacor se ha administrado conjuntamente con Warfarina, sin que se hayan producido complicaciones hemorrágicas, no obstante ha de controlarse el tiempo de protrombina al administrar Omacor conjuntamente con Warfarina o al suspenderse el tratamiento con Omacor

Dosificación y Grupo Etario:

Hiperlipidemias mixtas.: 2 a 3 cápsulas.

En tratamiento coadyuvante de la prevención posterior a un evento secundario: 1 cápsula diaria

No se recomienda el uso de este medicamento en niños.

El uso de este medicamento en pacientes mayores de 70 años es limitado

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. 2015008637 generado por concepto emitido en el Acta 12 del 2015, numeral 3.1.6.4; en el sentido de allegar los estudios clínicos que soportan la conveniencia y efectividad del producto de la referencia en el tratamiento de pacientes con hipertrigliceridemias y en el tratamiento adyuvante en la prevención secundaria tras un infarto de miocardio en combinación con tratamientos de referencia.

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

Cada cápsula contiene:

Esteres etílicos del ácido omega 3 90----1000mg

Comprendiendo: esteres etílicos de ácido eicosapentanoico (EPA) 46% y ácido docosahexanoico (DHA) 38%.....840mg

Forma farmacéutica: Cápsula de gelatina blanda

Indicaciones: Tratamiento coadyuvante de las hiperlipidemias mixtas, con niveles marcadamente altos de triglicéridos, en pacientes que no responden adecuadamente a las medidas dietéticas. Tratamiento coadyuvante en prevención secundaria posterior a un evento coronario.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes o derivados de productos marinos.

Precauciones y Advertencias: En tratamientos prolongados por seguridad se recomienda monitorear el tiempo de sangrado

Reacciones adversas: Se ha descrito aparición de algún trastorno gastrointestinal como dispepsia y náuseas

Interacciones: Omacor se ha administrado conjuntamente con Warfarina, sin que se hayan producido complicaciones hemorrágicas, no obstante ha de controlarse el tiempo de protrombina al administrar Omacor conjuntamente con Warfarina o al suspenderse el tratamiento con Omacor

Dosificación y Grupo Etario:

Hiperlipidemias mixtas.: 2 a 3 cápsulas.

En tratamiento coadyuvante de la prevención posterior a un evento secundario: 1 cápsula diaria

**No se recomienda el uso de este medicamento en niños.
El uso de este medicamento en pacientes mayores de 70 años es limitado**

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 8.2.4.0.N10

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

**3.1.6.2. SOLUCIÓN INYECTABLE DE DEXMEDETOMIDINA CLORHIDRATO
4.72 µg/mL [EQUIVALENTE A 4.0 µg/mL DE DEXMEDETOMIDINA
BASE]**

Expediente : 20101681
Radicado : 2015149542
Fecha : 10/11/2015
Interesado : Cambridge Pharmaceutical S.A.S.
Fabricante : Cambridge Pharmaceutical S.A.S.

Composición: Cada solución inyectable contiene 4.72 µg de dexmedetomidina clorhidrato

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Sedación de pacientes con y sin ventilación mecánica en unidades de cuidado intensivo (UCI's), quirófanos y procedimientos diagnósticos.

Sedación de pacientes en unidades de cuidado intensivo (UCI's), o en salas de cirugía durante procedimientos quirúrgicos o de diagnóstico.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida a la Dexmedetomidina.

Precauciones y Advertencias:

Monitoreo: Hacer monitoreo continuo de los pacientes mientras reciben DexmetiNova®
Premezclada

- ✓ Bradicardia y paro sinusal: se han producido en voluntarios jóvenes sanos con elevado tono vagal o con diferentes vías de administración, por ejemplo, rápida administración intravenosa o bolo.
- ✓ Hipotensión y bradicardia: puede requerir intervención médica. Puede ser más pronunciado en pacientes con hipovolemia, diabetes mellitus o hipertensión crónica y en los ancianos. Usar con precaución en pacientes con bloqueo cardiaco avanzado o disfunción ventricular severa.
- ✓ La co-administración con otros vasodilatadores o agentes cronotrópicos negativos: Usar con precaución debido a los efectos farmacodinámicos aditivos.
- ✓ Hipertensión transitoria: Observado principalmente durante la dosis de carga. Considere la posibilidad de reducir la velocidad de carga de la infusión.
- ✓ Excitabilidad: Los pacientes pueden excitarse/alertarse con estimulación; esto por sí solo no debe ser considerado como falta de eficacia.

La exposición prolongada a la Dexmedetomidina más allá de 24 horas puede estar asociado con la tolerancia y taquifilaxia y un aumento en los eventos adversos relacionados con la dosis.

Dosificación y Grupo Etario: Individualizar y valorar la dosificación de DexmetiNova® Premezclada según el efecto clínico deseado.

Administrar DexmetiNova® Premezclada utilizando un dispositivo de infusión controlada. Este producto no requiere dilución previa a su administración.

Para la Unidad de Cuidados Intensivos Sedación: generalmente iniciar con 1 µg/kg durante 10 minutos, seguido de una infusión de mantenimiento de 0,2 a 0,7 µg/kg/h.

Para Procedimiento de Sedación: Iniciar general con 1 µg/kg durante 10 minutos, seguido de una infusión de mantenimiento iniciada a 0,6 µg/kg/h y se titula para conseguir el efecto clínico deseado con dosis que van de 0,2 a 1 µg/kg/h.

Dosis alternativas: Recomendada para pacientes mayores de 65 años de edad y pacientes despiertos con intubación con fibra óptica.

Vía de Administración: Vía Intravenosa

Interacciones: La administración conjunta de dexmedetomidina HCl con anestésicos, sedantes, hipnóticos y opioides es probable que conduzca a un aumento de los efectos. Estudios específicos han confirmado estos efectos con sevoflurano, isoflurano, propofol, alfentanilo y midazolam. Se han demostrado que no hay interacciones farmacocinéticas entre dexmedetomidina HCl e isoflurano, propofol, alfentanilo y midazolam. Sin embargo, debido a las posibles interacciones farmacodinámicas, cuando se co-administran con

dexmedetomidina HCl, puede ser requerido una reducción en la dosis de DexmetiNova® Premezclada o del anestésico, sedante, hipnótico u opioide concomitante.

Efectos Adversos: Las reacciones adversas más comunes (incidencia superior al 2%) son hipotensión, bradicardia, y sequedad de boca.

Las reacciones adversas asociadas con infusiones de más de 24 horas de duración incluyen SDRA, insuficiencia respiratoria y agitación.

Condición de Venta: Uso Institucional

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

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración
- Inclusión en normar farmacológicas
- Inserto allegado mediante radicado No. 2015149542

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 solución inyectable contiene 4.72 µg de dexmedetomidina clorhidrato

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Sedación de pacientes con y sin ventilación mecánica en unidades de cuidado intensivo (UCI's), quirófanos y procedimientos diagnósticos.

Sedación de pacientes en unidades de cuidado intensivo (UCI's), o en salas de cirugía durante procedimientos quirúrgicos o de diagnóstico.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida a la Dexmedetomidina.

Precauciones y Advertencias:

Monitoreo: Hacer monitoreo continuo de los pacientes mientras reciben DexmetiNova® Premezclada

- ✓ **Bradicardia y paro sinusal:** se han producido en voluntarios jóvenes sanos con elevado tono vagal o con diferentes vías de administración, por ejemplo, rápida administración intravenosa o bolo.

- ✓ **Hipotensión y bradicardia:** puede requerir intervención médica. Puede ser más pronunciado en pacientes con hipovolemia, diabetes mellitus o hipertensión crónica y en los ancianos. Usar con precaución en pacientes con bloqueo cardiaco avanzado o disfunción ventricular severa.
- ✓ **La co-administración con otros vasodilatadores o agentes cronotrópicos negativos:** Usar con precaución debido a los efectos farmacodinámicos aditivos.
- ✓ **Hipertensión transitoria:** Observado principalmente durante la dosis de carga. Considere la posibilidad de reducir la velocidad de carga de la infusión.
- ✓ **Excitabilidad:** Los pacientes pueden excitarse/alertarse con estimulación; esto por sí solo no debe ser considerado como falta de eficacia.

La exposición prolongada a la Dexmedetomidina más allá de 24 horas puede estar asociado con la tolerancia y taquifilaxia y un aumento en los eventos adversos relacionados con la dosis.

Dosificación y Grupo Etario: Individualizar y valorar la dosificación de DexmetiNova® Premezclada según el efecto clínico deseado.

Administrar DexmetiNova® Premezclada utilizando un dispositivo de infusión controlada.

Este producto no requiere dilución previa a su administración.

Para la Unidad de Cuidados Intensivos Sedación: generalmente iniciar con 1 µg/kg durante 10 minutos, seguido de una infusión de mantenimiento de 0,2 a 0,7 µg/kg/h.

Para Procedimiento de Sedación: Iniciar general con 1 µg/kg durante 10 minutos, seguido de una infusión de mantenimiento iniciada a 0,6 µg/kg/h y se titula para conseguir el efecto clínico deseado con dosis que van de 0,2 a 1 µg/kg/h.

Dosis alternativas: Recomendada para pacientes mayores de 65 años de edad y pacientes despiertos con intubación con fibra óptica.

Vía de Administración: Vía Intravenosa

Interacciones: La administración conjunta de dexmedetomidina HCl con anestésicos, sedantes, hipnóticos y opioides es probable que conduzca a un aumento de los efectos. Estudios específicos han confirmado estos efectos con sevoflurano, isoflurano, propofol, alfentanilo y midazolam. Se han demostrado que no hay interacciones farmacocinéticas entre dexmedetomidina HCl e isoflurano, propofol, alfentanilo y midazolam. Sin embargo, debido a las posibles interacciones farmacodinámicas, cuando se co-administran con dexmedetomidina

HCI, puede ser requerido una reducción en la dosis de DexmetiNova® Premezclada o del anestésico, sedante, hipnótico u opioide concomitante.

Efectos Adversos: Las reacciones adversas más comunes (incidencia superior al 2%) son hipotensión, bradicardia, y sequedad de boca.

Las reacciones adversas asociadas con infusiones de más de 24 horas de duración incluyen SDRA, insuficiencia respiratoria y agitación.

Condición de Venta: Uso Institucional

Norma Farmacológica: 19.17.1.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el Inserto radicado bajo número 2015149542 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.

3.1.6.3. CHALVER HEMATIN®

Expediente : 20101890
 Radicado : 2015151684
 Fecha : 11/11/2015
 Interesado : Laboratorios Chalver de Colombia S.A.
 Fabricante : Laboratorios Chalver de Colombia S.A.

Composición: Complejo de hidroxido de hierro polimaltosado 4,2 g equivalente a hierro 1,000 g + 4000,000 µg ácido fólico

Forma farmacéutica: Jarabe

Indicaciones: Profilaxis de deficiencias de hierro y ácido fólico, durante el embarazo y el periodo de lactancia.

Contraindicaciones: Úlcera gástrica, anastomosis gastrointestinal

Precauciones y Advertencias: Úlcera gástrica, anastomosis gastrointestinal

Interacciones: El ácido fólico puede bloquear la acción del metotrexato y sulfas. Chalver Hematin® tiene la posibilidad de interactuar con penicilamina, tetraciclina, cloranfenicol y cimetidina. Cuando se administra hierro junto con antiácidos, carbonato de calcio, colestiramina y uricosúricos se disminuye la absorción del hierro.

Dosificación y Grupo Etario:

Mujeres en estado de embarazo y en periodo de lactancia, se recomienda una dosis de 10 ml diaria.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

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

Composición: Complejo de hidroxido de hierro polimaltosado 4,2 g equivalente a hierro 1,000 g + 4000,000 µg ácido fólico

Forma farmacéutica: Jarabe

Indicaciones: Profilaxis de deficiencias de hierro y ácido fólico, durante el embarazo y el periodo de lactancia.

Contraindicaciones: Úlcera gástrica, anastomosis gastrointestinal

Precauciones y Advertencias: Úlcera gástrica, anastomosis gastrointestinal

Interacciones: El ácido fólico puede bloquear la acción del metotrexato y sulfas. Chalver Hematin® tiene la posibilidad de interactuar con penicilamina, tetraciclina, cloranfenicol y cimetidina. Cuando se administra hierro junto con antiácidos, carbonato de calcio, colestiramina y uricosúricos se disminuye la absorción del hierro.

Dosificación y Grupo Etario:

Mujeres en estado de embarazo y en periodo de lactancia, se recomienda una dosis de 10 ml diaria.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 17.2.0.0.N30.

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

3.1.6.4. IZBA SOLUCIÓN OFTÁLMICA

Expediente : 20101548
 Radicado : 2015148125
 Fecha : 06/11/2015
 Interesado : Laboratorios Alcon de Colombia S.A
 Fabricante : Alcon – Couvreur N.V

Composición: Travoprost 30µg/mL

Forma farmacéutica: Solución oftálmica

Indicaciones: Reducción de la presión intraocular elevada en pacientes adultos con hipertensión o glaucoma de ángulo abierto.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y Advertencias:

Color de Ojos:

Travoprost puede gradualmente cambiar el color del ojo, por incrementar el número de melanosomas (gránulos de pigmento) en melanocitos. Antes de instituirse el tratamiento, los pacientes necesitan ser informados de la posibilidad de un cambio permanente del color del ojo. El cambio en el color del iris ocurre muy despacio y puede no ser observable por meses o años.

Oscurecimiento de la piel periorbital y/o párpado ha sido reportado en asociación con el uso de travoprost.

Travoprost puede gradualmente cambiar las pestañas en el(los) ojo(s) tratado(s); esos cambios incluyen extensión, grosor, pigmentación y/o número de pestañas.

Usar travoprost con cuidado en pacientes afáquicos, pacientes pseudoafáquicos con cápsula desgarrada de lente posterior o lentes de cámara anterior, o en pacientes con factores de riesgo conocidos de edema macular.

Iritis/Uveítis:

Debe usarse con precaución en pacientes con predisposición a factores de riesgo de uveítis/iritis.

Contacto con la piel:

Se debe evitar el contacto de Travoprost con la piel debido a que se ha demostrado absorción transdérmica en conejos. Prostaglandinas y análogos de prostaglandinas son materiales activos biológicamente que se absorben a través de la piel. Mujeres embarazadas deben tener precaución para evitar la exposición directa con el contenido del frasco. En el evento que se produzca contacto con una porción considerable del contenido del frasco limpiar inmediatamente el área expuesta.

Lentes de Contacto:

Se debe instruir a los pacientes para que remuevan los lentes de contacto antes de la aplicación de IZBA y esperar al menos 15 minutos antes de la reinserción.

Embarazo:

Travoprost no debe ser usado durante el embarazo a menos de que sea necesario.

Lactancia:

Se desconoce si travoprost es excretado en la leche humana. No se recomienda el uso de travoprost en madres lactantes.

Fertilidad:

No hay datos acerca de los efectos de travoprost en la fertilidad humana.

Efectos en la habilidad para conducir y usar maquinaria:

IZBA no tiene efectos sobre la habilidad para conducir o usar maquinaria. Se puede presentar visión borrosa temporal. Si esta persiste, el paciente debe esperar hasta tener una visión clara antes de conducir.

Reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas se han reportado durante un estudio clínico con Travoprost 30 microgramos/mL colirio, solución y se clasifican de acuerdo a la convención subsiguiente: muy común ($\geq 1/10$), común ($\geq 1/100$ a $<1/10$), no 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 se presentan a fin de reducir la seriedad.

Clasificación de	Término Preferido
Trastornos oculares	<p><i>Muy común:</i> ocular hiperemia</p> <p><i>Común:</i> prurito ocular, ojo seco, irritación del ojo</p> <p><i>No común:</i> queratitis puntata, conjuntivitis, inflamación de la cámara anterior, blefaritis, disfunción visual, visión borrosa, fotofobia, dolor ocular, secreción ocular, costras en el margen del párpado, edema del</p>
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<p><i>No común:</i> erupción, prurito</p>

Interacciones: Ninguna interacción clínica relevante ha sido descrita.

Dosificación y Grupo Etario:

Una gota en el saco conjuntival del ojo afectado una vez al día. Se recomienda administración de la dosis en la noche.

Vía de Administración: Oftálmica

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

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

Composición: Travoprost 30µg/mL

Forma farmacéutica: Solución oftálmica

Indicaciones: Reducción de la presión intraocular elevada en pacientes adultos con hipertensión o glaucoma de ángulo abierto.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y Advertencias:

Color de Ojos:

Travoprost puede gradualmente cambiar el color del ojo, por incrementar el número de melanosomas (gránulos de pigmento) en melanocitos. Antes de instituirse el tratamiento, los pacientes necesitan ser informados de la posibilidad de un cambio permanente del color del ojo. El cambio en el color del iris ocurre muy despacio y puede no ser observable por meses o años.

Oscurecimiento de la piel periorbital y/o párpado ha sido reportado en asociación con el uso de travoprost.

Travoprost puede gradualmente cambiar las pestañas en el(los) ojo(s) tratado(s); esos cambios incluyen extensión, grosor, pigmentación y/o número de pestañas.

Usar travoprost con cuidado en pacientes afáquicos, pacientes pseudoafáquicos con cápsula desgarrada de lente posterior o lentes de cámara anterior, o en pacientes con factores de riesgo conocidos de edema macular.

Iritis/Uveítis:

Debe usarse con precaución en pacientes con predisposición a factores de riesgo de uveítis/iritis.

Contacto con la piel:

Se debe evitar el contacto de Travoprost con la piel debido a que se ha demostrado absorción transdérmica en conejos. Prostaglandinas y análogos de prostaglandinas son materiales activos biológicamente que se absorben a través de la piel. Mujeres embarazadas deben tener precaución para evitar la exposición

directa con el contenido del frasco. En el evento que se produzca contacto con una porción considerable del contenido del frasco limpiar inmediatamente el área expuesta.

Lentes de Contacto:

Se debe instruir a los pacientes para que remuevan los lentes de contacto antes de la aplicación de IZBA y esperar al menos 15 minutos antes de la reinserción.

Embarazo:

Travoprost no debe ser usado durante el embarazo a menos de que sea necesario.

Lactancia:

Se desconoce si travoprost es excretado en la leche humana. No se recomienda el uso de travoprost en madres lactantes.

Fertilidad:

No hay datos acerca de los efectos de travoprost en la fertilidad humana.

Efectos en la habilidad para conducir y usar maquinaria:

IZBA no tiene efectos sobre la habilidad para conducir o usar maquinaria. Se puede presentar visión borrosa temporal. Si esta persiste, el paciente debe esperar hasta tener una visión clara antes de conducir.

Reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas se han reportado durante un estudio clínico con Travoprost 30 microgramos/mL colirio, solución y se clasifican de acuerdo a la convención subsiguiente: muy común ($\geq 1/10$), común ($\geq 1/100$ a $<1/10$), no 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 se presentan a fin de reducir la seriedad.

Clasificación	de Órgano	de Término Preferido MedDRA (v. 15.0)
---------------	-----------	---------------------------------------

Trastornos oculares	<p>Muy común: ocular hiperemia</p> <p>Común: prurito ocular, ojo seco, irritación del ojo</p> <p>No común: queratitis puntata, conjuntivitis, inflamación de la cámara anterior, blefaritis, disfunción visual, visión borrosa, fotofobia, dolor ocular, secreción ocular, costras en el margen del párpado, edema del párpado, sensación de cuerpo extraño en los ojos, crecimiento de pestañas, aumento del grosor del párpado, círculo oscuro debajo de los ojos</p>
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	No común: erupción, prurito

Interacciones: Ninguna interacción clínica relevante ha sido descrita.

Dosificación y Grupo Etario:

Una gota en el saco conjuntival del ojo afectado una vez al día. Se recomienda administración de la dosis en la noche.

Vía de Administración: Oftálmica

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 11.3.6.0.N40

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

3.1.6.5. DUODOPA

Expediente : 20102007
 Radicado : 2015153170
 Fecha : 18/11/2015
 Interesado : AbbVie SAS
 Fabricante : Fresenius Kabi Norge AS

Composición: Cada 100 mL contiene levodopa 2.00 g, carbidopa monohidrato 0.50 g

Forma farmacéutica: Gel intestinal

Indicaciones: Tratamiento de la enfermedad de Parkinson en estado avanzado con fluctuaciones motoras graves e hiper/discinesia cuando las combinaciones de los medicamentos disponibles para el Parkinson no han proporcionado resultados satisfactorios.

Contraindicaciones: Los inhibidores de la MAO no selectivos y los inhibidores selectivos de la MAO de tipo A están contraindicados para su uso con Levodopa- Carbidopa gel intestinal (LCGI por sus siglas en inglés). Estos inhibidores se deben suspender por lo menos dos semanas antes de iniciar el tratamiento con LCGI. LCGI puede ser administrado de forma concomitante con la dosis recomendada por el fabricante de un inhibidor de la MAO con selectividad por la MAO tipo B (por ejemplo, clorhidrato de selegilina).

LCGI está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a la levodopa, carbidopa o cualquiera de los excipientes.

LCGI está contraindicado en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho.

Debido a que la levodopa puede activar un melanoma maligno, LCGI no debe utilizarse en pacientes con lesiones en la piel que sean sospechosas o con antecedentes de melanoma.

Precauciones y Advertencias:

La terapia con LCGI debe administrarse con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular o pulmonar grave, asma bronquial, enfermedades renales, enfermedades hepáticas o endocrinas o con antecedentes de úlcera péptica.

En pacientes con antecedentes de infarto de miocardio que tienen arritmias nodales auriculares o ventriculares residuales, la función cardíaca debe ser monitorizada con especial cuidado durante el período de ajustes iniciales de la dosis.

Todos los pacientes tratados con LCGI se deben monitorizar para observar si se desarrollan cambios mentales, depresión con tendencias suicidas y otros cambios mentales graves. Los pacientes con psicosis previa o actual deben tratarse con precaución.

La administración concomitante de antipsicóticos con propiedades bloqueadoras del receptor de dopamina, especialmente los antagonistas del receptor D2, se debe realizar con precaución, y el paciente deberá ser observado cuidadosamente por la pérdida del efecto antiparkinsoniano o empeoramiento de los síntomas parkinsonianos.

Los pacientes con glaucoma crónico de ángulo abierto deben ser tratados con LCGI con precaución, siempre que la presión intraocular esté bien controlada y el paciente esté controlado cuidadosamente por los cambios en la presión intraocular durante la terapia.

La Levodopa ha sido asociada con somnolencia y episodios de sueño súbito en pacientes con la enfermedad de Parkinson, por tanto, se debe tener precaución cuando se conduce y se opera maquinaria.

Se ha informado sobre un conjunto de síntomas parecido al síndrome neuroléptico maligno (SNM), incluyendo rigidez muscular, aumento de la temperatura corporal, cambios mentales (ej.: agitación, confusión, coma) y aumento de la creatina fosfoquinasa sérica cuando la terapia con los medicamentos antiparkinsonianos ha sido interrumpida bruscamente. En los pacientes con enfermedad de Parkinson han sido raras las ocasiones en las que se ha observado la rabdomiólisis secundaria al síndrome neuroléptico maligno o discinesias graves. Por lo tanto, los pacientes deben ser observados cuidadosamente cuando se reduzca o suspenda bruscamente la dosis de combinaciones de levodopa/carbidopa y especialmente si el paciente está recibiendo antipsicóticos.

Se han notificado casos de pacientes que experimentaron un impulso intenso por los juegos de azar, aumento de los impulsos sexuales y otros deseos intensos, y la incapacidad de controlar estos impulsos mientras toma uno o más de los medicamentos que aumentan el tono dopaminérgico central y que se utilizan generalmente para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, incluyendo LCGI. Aunque no se ha demostrado que los medicamentos causaron estos eventos, se observó que estos impulsos se detuvieron en algunos casos cuando la dosis se redujo o se discontinuó la medicación. Los prescriptores deben preguntar al paciente sobre el aumento o nuevo deseo por los juegos de azar; el aumento de los impulsos sexuales u otros impulsos mientras está tomando LCGI. Los médicos deben considerar reducción de la dosis o suspender el medicamento si el paciente desarrolla tales impulsos mientras toma LCGI.

Los estudios epidemiológicos han demostrado que los pacientes con enfermedad de Parkinson tienen un mayor riesgo de desarrollar melanoma que la población en general. No está claro si el aumento del riesgo observado fue debido a la enfermedad de Parkinson o de otros factores, tales como los medicamentos utilizados para tratar la enfermedad de Parkinson. Por lo tanto, a los pacientes y los proveedores de salud se les recomienda vigilar de forma regular si hay aparición de melanomas al utilizar LCGI para cualquier indicación. Lo ideal sería que los exámenes periódicos de la piel se realicen por personas debidamente calificadas (por ejemplo, los dermatólogos).

La dosis de LCGI puede necesitar ser ajustada de manera decreciente para evitar discinesias inducidas por levodopa.

Se recomienda la evaluación regular de la insuficiencia hepática, hematopoyética, cardiovascular y renal durante el tratamiento prolongado con LCGI.

Cirugía previa en la parte superior del abdomen puede conducir a la dificultad en la realización de gastrostomía o yeyunostomía.

Las complicaciones reportadas en los estudios clínicos incluyen bezoar, íleo, erosión/úlceras en el lugar del implante, hemorragia intestinal, isquemia intestinal, obstrucción intestinal, perforación intestinal, pancreatitis, peritonitis, neumoperitoneo y la infección de la herida postoperatoria. El dolor abdominal puede ser un síntoma de las complicaciones mencionadas anteriormente. Algunos acontecimientos pueden dar lugar a consecuencias graves, como la cirugía y/o muerte. Los pacientes deben comunicarle a su médico si se observa cualquiera de los síntomas asociados con los eventos anteriores.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas que se producen con frecuencia con LCGI incluyen dolor abdominal, complicaciones por la inserción del dispositivo, discinesia, tejido de granulación excesivo, eritema en el sitio de la incisión, náuseas, infección de la herida postoperatoria, secreción posterior al procedimiento, dolor causado por el procedimiento y reacción en el lugar del procedimiento. La mayoría de estas reacciones adversas se observaron al inicio de los estudios, después del procedimiento de una gastrostomía endoscópica percutánea y se produjeron durante los primeros 28 días.

Ensayos clínicos:

La seguridad de LCGI se comparó con la formulación oral estándar de levodopa/carbidopa (100 mg/25 mg) en un total de 71 pacientes con enfermedad de Parkinson avanzada quienes participaron en un estudio activo controlado, aleatorizado, doble ciego, con doble simulación, con una duración de 12 semanas. Se recopiló información adicional de seguridad en un estudio de etiqueta abierta, de 12 meses en 354 pacientes con enfermedad de Parkinson avanzada y estudios de extensión de etiqueta abierta.

Las reacciones adversas relacionadas con el fármaco en los pacientes que recibieron LCGI en todos los estudios, independientemente del diseño del estudio (doble ciego o de etiqueta abierta), se presentan en la Tabla siguiente tabla:

<p>Tabla. Resumen de las Reacciones Adversas Relacionadas al Medicamento (Excluyendo las Reacciones Adversas Asociadas al Dispositivo y al Procedimiento) en Todos los Pacientes quienes recibieron LCGI</p>

Sistema de clasificación de órganos	Término Preferido MedDRA	Frecuencia ^a	Número de Reacciones Adversas al Fármaco (N=416) n (%)
Trastornos gastrointestinales			
	Náusea	Muy común	50 (12.0)
	Constipación	Común	41 (9.9)
	Vómitos	Común	28 (6.7)
	Distensión abdominal	Común	19 (4.6)
	Dispepsia	Común	15 (3.6)
	Flatulencia	Común	13 (3.1)
	Diarrea	Común	11 (2.6)
	Boca seca	Común	7 (1.7)
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración			
	Fatiga	Común	6 (1.4)
	Dolor	Común	6 (1.4)
Lesión, intoxicación y complicaciones del procedimiento			
	Caída	Común	27 (6.5)
Investigaciones			
	Disminución de peso	Común	40 (9.6)
	Aumento de homocisteína en sangre	Común	29 (7.0)
	Disminución de Vitamina B6	Común	28 (6.7)
	Aumento del nivel de aminoácido	Común	7 (1.7)
	Disminución de Vitamina B12	Común	5 (1.2)
Trastornos metabólicos y de nutrición			
	Disminución del apetito	Común	16 (3.8)
	Deficiencia de Vitamina B6	Común	15 (3.6)
	Deficiencia de Vitamina B12	Común	6 (1.4)
	Hiperhomocisteinemia	Común	5 (1.2)
Trastornos musculoesquelético y del tejido conectivo			
	Espasmo muscular	Común	5 (1.2)
	Dolor de cuello	Común	5 (1.2)
Trastornos del sistema nervioso			
	Discinesia	Muy común	42 (10.1)
	Enfermedad de Parkinson	Común	33 (7.9)
	Polineuropatía	Común	13 (3.1)

	Mareos	Común	11 (2.6)
	Distonía	Común	8 (1.9)
	Fenómeno on-off de conducta	Común	8 (1.9)
	Parestesia	Común	8 (1.9)
	Síncope	Común	7 (1.7)
	Cefalea	Común	6 (1.4)
	Somnolencia	Común	5 (1.2)
	Temblor	Común	5 (1.2)
Trastornos psiquiátricos			
	Insomnio	Común	27 (6.5)
	Alucinaciones	Común	24 (5.8)
	Ataques de sueño	Común	20 (4.8)
	Ansiedad	Común	17 (4.1)
	Depresión	Común	10 (2.4)
	Sueños anormales	Común	7 (1.7)
	Estado de confusión	Común	7 (1.7)
	Trastorno de sueño	Común	7 (1.7)
	Agitación	Común	5 (1.2)
	Comportamiento impulsivo	Común	5 (1.2)
	Trastorno psicótico	Común	5 (1.2)
Trastornos respiratorio, torácico y del mediastino			
	Dolor orofaríngeo	Común	20 (4.8)
	Disnea	Común	5 (1.2)
Trastornos de piel y del tejido subcutáneo			
	Hiperhidrosis	Común	10 (2.4)
	Dermatitis de contacto	Común	5 (1.2)
Trastornos vasculares			
	Hipotensión ortostática	Común	21 (5.0)
	Hipotensión	Común	7 (1.7)

^aMuy común (mayor o igual a 10%); común (mayor o igual a 1% y menor a 10%)

Se llevó a cabo un análisis de los pacientes quienes recibieron LCGI o gel de placebo a través de una Gastroyeyunostomía endoscópica percutánea (PEG-J por sus siglas en inglés), para obtener un resumen de las reacciones adversas relacionadas con el procedimiento y el dispositivo en todos los estudios, independientemente del diseño del estudio (doble ciego o etiqueta abierta).

Reacciones adversas relacionadas con el procedimiento y las relacionadas con el dispositivo en esta serie de análisis se presentan en la siguiente tabla.

Tabla. Resumen de las Reacciones Adversas Relacionadas al Procedimiento y al Dispositivo en Todos los Pacientes quienes fueron sometidos a Gastroyeyunostomía endoscópica percutánea (PEG-J, por sus siglas en inglés)

Sistema de clasificación de órganos	Término Preferido MedDRA	Frecuencia ^a	Número de Reacciones Adversas al Fármaco (N=395) n (%)
Trastornos gastrointestinales			
	Dolor abdominal	Muy común	125 (31.6)
	Neumoperitoneo	Común	24 (6.1)
	Molestia abdominal	Común	12 (3.0)
	Peritonitis	Común	12 (3.0)
	Dolor abdominal superior	Común	8 (2.0)
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración			
	Complicaciones del implante del dispositivo	Muy común	155 (39.2)
	Dislocación del dispositivo	Común	9 (2.3)
	Oclusión del dispositivo	Común	5 (1.3)
Infecciones e infestaciones			
	Infección de la herida postoperatoria	Muy común	82 (20.8)
	Celulitis en el sitio de la incisión	Común	8 (2.0)
	Infección posterior al procedimiento	Común	7 (1.8)
Lesión, intoxicación y complicaciones del procedimiento			
	Dolor por el procedimiento	Muy común	96 (24.3)
	Eritema en el sitio de la incisión	Muy común	67 (17.0)
	Reacción en el sitio del procedimiento	Muy común	46 (11.6)
	Secreción posterior al procedimiento	Muy común	43 (10.9)
	Dolor en el sitio de incisión	Común	21 (5.3)
	Hemorragia posterior al procedimiento	Común	12 (3.0)
	Complicación gastrointestinal del estómago	Común	10 (2.5)
	Molestia posterior al procedimiento	Común	6 (1.5)

	Íleo postoperatorio	Común	4 (1.0)
	Complicación postoperatoria	Común	4 (1.0)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
	Tejido de granulación excesivo	Muy común	71 (18.0)
a. Muy común (mayor o igual a 10%); común (mayor o igual a 1% y menor a 10%)			

La complicación de la inserción del dispositivo fue una reacción adversa común tanto por la NJ (sonda nasoyeyunal, por sus siglas en inglés) y el PEG-J. Esta reacción adversa se reportó con 1 o más de las siguientes reacciones adversas para el NJ: dolor orofaríngeo, distensión abdominal, dolor abdominal, molestia abdominal, dolor, irritación de la garganta, lesiones gastrointestinales, hemorragia esofágica, ansiedad, disfagia y vómitos. Para la PEG-J, esta reacción adversa fue reportada con 1 o más de las siguientes reacciones adversas: dolor abdominal, molestia abdominal, distensión abdominal, flatulencia o neumoperitoneo. Otras reacciones adversas no graves que se reportaron junto con la complicación de la inserción del dispositivo incluyen: malestar abdominal, dolor abdominal superior, úlcera duodenal, hemorragia por úlcera duodenal, duodenitis erosiva, gastritis erosiva, hemorragia gastrointestinal, peritonitis, neumoperitoneo, úlcera en el intestino delgado.

La dislocación del tubo intestinal hacia atrás en el estómago o una obstrucción en el dispositivo conduce a la reaparición de las fluctuaciones motoras.

Experiencia postcomercialización:

Debido a que estas reacciones son reportadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Se ha observado polineuropatía en pacientes tratados con combinaciones de levodopa/carbidopa, incluyendo LCGI. En algunos de estos pacientes, se han observado deficiencias del ácido fólico, de la vitamina B12 y la vitamina B6 y homocisteína elevada; la etiología de estas deficiencias de vitaminas no está clara. Se desconoce si existe una relación causal entre polineuropatía y el tratamiento con LCGI u otras combinaciones de levodopa/carbidopa.

Las siguientes reacciones adversas adicionales (presentados en términos preferidos de MedDRA) han sido identificadas durante el uso postcomercialización de LCGI en pacientes con enfermedad de Parkinson.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: Anemia, leucopenia, trombocitopenia.

Trastornos del sistema inmunológico: Reacción anafiláctica.

Trastornos del metabolismo y de nutrición: Aumento de peso.

Trastornos psiquiátricos: Suicidio completado, intento de suicidio, pesadillas, estado de ánimo eufórico, demencia, miedo, pensamiento anormal, desorientación, aumento de la libido, hipoestesia.

Trastornos del sistema nervioso: Ataxia, Alteración de la marcha, convulsiones.

Trastornos oculares: Neuropatía óptica isquémica, visión borrosa, blefaroespasmos, diplopía.

Trastornos cardiacos: Palpitaciones, ritmo cardiaco irregular.

Trastornos vasculares: Hipertensión, flebitis.

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino: Disfonía, dolor de pecho, neumonía por aspiración, respiración anormal.

Trastornos gastrointestinales: Bezoar, colitis isquémica, perforación gástrica, isquemia gastrointestinal, obstrucción gastrointestinal, perforación gastrointestinal, hemorragia del intestino delgado, isquemia del intestino delgado, perforación del intestino delgado, úlcera del intestino delgado, pancreatitis, disgeusia, hipersecreción salival, disfagia, bruxismo, hipo, glosodinia.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Edema, urticaria, prurito, eritema, alopecia, rash, melanoma maligno.

Trastornos renales y urinarios: Cromaturia, retención urinaria, incontinencia urinaria, priapismo.

Trastornos generales y reacciones en el lugar de administración: astenia, malestar general.

Las siguientes reacciones adversas (enumeradas en los términos preferidos de MedDRA) se han observado con los fármacos dopaminérgicos y podrían ocurrir con LCGI:

Trastornos sanguíneos y del sistema linfático: agranulocitosis, anemia hemolítica.

Trastornos del sistema nervioso: Trismos, síndrome neuroléptico maligno.

Trastornos oculares: Síndrome de Horner, midriasis, crisis oculóginas.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Angioedema, Púrpura de Henoch-Schonlein.

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacción con LCGI. Las siguientes interacciones son conocidas por la combinación genérica de levodopa/carbidopa.

Se debe tener cuidado con la administración simultánea de LCGI con los siguientes medicamentos:

Antihipertensivos:

Se ha producido hipotensión postural sintomática cuando se suman combinaciones de levodopa y un inhibidor de la descarboxilasa al tratamiento de pacientes que ya reciben antihipertensivos. Puede ser necesario un ajuste en la dosis del antihipertensivo.

Antidepresivos:

En raras ocasiones se han reportado reacciones adversas, incluyendo hipertensión y discinesia, producidas por la administración simultánea de antidepresivos tricíclicos y preparaciones con carbidopa/levodopa.

Inhibidores de la COMT:

El uso simultáneo de inhibidores de la COMT (catecol-O-metiltransferasa) y LCGI puede aumentar la biodisponibilidad de la levodopa. La dosis de LCGI puede necesitar un ajuste.

Otros medicamentos:

Antagonistas del receptor de la dopamina (algunos antipsicóticos, ej.: fenotiazinas, butirofenonas y risperidona y antieméticos, ej.; metoclopramida), benzodiazepinas, isoniazida, fenitoína y papaverina pueden reducir el efecto terapéutico de la levodopa. Los pacientes que toman estos medicamentos junto con LCGI deben ser observados cuidadosamente por la pérdida de respuesta terapéutica.

LCGI puede tomarse simultáneamente con la dosis recomendada de un inhibidor de la MAO, que sea selectivo para la MAO tipo B (por ejemplo, selegilina-HCl).

El uso concomitante de selegilina y levodopa/carbidopa se ha asociado con hipotensión ortostática grave.

La levodopa forma un quelato con el hierro en el tracto gastrointestinal que produce una menor absorción de la levodopa.

Como levodopa compite con determinados aminoácidos para el transporte a través de la pared intestinal, la absorción de la levodopa puede verse alterada en los pacientes con dieta rica en proteínas.

Dosificación y Grupo Etario:

Dosificación:

La dosis total/diaria de LCGI se compone de tres dosis ajustadas individualmente: la dosis en bolo por la mañana, la dosis de mantenimiento continua y las dosis en bolo adicionales administradas en 16 horas aproximadamente. Los casetes del medicamento son para un único uso y no deben ser utilizados por más de 16 horas, aunque exista algún resto del medicamento. No vuelva a utilizar un casete abierto.

Al final del tiempo de almacenamiento, el gel podría llegar a ser de color ligeramente amarillo. Esto no influye en la concentración del fármaco o en el tratamiento.

Dosis matutina:

La dosis matutina es una dosis de carga diaria individualizada administrada dentro de 10 a 30 minutos para lograr un nivel de dosis terapéutica.

Dosis continúa de mantenimiento: La dosis continua de mantenimiento (DCM) se administra después de la dosis matutina y para el resto del periodo de infusión de 16 horas. La DCM está destinada a proporcionar una administración continua a una tasa constante durante el periodo de infusión.

Dosis en bolo extra: La bomba ofrece una función para administrar dosis adicionales para el paciente. Las dosis extras de LCGI se pueden utilizar para ayudar en la valoración y en la terapia estándar para atender las necesidades médicas inmediatas, tales como el rápido deterioro de la función motora. La función de la dosis adicional, es programada por el proveedor de atención médica y puede ser autoadministrada por el paciente durante todo el día. La bomba incluye una función de bloqueo para evitar ajustes accidentales. La dosis extra está personalizada para la administración del medicamento a cada paciente (consulte el manual de la bomba para obtener instrucciones detalladas). Si la necesidad de uso de la característica de dosis extra excede cinco al día, el médico debe considerar el aumento de la dosis continua de mantenimiento.

Después de la titulación inicial, correcciones adicionales de los ajustes de dosis pueden realizarse a lo largo del tiempo.

Tabla . Determinación de Dosis Diaria (Mañana, Continua y Extra)											
	Dosis Matutina	Dosis continua de mantenimiento (DCM)	Dosis Extra								
General	Usualmente de 5 a 10 ml, correspondientes a 100 a 200 mg de levodopa y normalmente no excederá los 15 ml (levodopa 300 mg). La dosis matutina calculada debe aumentarse en 3 ml ^a para compensar el cebado del espacio muerto.	Puede oscilar de 1 a 10 ml/hora (20 a 200 mg levodopa/hora) y usualmente es de 2 a 6 ml / hora (40 a 120 mg levodopa/hora). En casos excepcionales puede ser necesario una dosis más alta	Usualmente 0.5 a 2.0 ml. En casos raros, puede ser necesaria una dosis más alta. Si hay la necesidad de una dosis extra que excedan cinco por día, el Médico debe considerar aumentar la dosis de mantenimiento.								
Inicio del Tratamiento (Día 1)	Los pacientes no deben administrarse el equivalente total de su dosis matutina oral de levodopa / carbidopa. La dosis matutina de LCGI ha de basarse en un porcentaje de la dosis oral de la mañana de levodopa / carbidopa del paciente. Dosis matutina de levodopa / carbidopa oral vs. Porcentaje de Dosis Dada como LCGI	La DCM es ajustable en pasos de 0.1 ml/hora (2 mg / hora). <u>Cálculo:</u> Dosis del día anterior menos la dosis matutina = A mg, Dividir A mg por 20 mg/mL = B mL Dividir B ml por 16 horas = C ml/hora C x 0.9 = D ml/hora tasa de infusión	Se puede administrar cada hora, comenzando con dosis de 1 ml.								
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Si la dosis oral por la mañana es</th> <th>LCGI % dado</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0-200 mg</td> <td>80%</td> </tr> <tr> <td>201-399 mg</td> <td>70 %</td> </tr> <tr> <td>Mayor o igual a 400 mg</td> <td>60 %</td> </tr> </tbody> </table>	Si la dosis oral por la mañana es	LCGI % dado	0-200 mg	80%	201-399 mg	70 %	Mayor o igual a 400 mg	60 %		
Si la dosis oral por la mañana es	LCGI % dado										
0-200 mg	80%										
201-399 mg	70 %										
Mayor o igual a 400 mg	60 %										

Día 2 hasta el periodo de titulación (la titulación generalmente toma de 4 a 7 días)	La dosis matutina puede ser ajustada conforme sea necesario basado en la respuesta del paciente a la dosis diaria matutina del día anterior.	Última tasa de infusión del día anterior La DCM es ajustable en pasos de 0.1 ml/hora (2 mg/hora).	Se puede dar cada hora, comenzando con una dosis de 1 ml.
Periodo de dosis diaria estable	Una vez establecida la dosis efectiva matutina, no es necesario hacer ajustes adicionales.	Mantener la última tasa de infusión del día anterior	Se puede dar cada 2 horas conforme sea necesario (usualmente establecido entre 0.5 a 2 ml por uso)
^a La cantidad puede variar dependiendo de la sonda utilizada.			

Si medicamento está justificado se puede administrar LCGI durante la noche.

Monitorización del tratamiento: Un deterioro súbito en la respuesta al tratamiento con fluctuaciones motoras recurrentes debería dar lugar a la sospecha que la parte distal de la sonda se ha desplazado desde el duodeno/yeyuno hacia el estómago. La ubicación de la sonda se debe determinar por medio de rayos X y el extremo de la sonda deberá volver a colocarse en el duodeno/yeyuno.

Grupo etario:

Población pediátrica:

La seguridad de LCGI en pacientes menores de 18 años aún no ha sido establecida y su uso en pacientes menores de 18 años no es recomendable.

Población geriátrica:

Existe una considerable experiencia en el uso de levodopa/carbidopa en pacientes de edad avanzada. Las recomendaciones de dosificación indicadas con anterioridad reflejan los datos clínicos derivados de esta experiencia.

Vía de Administración: Intestinal

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 versión CCDS 04881013; Octubre 2013
- Información para prescribir versión CCDS 04881013; Octubre 2013

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

3.1.7. INCLUSIÓN EN NORMAS FARMACOLÓGICAS

3.1.7.1. ATAK CLAV

Expediente : 20079039
 Radicado : 2014078253
 Fecha : 2014/06/27
 Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos

Composición: Cada 5 ml contienen: Amoxicilina 400 mg + Acido Clavulanico 57 mg.

Forma farmacéutica: Polvo para reconstituir a suspensión oral

Indicaciones: Infecciones producidas por gérmenes productores de betalactamasa, en las cuales la amoxicilina o la ampicilina es el medicamento de elección.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a las penicilinas o a las cefalosporinas o a carbapenemicos. Administrase con precaución a pacientes con insuficiencia renal.

El grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos solicita a la Sala especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la inclusión en norma farmacológica de productos que contienen la siguiente combinación de activos y forma farmacéutica:

Polvo para reconstituir a suspensión oral.

Cada 5 ml contienen: Amoxicilina 400 mg, Acido Clavulanico 57 mg.

Ya que existen productos en el mercado Colombiano aprobados por el INVIMA con esta concentración de activos.

Se aclara que en la Norma Farmacológica actual está aprobada una combinación similar pero el Ácido Clavulanico tiene una concentración de 57,14 mg.

Existe concepto emitido en el acta No. 64 de 1997 numeral 2.1.1. De la cual adjuntamos copia. En donde se acepta un producto con esta concentración de activos (Cada 5 ml contiene Amoxicilina 400 mg Acido Clavulanico 57 mg.) Pero su forma farmacéutica es jarabe y no indica la norma en la cual debe ser incluido. En este acta se recomienda para este tipo de productos indicaciones contraindicaciones y advertencias, por favor indicar si serán las mismas para el productos en forma farmacéutica de suspensión oral.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora informa que el producto de la referencia se encuentra incluido en la Norma Farmacológica 4.1.1.1.N60.

Adicionalmente, se informa que en el Acta No. 04 de 2016 se encuentra la información farmacológica para el producto de la referencia.

3.1.7.2. 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.

3.1.7.3. RETIGEL(R) 0,05% GEL

Expediente : 25370
 Radicado : 2015077221
 Fecha : 2015/09/30
 Interesado : Grupo de registros sanitarios de la dirección de medicamentos y productos biológicos

Composición: Cada 100 g de gel contiene 0.05 g de tretinoína (ácido retinoico).

Forma farmacéutica: Gel tópico

Indicaciones: Tratamiento del acné vulgar.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a alguno de los componentes, dermatitis aguda, eczema agudo, rosácea. No debe usarse en quemaduras, cerca de los ojos y de la boca. Evitar exposición al sol. Evítese su uso durante el embarazo.

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 acerca de:

1. Incluir en norma farmacológica el producto de la referencia y conceptuar sobre las Indicaciones, contraindicaciones y advertencias, ya que 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. 2015077221 del 18/06/2015. Las Indicaciones, contraindicaciones y advertencias propuestas por el interesado

corresponden a: Indicación: tratamiento del acné vulgar. Contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad a alguno de los componentes, dermatitis aguda, eczema agudo, rosácea. No debe usarse en quemaduras, cerca de los ojos y de la boca. Evitar exposición al sol. Evítese su uso durante el embarazo.

2. Emitir concepto de si es posible que el producto de referencia contenga como excipiente la materia prima dl-alfa-tocoferol acetato (vitamina E acetato) 0,10 g / 100 g de gel.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora informa que el producto de la referencia se encuentra incluido en la Norma Farmacológica 13.1.15.0.N10

Adicionalmente, se informa que la información farmacológica para el producto de la referencia es:

Indicaciones: Tratamiento del acné vulgar.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a alguno de los componentes, dermatitis aguda, eczema agudo, rosácea. No debe usarse en quemaduras, cerca de los ojos y de la boca. Evitar exposición al sol. Evítese su uso durante el embarazo.

Precauciones y Advertencias:

La irritación que produce este medicamento está ligada directamente a la eficacia del mismo y desaparece al espaciar las aplicaciones. En las primeras semanas de tratamiento, se puede observar un aparente empeoramiento del acné. Esta reacción es normal ya que se trata de la eliminación acelerada de los microquistes que estaban en formación en la parte más profunda de la piel. Si un paciente manifiesta irritación persistente o grave, se deberá aconsejar al paciente que interrumpa completamente la aplicación de la tretinoína y si fuera necesario, consultar con un médico. Durante el tratamiento con tretinoína se debe tener cuidado con los tratamientos concomitantes con otros medicamentos que puedan producir irritaciones locales, especialmente aquellos que tengan un efecto abrasivo, desecante o descamante). Unas condiciones climáticas extremas como viento, frío y baja humedad, también pueden ser irritantes para la piel tratada con tretinoína y pueden aumentar su sequedad.

Exposición a la luz solar: Se deberá informar a los pacientes de la importancia de la protección solar mediante el uso de filtros solares, productos hidratantes y de ropa adecuada. Las zonas tratadas no deben exponerse al sol (aun estando nublado) ni a lámparas de rayos ultravioleta (UVA). A los pacientes con

quemaduras solares se les deberá advertir para que no empleen el producto hasta su recuperación total, por la potencial irritación grave que puede producir a la piel sensible. El paciente que experimente exposiciones solares considerables debido a las tareas ocupacionales y/o cualquier otra persona inherentemente sensible al sol, deberá tomar precauciones especiales. Cuando no pueda evitarse la exposición al sol, se recomienda emplear productos con filtros solares y ropas protectoras sobre las zonas tratadas. Durante el tratamiento con tretinoína se pueden utilizar conjuntamente cosméticos, pero no se deben aplicar en la piel al mismo tiempo. Evitar, el contacto con ojos, párpados, ángulos de la nariz y boca y demás mucosas del organismo, para minimizar la potencial irritación cutánea adicional. Debe evitarse su administración en caso de infección de la zona afectada. Deberá tomarse precaución para no dejar medicación acumulada en los pliegues de la piel. En las zonas de la piel más sensibles como cuello, antebrazos existe un mayor riesgo de irritación por lo que se recomienda reducir la frecuencia de la aplicación. En caso de que la piel esté irritada es conveniente esperar la recuperación total de la piel antes de iniciar el tratamiento. No se ha establecido la eficacia de tretinoína en personas de edad avanzada ni en personas con piel de moderada a intensamente pigmentada.

Dosificación: A criterio medico se indica inicio con una dosis diaria NO se recomienda su uso en niños y adultos mayores de 50 años

Uso en embarazo: Categoría D

Uso en lactancia no hay suficientes datos sobre paso del medicamento en leche materna por lo cual se aconseja solo si su uso justifica los riesgos.

Reacciones adversas:

Las reacciones locales más frecuentemente notificadas durante el tratamiento son: sequedad o descamación cutánea, quemaduras, picor, ardor, eritema local grave, edema, ampollas, escaras, prurito e hipo e hiperpigmentación pasajera. Estas reacciones cutáneas fueron generalmente leves a moderadas y bien toleradas, y cedieron tras reducir la administración o interrumpir temporalmente el tratamiento. Usualmente se presentaron al principio del tratamiento, excepto en el caso de la sequedad o descamación cutánea, que persistieron durante el mismo, disminuyendo generalmente durante el curso del tratamiento. Se ha observado un incremento a la sensibilidad a la luz solar o a otras fuentes de luz UVB.

Interacciones:

El uso concomitante de medicación tópica debe realizarse con precaución, debido a una posible interacción con tretinoína.

Condición de venta: Con fórmula médica

Vía de administración: Tópica

Adicionalmente, la Sala no encuentra inconveniente en el uso como excipiente de dl-alfa-tocoferol acetato (vitamina E acetato) en la concentración mencionada.

3.1.8 MODIFICACIÓN DE FORMULACIÓN

3.1.8.1 ACETAMINOFEN 500mg + CODEÍNA FOSFATO 30mg

Expediente : 20038519
 Radicado : 2015138706
 Fecha : 20/10/2015
 Interesado : C.I Farmacapsulas S.A.

Composición: Cada tableta contiene 500mg de Acetaminofen + 30mg de Codeina fosfato.

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Analgésico moderadamente narcótico.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes, depresión respiratoria, estados asmáticos, adminístrese con precaución en insuficiencia hepática o renal, no administrarse en menores de 7 años, ascitis, toxemia del embarazo, shock hipovolémico o séptico, depresión del sistema nervioso severa, extrema precaución en pacientes con hipercapnia, anoxia, depresión respiratoria, convulsión, alcoholismo agudo, hipotiroidismo, ASMA, EPOC.

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 formulación.
- Modificación de dosificación.
- Modificación de grupo etario.
- Modificación de indicaciones.
- Modificación de contraindicaciones.

Nueva formulación:

Cada tableta contiene acetaminofén 325 mg y fosfato de codeína 30.

Nueva dosificación: Adultos y niños a partir de 12 años: 1 tableta 4 veces al día

Nuevo grupo etario: Niños a partir de 12 años.

Nuevas indicaciones: Analgésico moderadamente narcótico en trastornos dolorosos como cefaleas, dismenorrea, procesos con algias músculo-esqueléticas y neuralgias, ejerce acción anti-pirética.

Nuevas Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los componentes, ascitis, toxemia del embarazo, shock hipovolémico o séptico, depresión severa del sistema nervioso, convulsión, hipotiroidismo.

El uso de codeína se contraindica en niños en los que pueda existir un compromiso de la respiración como es el caso de trastornos neuromusculares, patología respiratoria o cardiaca grave, infecciones pulmonares o de vías aéreas superiores, trauma múltiple o aquellos niños que hayan sido sometidos a procedimientos quirúrgicos extensos. La codeína se contraindica en pacientes menores de 18 años que vayan a ser intervenidos de amigdalectomía/adenoidectomía para el manejo del síndrome de apnea obstructiva del sueño. Mujeres durante la lactancia.

Deficiencia conocida de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa

Deterioro de la función hepática (por ejemplo debido a hepatitis).

Síndrome de Gilbert.

Deterioro de la función renal

Precauciones:

Pacientes con hipercapnia, anoxia, depresión respiratoria, convulsión, alcoholismo agudo, hipotiroidismo, asma. EPOC.

Solo debe ser utilizado para el tratamiento del dolor agudo moderado a severo en pacientes mayores de 12 años de edad, cuando no se consideren adecuados analgésicos como paracetamol o ibuprofeno.

La codeína deberá utilizarse en niños mayores de 12 años a la menor dosis eficaz y durante el menor tiempo posible. La dosis podrá repartirse hasta en 4 tomas diarias, administradas a intervalos no inferiores a 6 horas. La duración total del tratamiento deberá limitarse a 3 días. Se deberá informar a los pacientes o sus cuidadores para que consulten al médico si al cabo de tres días no se ha alcanzado alivio sintomático del dolor, o si presentan señales de alarma.

El British National Formulary recomienda evitar dosis grandes en pacientes que tienen deterioro de la función hepática. También deberá darse con cuidado a pacientes con dependencia de alcohol, malnutrición crónica, o deshidratación. Puede ocurrir

hepatotoxicidad con el acetaminofén aún en dosis terapéuticas, después de períodos cortos de tratamiento y en pacientes con enfermedad hepática pre-existente.

Pacientes que tengan una hipersensibilidad subyacente al ácido acetilsalicílico y/o medicamentos antiinflamatorios no esteroides AINEs.

Advertencias

El acetaminofén no debe tomarse durante periodos prolongados de tiempo o en dosis mayores, sin consultar a un médico u odontólogo. Si hay alguna sospecha, aunque modesta de sobredosis de acetaminofén, un médico debe ser contactado inmediatamente.

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

- Nueva concentración de los principios activos de acuerdo con el llamado a revisión de oficio del Acta No. 03 de 2014, numeral 3.6.1.
- Modificación de dosificación.
- Modificación de grupo etario.
- Modificación de indicaciones.
- Modificación de contraindicaciones.

Nueva concentración: Cada tableta contiene acetaminofén 325 mg y fosfato de codeína 30 mg.

Esta nueva concentración esta incluida en la Norma Farmacológica: 19.3.0.0.N30.

Nueva dosificación: Adultos y niños a partir de 12 años: 1 tableta 4 veces al día

Grupo etario: Niños a partir de 12 años.

Indicaciones: Analgésico moderadamente narcótico en trastornos dolorosos como cefaleas, dismenorrea, procesos con algias músculo-esqueléticas y neuralgias, ejerce acción anti-pirética.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los componentes, ascitis, toxemia del embarazo, shock hipovolémico o séptico, depresión severa del sistema nervioso, convulsión, hipotiroidismo.

El uso de codeína se contraindica en niños en los que pueda existir un compromiso de la respiración como es el caso de trastornos neuromusculares, patología respiratoria o cardíaca grave, infecciones pulmonares o de vías aéreas superiores, trauma múltiple o aquellos niños que hayan sido sometidos a procedimientos quirúrgicos extensos. La codeína se contraindica en pacientes menores de 18 años que vayan a ser intervenidos de amigdalectomía/adenoidectomía para el manejo del síndrome de apnea obstructiva del sueño. Mujeres durante la lactancia.

Deficiencia conocida de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa

Deterioro de la función hepática (por ejemplo debido a hepatitis).

Síndrome de Gilbert.

Deterioro de la función renal

Precauciones:

Pacientes con hipercapnia, anoxia, depresión respiratoria, convulsión, alcoholismo agudo, hipotiroidismo, asma. EPOC.

Solo debe ser utilizado para el tratamiento del dolor agudo moderado a severo en pacientes mayores de 12 años de edad, cuando no se consideren adecuados analgésicos.

La codeína deberá utilizarse en niños mayores de 12 años a la menor dosis eficaz y durante el menor tiempo posible. La dosis podrá repartirse hasta en 4 tomas diarias, administradas a intervalos no inferiores a 6 horas. La duración total del tratamiento deberá limitarse a 3 días. Se deberá informar a los pacientes o sus cuidadores para que consulten al médico si al cabo de tres días no se ha alcanzado alivio sintomático del dolor, o si presentan señales de alarma.

El British National Formulary recomienda evitar dosis grandes en pacientes que tienen deterioro de la función hepática. También deberá darse con cuidado a pacientes con dependencia de alcohol, malnutrición crónica, o deshidratación. Puede ocurrir hepatotoxicidad con el acetaminofén aún en dosis terapéuticas, después de períodos cortos de tratamiento y en pacientes con enfermedad hepática pre-existente.

Pacientes que tengan una hipersensibilidad subyacente al ácido acetilsalicílico y/o medicamentos antiinflamatorios no esteroides AINEs.

Advertencias

El acetaminofén no debe tomarse durante periodos prolongados de tiempo o en dosis mayores, sin consultar a un médico u odontólogo. Si hay alguna sospecha, aunque modesta de sobredosis de acetaminofén, un médico debe ser contactado inmediatamente

3.1.8.2 ACETAMINOFEN 500mg + CODEÍNA FOSFATO 8mg

Expediente : 20038518
 Radicado : 2015138702
 Fecha : 20/10/2015
 Interesado : C.I Farmacapsulas S.A.

Composición: Cada tableta contiene 500mg de Acetaminofen + 8mg de Codeina fosfato.

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Analgésico moderadamente narcótico.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes, depresión respiratoria, estados asmáticos, adminístrese con precaución en insuficiencia hepática o renal, no administrarse en menores de 7 años, ascitis, toxemia del embarazo, shock hipovolémico o séptico, depresión del sistema nervioso severa, extrema precaución en pacientes con hipercapnia, anoxia, depresión respiratoria, convulsion, alcoholismo agudo, hipotiroidismo, ASMA, EPOC.

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 formulación.
- Modificación de dosificación.
- Modificación de grupo etario.
- Modificación de indicaciones.
- Modificación de contraindicaciones.

Nueva formulación:

Cada tableta contiene acetaminofén 325 mg y fosfato de codeína 8 mg

Nueva dosificación:

Adultos y niños mayores de 12 años En general, se recomienda, 1 tableta cada 6 horas. La dosis máxima diaria será 8 tabletas. La ingestión de los comprimidos puede ayudarse con un sorbo de agua u otro líquido no alcohólico. La posología se debe calcular por la dosis máxima permitida de codeína en adultos: 120 mg/día y de acetaminofén máxima 3 g/día ni sobrepasar los 500 mg por toma.

Observación sobre 12 años: se deja esta edad para ajustarla con los textos de precauciones, arriba:

Precauciones: Solo deben ser utilizados para el tratamiento del dolor agudo moderado a severo en pacientes mayores de 12 años de edad, cuando no se consideren adecuados otros analgésicos como el paracetamol o el ibuprofeno. La codeína deberá utilizarse en niños mayores de 12 años a la menor dosis eficaz y durante el menor tiempo posible.

Igualmente se destaca en grupo etéreo abajo, (numeral 3.1.8 de acta de 2015), que se acepta la edad de 12 años para uso de acetaminofén 325 mg con codeína fosfato 30 mg.

Nuevo grupo etario:
Niños a partir de 12 años

Nuevas indicaciones: Analgésico moderadamente narcótico en trastornos dolorosos como cefaleas, dismenorrea, procesos con algias músculo-esqueléticas y neuralgias, ejerce acción anti-pirética

Nuevas contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes, ascitis, toxemia del embarazo, shock hipovolémico o séptico, depresión severa del sistema nervioso, convulsión, hipotiroidismo.

El uso de codeína se contraindica en niños en los que pueda existir un compromiso de la respiración como es el caso de trastornos neuromusculares, patología respiratoria o cardíaca grave, infecciones pulmonares o de vías aéreas superiores, trauma múltiple o aquellos niños que hayan sido sometidos a procedimientos quirúrgicos extensos. La codeína se contraindica en pacientes menores de 18 años que vayan a ser intervenidos de amigdalectomía/adenoidectomía para el manejo del síndrome de apnea obstructiva del sueño. Mujeres durante la lactancia.

Deficiencia conocida de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa
Deterioro de la función hepática (por ejemplo debido a hepatitis).
Síndrome de Gilbert.
Deterioro de la función renal

Precauciones:
Pacientes con hipercapnia, anoxia, depresión respiratoria, convulsión, alcoholismo agudo, hipotiroidismo, asma. EPOC.

Solo debe ser utilizado para el tratamiento del dolor agudo moderado a severo en pacientes mayores de 12 años de edad, cuando no se consideren adecuados analgésicos como paracetamol o ibuprofeno.

La codeína deberá utilizarse en niños mayores de 12 años a la menor dosis eficaz y durante el menor tiempo posible. La dosis podrá repartirse hasta en 4 tomas diarias, administradas a intervalos no inferiores a 6 horas. La duración total del tratamiento deberá limitarse a 3 días. Se deberá informar a los pacientes o sus cuidadores para que consulten al médico si al cabo de tres días no se ha alcanzado alivio sintomático del dolor, o si presentan señales de alarma.

El British National Formulary recomienda evitar dosis grandes en pacientes que tienen deterioro de la función hepática. También deberá darse con cuidado a pacientes con dependencia de alcohol, malnutrición crónica, o deshidratación. Puede ocurrir hepatotoxicidad con el acetaminofén aún en dosis terapéuticas, después de períodos cortos de tratamiento y en pacientes con enfermedad hepática pre-existente.

Pacientes que tengan una hipersensibilidad subyacente al ácido acetilsalicílico y/o medicamentos antiinflamatorios no esteroides AINEs.

Advertencias

El acetaminofén no debe tomarse durante periodos prolongados de tiempo o en dosis mayores, sin consultar a un médico u odontólogo. Si hay alguna sospecha, aunque modesta de sobredosis de acetaminofén, un médico debe ser contactado inmediatamente.

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

- Nueva concentración de los principios activos de acuerdo con el llamado a revisión de oficio del Acta No. 03 de 2014, numeral 3.6.1.
- Modificación de dosificación.
- Modificación de grupo etario.
- Modificación de indicaciones.
- Modificación de contraindicaciones.

Nueva concentración: Cada tableta contiene acetaminofén 325 mg y fosfato de codeína 8 mg

Esta nueva concentración esta incluida en la Norma Farmacológica: 19.3.0.0.N30.

Nueva dosificación:

Adultos y niños mayores de 12 años En general, se recomienda, 1 tableta cada 6 horas. La dosis máxima diaria será 8 tabletas. La ingestión de los comprimidos puede ayudarse con un sorbo de agua u otro líquido no alcohólico. La posología

se debe calcular por la dosis máxima permitida de codeína en adultos: 120 mg/día y de acetaminofén máxima 3 g/día ni sobrepasar los 500 mg por toma.

Solo deben ser utilizados para el tratamiento del dolor agudo moderado a severo en pacientes mayores de 12 años de edad, cuando no se consideren adecuados otros analgésicos como el paracetamol o el ibuprofeno. La codeína deberá utilizarse en niños mayores de 12 años a la menor dosis eficaz y durante el menor tiempo posible.

Igualmente se destaca en grupo etéreo abajo, (numeral 3.1.8 de acta de 2015), que se acepta la edad de 12 años para uso de acetaminofén 325 mg con codeína fosfato 30 mg.

Observación sobre 12 años: se deja esta edad para ajustarla con los textos de precauciones, arriba:

Solo deben ser utilizados para el tratamiento del dolor agudo moderado a severo en pacientes mayores de 12 años de edad, cuando no se consideren adecuados otros analgésicos como el paracetamol o el ibuprofeno. La codeína deberá utilizarse en niños mayores de 12 años a la menor dosis eficaz y durante el menor tiempo posible.

Grupo etario: Niños a partir de 12 años

Indicaciones: Analgésico moderadamente narcótico en trastornos dolorosos como cefaleas, dismenorrea, procesos con algias músculo-esqueléticas y neuralgias, ejerce acción anti-pirética

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes, ascitis, toxemia del embarazo, shock hipovolémico o séptico, depresión severa del sistema nervioso, convulsión, hipotiroidismo.

El uso de codeína se contraindica en niños en los que pueda existir un compromiso de la respiración como es el caso de trastornos neuromusculares, patología respiratoria o cardíaca grave, infecciones pulmonares o de vías aéreas superiores, trauma múltiple o aquellos niños que hayan sido sometidos a procedimientos quirúrgicos extensos. La codeína se contraindica en pacientes menores de 18 años que vayan a ser intervenidos de amigdalectomía/adenoidectomía para el manejo del síndrome de apnea obstructiva del sueño. Mujeres durante la lactancia.

Deficiencia conocida de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa
Deterioro de la función hepática (por ejemplo debido a hepatitis).
Síndrome de Gilbert.
Deterioro de la función renal

Precauciones:

Pacientes con hipercapnia, anoxia, depresión respiratoria, convulsión, alcoholismo agudo, hipotiroidismo, asma. EPOC.

Solo debe ser utilizado para el tratamiento del dolor agudo moderado a severo en pacientes mayores de 12 años de edad, cuando no se consideren adecuados analgésicos.

La codeína deberá utilizarse en niños mayores de 12 años a la menor dosis eficaz y durante el menor tiempo posible. La dosis podrá repartirse hasta en 4 tomas diarias, administradas a intervalos no inferiores a 6 horas. La duración total del tratamiento deberá limitarse a 3 días. Se deberá informar a los pacientes o sus cuidadores para que consulten al médico si al cabo de tres días no se ha alcanzado alivio sintomático del dolor, o si presentan señales de alarma.

El British National Formulary recomienda evitar dosis grandes en pacientes que tienen deterioro de la función hepática. También deberá darse con cuidado a pacientes con dependencia de alcohol, malnutrición crónica, o deshidratación. Puede ocurrir hepatotoxicidad con el acetaminofén aún en dosis terapéuticas, después de períodos cortos de tratamiento y en pacientes con enfermedad hepática pre-existente.

Pacientes que tengan una hipersensibilidad subyacente al ácido acetilsalicílico y/o medicamentos antiinflamatorios no esteroides AINEs.

Advertencias:

El acetaminofén no debe tomarse durante periodos prolongados de tiempo o en dosis mayores, sin consultar a un médico u odontólogo. Si hay alguna sospecha, aunque modesta de sobredosis de acetaminofén, un médico debe ser contactado inmediatamente.

3.1.8.3 APRIX

Expediente : 19931777
 Radicado : 2015138688
 Fecha : 20/10/2015
 Interesado : Novamed S.A

Composición: Cada tableta contiene 500mg de Acetaminofen + 8mg de Codeina fosfato.

Forma farmacéutica: Tableta.

Indicaciones: En trastornos dolorosos como cefaleas, dismenorrea, procesos con algias musculoesqueléticas, mialgias y neuralgias, ejerce acción antipirética.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes, depresión respiratoria, estado asmático. Adminístrese con precaución en insuficiencia renal o hepática. No administrar en menores de siete años, ascitis, toxemia del embarazo, shock hipovolemico o septico, depresión severa del sistema nervioso, extrema precaución en pacientes con hipercapnia, anoxia, depresión respiratoria, convulsión, alcoholismo agudo, hipotiroidismo, ASMA. EPOC.

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

- Modificación de Formulación.
- Modificación de Dosificación.
- Modificación de Grupo Etario.
- Modificación de indicaciones.
- Modificación de contraindicaciones.

Nueva formulación:

Cada tableta contiene acetaminofén 325 mg y fosfato de codeína 8 mg.

Nueva dosificación:

Se destaca esta parte de textos que recomiendan uso a partir de los 12 años., porque más adelante en el concepto del acta dice 15 años, creando ambivalencia.

Dosificación y Grupo Etario: Adultos y niños mayores de 12 años En general, se recomienda, 1 tableta cada 6 horas. La dosis máxima diaria será 8 tabletas. La ingestión de los comprimidos puede ayudarse con un sorbo de agua u otro líquido no alcohólico. La posología se debe calcular por la dosis máxima permitida de codeína en adultos: 120 mg/día y de acetaminofén máxima 3 g/día ni sobrepasar los 500 mg por toma

Observación sobre 12 años: se deja esta edad para ajustarla con los textos de precauciones, arriba:

Precauciones: Solo deben ser utilizados para el tratamiento del dolor agudo moderado a severo en pacientes mayores de 12 años de edad, cuando no se consideren adecuados otros analgésicos como el paracetamol o el ibuprofeno. La codeína deberá utilizarse en niños mayores de 12 años a la menor dosis eficaz y durante el menor tiempo posible

Igualmente se destaca en grupo etáreo abajo, (numeral 3.1.8 de acta de 2015), que se acepta la edad de 12 años para uso de acetaminofén 325 mg con codeína fosfato 30 mg.

Nuevo Grupo Etario:

Niños a partir de 12 años

Nuevas indicaciones: Analgésico moderadamente narcótico en trastornos dolorosos como cefaleas, dismenorrea, procesos con algias músculo-esqueléticas y neuralgias, ejerce acción anti-pirética.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los componentes, ascitis, toxemia del embarazo, shock hipovolémico o séptico, depresión severa del sistema nervioso, convulsión, hipotiroidismo.

El uso de codeína se contraindica en niños en los que pueda existir un compromiso de la respiración como es el caso de trastornos neuromusculares, patología respiratoria o cardiaca grave, infecciones pulmonares o de vías aéreas superiores, trauma múltiple o aquellos niños que hayan sido sometidos a procedimientos quirúrgicos extensos. La codeína se contraindica en pacientes menores de 18 años que vayan a ser intervenidos de amigdalectomía/adenoidectomía para el manejo del síndrome de apnea obstructiva del sueño. Mujeres durante la lactancia.

Deficiencia conocida de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa

Deterioro de la función hepática (por ejemplo debido a hepatitis).

Síndrome de Gilbert.

Deterioro de la función renal

Precauciones:

Pacientes con hipercapnia, anoxia, depresión respiratoria, convulsión, alcoholismo agudo, hipotiroidismo, asma. EPOC.

Solo debe ser utilizado para el tratamiento del dolor agudo moderado a severo en pacientes mayores de 12 años de edad, cuando no se consideren adecuados analgésicos como paracetamol o ibuprofeno.

La codeína deberá utilizarse en niños mayores de 12 años a la menor dosis eficaz y durante el menor tiempo posible. La dosis podrá repartirse hasta en 4 tomas diarias, administradas a intervalos no inferiores a 6 horas. La duración total del tratamiento deberá limitarse a 3 días. Se deberá informar a los pacientes o sus cuidadores para que consulten al médico si al cabo de tres días no se ha alcanzado alivio sintomático del dolor, o si presentan señales de alarma.

El British National Formulary recomienda evitar dosis grandes en pacientes que tienen deterioro de la función hepática. También deberá darse con cuidado a pacientes con dependencia de alcohol, malnutrición crónica, o deshidratación. Puede ocurrir hepatotoxicidad con el acetaminofén aún en dosis terapéuticas, después de períodos cortos de tratamiento y en pacientes con enfermedad hepática pre-existente.

Pacientes que tengan una hipersensibilidad subyacente al ácido acetilsalicílico y/o medicamentos antiinflamatorios no esteroides AINEs.

Advertencias

El acetaminofén no debe tomarse durante periodos prolongados de tiempo o en dosis mayores, sin consultar a un médico u odontólogo. Si hay alguna sospecha, aunque modesta de sobredosis de acetaminofén, un médico debe ser contactado inmediatamente.

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

- Nueva concentración de los principios activos de acuerdo con el llamado a revisión de oficio del Acta No. 03 de 2014, numeral 3.6.1.
- Modificación de dosificación.
- Modificación de grupo etario.
- Modificación de indicaciones.
- Modificación de contraindicaciones.

Nueva concentración: Cada tableta contiene acetaminofén 325 mg y fosfato de codeína 8 mg.

Esta nueva concentración esta incluida en la Norma Farmacológica: 19.3.0.0.N30.

Nueva dosificación:

Se destaca esta parte de textos que recomiendan uso a partir de los 12 años., porque más adelante en el concepto del acta dice 15 años, creando ambivalencia.

Dosificación y Grupo Etario: Adultos y niños mayores de 12 años En general, se recomienda, 1 tableta cada 6 horas. La dosis máxima diaria será 8 tabletas. La ingestión de los comprimidos puede ayudarse con un sorbo de agua u otro líquido no alcohólico. La posología se debe calcular por la dosis máxima permitida de codeína en adultos: 120 mg/día y de acetaminofén máxima 3 g/día ni sobrepasar los 500 mg por toma

Observación sobre 12 años: se deja esta edad para ajustarla con los textos de precauciones, arriba:

Solo deben ser utilizados para el tratamiento del dolor agudo moderado a severo en pacientes mayores de 12 años de edad, cuando no se consideren adecuados otros analgésicos como el paracetamol o el ibuprofeno. La codeína deberá utilizarse en niños mayores de 12 años a la menor dosis eficaz y durante el menor tiempo posible

Igualmente se destaca en grupo etéreo abajo, (numeral 3.1.8 de acta de 2015), que se acepta la edad de 12 años para uso de acetaminofén 325 mg con codeína fosfato 30 mg.

Grupo Etario: Niños a partir de 12 años

Indicaciones: Analgésico moderadamente narcótico en trastornos dolorosos como cefaleas, dismenorrea, procesos con algias músculo-esqueléticas y neuralgias, ejerce acción anti-pirética.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los componentes, ascitis, toxemia del embarazo, shock hipovolémico o séptico, depresión severa del sistema nervioso, convulsión, hipotiroidismo.

El uso de codeína se contraindica en niños en los que pueda existir un compromiso de la respiración como es el caso de trastornos neuromusculares, patología respiratoria o cardiaca grave, infecciones pulmonares o de vías aéreas superiores, trauma múltiple o aquellos niños que hayan sido sometidos a procedimientos quirúrgicos extensos. La codeína se contraindica en pacientes menores de 18 años que vayan a ser intervenidos de amigdalectomía/adenoidectomía para el manejo del síndrome de apnea obstructiva del sueño. Mujeres durante la lactancia.

Deficiencia conocida de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa
Deterioro de la función hepática (por ejemplo debido a hepatitis).
Síndrome de Gilbert.
Deterioro de la función renal

Precauciones:

Pacientes con hipercapnia, anoxia, depresión respiratoria, convulsión, alcoholismo agudo, hipotiroidismo, asma. EPOC.

Solo debe ser utilizado para el tratamiento del dolor agudo moderado a severo en pacientes mayores de 12 años de edad, cuando no se consideren adecuados analgésicos.

La codeína deberá utilizarse en niños mayores de 12 años a la menor dosis eficaz y durante el menor tiempo posible. La dosis podrá repartirse hasta en 4 tomas diarias, administradas a intervalos no inferiores a 6 horas. La duración total del tratamiento deberá limitarse a 3 días. Se deberá informar a los pacientes o sus cuidadores para que consulten al médico si al cabo de tres días no se ha alcanzado alivio sintomático del dolor, o si presentan señales de alarma.

El British National Formulary recomienda evitar dosis grandes en pacientes que tienen deterioro de la función hepática. También deberá darse con cuidado a pacientes con dependencia de alcohol, malnutrición crónica, o deshidratación. Puede ocurrir hepatotoxicidad con el acetaminofén aún en dosis terapéuticas, después de períodos cortos de tratamiento y en pacientes con enfermedad hepática pre-existente.

Pacientes que tengan una hipersensibilidad subyacente al ácido acetilsalicílico y/o medicamentos antiinflamatorios no esteroides AINEs.

Advertencias:

El acetaminofén no debe tomarse durante periodos prolongados de tiempo o en dosis mayores, sin consultar a un médico u odontólogo. Si hay alguna sospecha, aunque modesta de sobredosis de acetaminofén, un médico debe ser contactado inmediatamente.

3.1.8.4. APRIX F

Expediente : 19931776
 Radicado : 2015138696
 Fecha : 20/10/2015
 Interesado : Novamed S.A

Composición: Cada tableta contiene 500mg de Acetaminfen + 30mg de Codeina Fofato

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Analgésico moderadamente narcótico.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes, depresión respiratoria, estados asmáticos, adminístrese con precaución en insuficiencia hepática o renal, no

administrarse en menores de 7 años, ascitis, toxemia del embarazo, shock hipovolémico o séptico, depresión del sistema nervioso severa, extrema precaución en pacientes con hipercapnia, anoxia, depresión respiratoria, convulsión, alcoholismo agudo, hipotiroidismo, ASMA, EPOC.

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 Formulación.
- Modificación de Dosificación.
- Modificación de Grupo Etario.
- Modificación de indicaciones.
- Modificación de contraindicaciones.

Nueva formulación: Cada tableta contiene acetaminofén 325 mg y fosfato de codeína 30 mg.

Nueva dosificación: Adultos y niños a partir de 12 años: 1 tableta 4 veces al día.

Nuevo Grupo Etario: Niños a partir de 12 años.

Nuevas indicaciones:

Analgésico moderadamente narcótico en trastornos dolorosos como cefaleas, dismenorrea, procesos con algias músculo-esqueléticas y neuralgias, ejerce acción anti-pirética.

Nuevas Contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los componentes, ascitis, toxemia del embarazo, shock hipovolémico o séptico, depresión severa del sistema nervioso, convulsión, hipotiroidismo.

El uso de codeína se contraindica en niños en los que pueda existir un compromiso de la respiración como es el caso de trastornos neuromusculares, patología respiratoria o cardiaca grave, infecciones pulmonares o de vías aéreas superiores, trauma múltiple o aquellos niños que hayan sido sometidos a procedimientos quirúrgicos extensos. La codeína se contraindica en pacientes menores de 18 años que vayan a ser intervenidos de amigdalectomía/adenoidectomía para el manejo del síndrome de apnea obstructiva del sueño. Mujeres durante la lactancia.

Deficiencia conocida de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa

Deterioro de la función hepática (por ejemplo debido a hepatitis).
 Síndrome de Gilbert.
 Deterioro de la función renal

Precauciones:

Pacientes con hipercapnia, anoxia, depresión respiratoria, convulsión, alcoholismo agudo, hipotiroidismo, asma. EPOC.

Solo debe ser utilizado para el tratamiento del dolor agudo moderado a severo en pacientes mayores de 12 años de edad, cuando no se consideren adecuados analgésicos como paracetamol o ibuprofeno.

La codeína deberá utilizarse en niños mayores de 12 años a la menor dosis eficaz y durante el menor tiempo posible. La dosis podrá repartirse hasta en 4 tomas diarias, administradas a intervalos no inferiores a 6 horas. La duración total del tratamiento deberá limitarse a 3 días. Se deberá informar a los pacientes o sus cuidadores para que consulten al médico si al cabo de tres días no se ha alcanzado alivio sintomático del dolor, o si presentan señales de alarma.

El British National Formulary recomienda evitar dosis grandes en pacientes que tienen deterioro de la función hepática. También deberá darse con cuidado a pacientes con dependencia de alcohol, malnutrición crónica, o deshidratación. Puede ocurrir hepatotoxicidad con el acetaminofén aún en dosis terapéuticas, después de períodos cortos de tratamiento y en pacientes con enfermedad hepática pre-existente. Pacientes que tengan una hipersensibilidad subyacente al ácido acetilsalicílico y/o medicamentos antiinflamatorios no esteroides AINEs.

Advertencias:

El acetaminofén no debe tomarse durante periodos prolongados de tiempo o en dosis mayores, sin consultar a un médico u odontólogo. Si hay alguna sospecha, aunque modesta de sobredosis de acetaminofén, un médico debe ser contactado inmediatamente.

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

- **Nueva concentración de los principios activos de acuerdo con el llamado a revisión de oficio del Acta No. 03 de 2014, numeral 3.6.1.**
- **Modificación de dosificación.**
- **Modificación de grupo etario.**
- **Modificación de indicaciones.**

- **Modificación de contraindicaciones.**

Nueva concentración: Cada tableta contiene acetaminofén 325 mg y fosfato de codeína 30 mg.

Esta nueva concentración esta incluida en la Norma Farmacológica: 19.3.0.0.N30.

Nueva Dosificación: Adultos y niños a partir de 12 años: 1 tableta 4 veces al día.

Grupo Etario: Niños a partir de 12 años.

Indicaciones:

Analgésico moderadamente narcótico en trastornos dolorosos como cefaleas, dismenorrea, procesos con algias músculo-esqueléticas y neuralgias, ejerce acción anti-pirética.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los componentes, ascitis, toxemia del embarazo, shock hipovolémico o séptico, depresión severa del sistema nervioso, convulsión, hipotiroidismo.

El uso de codeína se contraindica en niños en los que pueda existir un compromiso de la respiración como es el caso de trastornos neuromusculares, patología respiratoria o cardíaca grave, infecciones pulmonares o de vías aéreas superiores, trauma múltiple o aquellos niños que hayan sido sometidos a procedimientos quirúrgicos extensos. La codeína se contraindica en pacientes menores de 18 años que vayan a ser intervenidos de amigdalectomía/adenoidectomía para el manejo del síndrome de apnea obstructiva del sueño. Mujeres durante la lactancia.

Deficiencia conocida de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa
Deterioro de la función hepática (por ejemplo debido a hepatitis).
Síndrome de Gilbert.
Deterioro de la función renal

Precauciones:

Pacientes con hipercapnia, anoxia, depresión respiratoria, convulsión, alcoholismo agudo, hipotiroidismo, asma. EPOC.

Solo debe ser utilizado para el tratamiento del dolor agudo moderado a severo en pacientes mayores de 12 años de edad, cuando no se consideren adecuados analgésicos.

La codeína deberá utilizarse en niños mayores de 12 años a la menor dosis eficaz y durante el menor tiempo posible. La dosis podrá repartirse hasta en 4 tomas diarias, administradas a intervalos no inferiores a 6 horas. La duración total del tratamiento deberá limitarse a 3 días. Se deberá informar a los pacientes o sus cuidadores para que consulten al médico si al cabo de tres días no se ha alcanzado alivio sintomático del dolor, o si presentan señales de alarma.

El British National Formulary recomienda evitar dosis grandes en pacientes que tienen deterioro de la función hepática. También deberá darse con cuidado a pacientes con dependencia de alcohol, malnutrición crónica, o deshidratación. Puede ocurrir hepatotoxicidad con el acetaminofén aún en dosis terapéuticas, después de períodos cortos de tratamiento y en pacientes con enfermedad hepática pre-existente.

Pacientes que tengan una hipersensibilidad subyacente al ácido acetilsalicílico y/o medicamentos antiinflamatorios no esteroideos AINEs.

Advertencias:

El acetaminofén no debe tomarse durante periodos prolongados de tiempo o en dosis mayores, sin consultar a un médico u odontólogo. Si hay alguna sospecha, aunque modesta de sobredosis de acetaminofén, un médico debe ser contactado inmediatamente.

3.1.9. MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN

A) PRODUCTOS BIOLÓGICOS/BIOTECNOLÓGICOS

3.1.9.1. HUMIRA

Expediente : 19939766
 Radicado : 2015130002
 Fecha : 01/10/2015
 Interesado : AbbVie S.A.S.

Composición: Cada jeringa prellenada de 0.8 mL contiene 40mg de adalimumab.

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

Adultos:

Indicado para reducir los signos y síntomas e inhibir la progresión del daño estructural en pacientes adultos con artritis reumatoide moderada a severamente activa que no han

respondido satisfactoriamente a uno o más agentes antirreumáticos modificadores de enfermedad (ARME). Puede emplearse solo o en combinación con metotrexato y otros agentes ARME.

Artritis psoriática y artritis temprana.

Espondilitis anquilosante.

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

Tratamiento de la psoriasis en placa crónica moderada a severa.

Inhibición de la progresión del daño estructural y mejora en la función física en pacientes con artritis psoriática.

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

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

Pediatría:

Humira® está indicado para reducir los signos y síntomas de la artritis idiopática juvenil poliarticular (pja, por sus siglas en inglés) activa, de moderada a severa, en pacientes de 2 años de edad y mayores.

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

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

- Modificación de Dosificación.
- Modificación de Grupo etario.
- Modificación de Indicaciones.
- Inserto versión CCDS 03321114 Noviembre/ 2014, Hidradenitis supurativa
- Información para prescribir CCDS 03321114 Noviembre/ 2014, Hidradenitis supurativa

Nueva dosificación:

Adicional al régimen de dosificación para las indicaciones ya aprobadas, se incluye información de dosificación para Hidradenitis supurativa.

Hidradenitis supurativa

La dosis recomendada de Humira para pacientes adultos con Hidradenitis supurativa (HS) es una dosis inicial de 160mg en el Día 1 (administrada como cuatro inyecciones de 40mg en un día o dos inyecciones de 40mg diarias durante dos días consecutivos), seguidos de 80mg dos semanas después al Día 15 (administrados como dos inyecciones de 40mg en un día). Dos semanas después (Día 29) continuar con una dosis de 40mg cada semana. Si fuera necesario, es posible continuar con el uso de antibióticos durante el tratamiento con Humira.

Si el tratamiento necesita ser interrumpido, Humira puede volver a ser introducido.

En pacientes que no presenten ningún beneficio luego de 12 semanas de tratamiento, debe reconsiderarse la continuación de la terapia.

Pediatría

Artritis Idiopática Juvenil

Artritis relacionada con Entesitis: (En proceso de aprobación)

La dosis recomendada de Humira para pacientes de 6 años de edad o mayores, con artritis relacionada con entesitis, es de 24 mg/m² de área de superficie corporal, hasta un máximo de una dosis simple de 40 mg de adalimumab, administrada en semanas alternas por vía de inyección subcutánea. El volumen de la inyección se selecciona en base a la altura y peso del paciente (Tabla 2). (En proceso de aprobación)

Tabla 2: Dosis de Humira en Mililitros (mL) por Estatura y Peso de Niños con Artritis relacionada con Entesitis

Altura (cm)	Peso corporal total (Kg)													
	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	
80	0.2	0.3	0.3	0.3										
90	0.2	0.3	0.3	0.4	0.4	0.4								
100	0.3	0.3	0.3	0.4	0.4	0.4	0.5	0.5						
110	0.3	0.3	0.4	0.4	0.4	0.5	0.5	0.5	0.5	0.6	0.6			
120	0.3	0.4	0.4	0.4	0.5	0.5	0.5	0.6	0.6	0.6	0.6	0.7	0.7	
130		0.4	0.4	0.5	0.5	0.5	0.6	0.6	0.6	0.6	0.7	0.7	0.7	
140		0.4	0.4	0.5	0.5	0.6	0.6	0.6	0.7	0.7	0.7	0.7	0.8*	
150			0.5	0.5	0.6	0.6	0.6	0.7	0.7	0.7	0.7	0.8*	0.8*	
160			0.5	0.5	0.6	0.6	0.7	0.7	0.7	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*	
170				0.6	0.6	0.6	0.7	0.7	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*	
180					0.6	0.7	0.7	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*	

* La dosis única máxima es 40 mg (0.8 mL)

Humira no ha sido estudiado en pacientes con artritis relacionada con Entesitis, de menos de 6 años de edad.

Psoriasis en Placa en pediatría (En proceso de aprobación)

La dosis recomendada de Humira es de 0.8mg/Kg (hasta un máximo de 40mg por dosis) administrada por vía subcutánea semanalmente durante las primeras dos dosis y luego de eso en semanas alternas. La terapia por más de 16 semanas debe ser cuidadosamente considerada en los pacientes que no han respondido durante este periodo de tiempo.

Si se indica la continuación del tratamiento, se debe seguir la guía descrita anteriormente respecto a la dosis y a la duración del tratamiento.

No hay relevancia en el uso de Humira en niños de menos de 4 años de edad en esta indicación.

El volumen de las inyecciones debe estar basado en el peso corporal del paciente (Tabla 3). (En proceso de aprobación)

Tabla 3: Dosis de Humira en mililitros (mL) por peso corporal en pacientes pediátricos con psoriasis

Peso corporal (Kg)	Dosis en Psoriasis pediátrica
13 – 16	0.2 mL (10 mg)
17 – 22	0.3 mL (15 mg)
23 – 28	0.4 mL (20 mg)
29 – 34	0.5 mL (25 mg)
35 – 40	0.6 mL (30 mg)



41 – 46	0.7 mL (35 mg)
47+	0.8 mL (40 mg)

Nuevo Grupo etario:

Se solicita la inclusión de la indicación nueva Hidradenitis supurativa en el grupo etareo adultos

Pediatría

Psoriasis en Placa en pediatría

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

Nueva indicación:

Adultos:

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

Artritis psoriática y artritis temprana.

Espondilitis anquilosante.

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

Tratamiento de la psoriasis en placa crónica moderada a severa.

Inhibición de la progresión del daño estructural y mejora en la función física en pacientes con artritis psoriática.

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

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

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

Humira está indicado para el tratamiento de Hidradenitis supurativa activa de moderada a severa (acné inverso) en pacientes adultos con respuesta inadecuada a la terapia sistémica convencional de la HS.

Pediatría:

- Artritis Idiopática Juvenil
- Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular
- Humira está indicado para reducir los signos y síntomas de la artritis idiopática juvenil poliarticular (pJIA, por sus siglas en inglés) activa, de moderada a severa, en pacientes de 2 años de edad y mayores. Humira puede usarse solo o en combinación con metotrexato.
- Artritis relacionada con Entesitis
- Humira está indicado para el tratamiento de Artritis relacionada con Entesitis, en pacientes de 6 años de edad y mayores, que han tenido una respuesta inadecuada, o que son intolerantes a la terapia convencional.
- Psoriasis en placa en pediatría.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que se requieren más estudios clínicos que permitan determinar con mayor certeza y mayor consistencia la relación riesgo beneficio en la indicación propuesta en Hidradenitis supurativa activa, teniendo en cuenta la cronicidad de la enfermedad y las posibles asociaciones de la misma con otras patologías.

3.1.9.2. XOLAIR® 150 mg

Expediente : 19953339
Radicado : 2015151991
Fecha : 13/11/2015

Interesado : Novartis de Colombia S.A

Composición: Cada vial contienen 150mg de Omalizumab.

Forma farmacéutica: Polvos

Indicaciones:

Asma

Xolair® (omalizumab) está indicado para el tratamiento de los adultos y niños (mayores de 6 años) afectados de asma alérgica persistente moderada o grave, cuyos síntomas no pueden controlarse debidamente con corticoesteroides inhalados.

Urticaria crónica espontánea

Xolair® (omalizumab) está indicado como tratamiento adicional/complementario de adultos y adolescentes (mayores de 12 años) afectados con urticaria crónica espontánea, que han sido refractarios a la terapia estándar con antihistamínicos.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes

Advertencias y precauciones:

Reacciones alérgicas:

Como sucede con cualquier otra proteína, pueden sobrevenir reacciones alérgicas locales o generales, incluso reacciones anafilácticas, cuando se administra xolair®

. Por consiguiente, se debe tener a mano algún medicamento para el tratamiento inmediato de las reacciones anafilácticas tras la administración de xolair®

. Se debe comunicar al paciente la posibilidad de que ocurran dichas reacciones y que, en caso de padecerlas, acuda al médico de inmediato. Rara vez se han observado reacciones anafilácticas en los ensayos clínicos.

Desde la comercialización del producto se han registrado reacciones anafilácticas y anafilactoides después de la primera administración o de administraciones posteriores de xolair®

-casi todas esas reacciones ocurrieron en un plazo de dos horas, pero algunas después de dos horas.

Al igual que sucede con otros anticuerpos monoclonales humanizados obtenidos por ingeniería genética, los pacientes pueden, en contadas ocasiones, generar anticuerpos contra el omalizumab.

Rara vez se han registrado casos de enfermedad del suero y reacciones similares a la enfermedad del suero (que son reacciones de hipersensibilidad retardada de tipo iii) en pacientes tratados con anticuerpos monoclonales humanizados, como el omalizumab. Estas reacciones comienzan típicamente 1-5 días después de la administración de la primera inyección o de las inyecciones siguientes e incluso después de tratamientos más prolongados. Entre los síntomas indicativos de la enfermedad del suero figuran artritis o artralgiás, exantemas (urticaria u otras formas), fiebre y linfadenopatías. Los antihistamínicos y los corticoesteroides pueden ser útiles para prevenir o tratar este trastorno y hay que pedir a los pacientes que refieran cualquier síntoma sospechoso.

Parasitosis:

La ige puede estar implicada en reacciones inmunitarias a ciertas infestaciones. Un ensayo comparativo con placebo efectuado en pacientes alérgicos con riesgo crónico elevado de helmintosis reveló un leve aumento de la tasa de infestación con el omalizumab, pero el curso, la gravedad y la respuesta al tratamiento de la infestación no presentaban diferencias. La tasa de helmintosis en el programa clínico general, que no fue diseñado para detectar tales infestaciones, fue inferior a 1 de cada 1000 pacientes. No obstante, podría ser necesario tener cautela en pacientes expuestos a un elevado riesgo de contraer helmintosis, especialmente cuando se viaje a zonas donde las helmintosis sean endémicas. Si los pacientes no responden al tratamiento antihelmíntico recomendado, hay que pensar en retirar el tratamiento con xolair®.

Generales:

Xolair® no está indicado para el tratamiento de las agudizaciones del asma, de los broncoespasmos agudos ni de los estados asmáticos de carácter agudo.

Xolair® no ha sido estudiado en pacientes con síndrome de hiperinmuglobulinemia e o aspergilosis broncopulmonar alérgica, ni como tratamiento preventivo de reacciones anafilácticas.

Xolair® no ha sido suficientemente estudiado como tratamiento de la dermatitis atópica, la rinitis alérgica o la alergia alimentaria.

Tampoco ha sido estudiado en pacientes con enfermedades autoinmunitarias, procesos mediados por inmunocomplejos o disfunción renal o hepática subyacente. Se debe tener cautela cuando se administre xolair® a estos pacientes.

No se recomienda la interrupción brusca de la administración de corticoesteroides sistémicos o inhalados después de instaurar la terapia con xolair®

. Las reducciones de los corticoesteroides deben realizarse bajo supervisión directa de un médico y posiblemente deban hacerse de forma gradual.

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

- Modificación de dosificación.
- Modificación de Reacciones adversas.

Nueva dosificación:

Formas farmacéuticas

Polvo y disolvente para solución inyectable

Polvo: liofilizado blanco a blanquecino en un vial de vidrio.

Disolvente: solución límpida e incolora en una ampolla de vidrio.

Un vial de Xolair 75 mg (polvo y disolvente para solución inyectable) proporciona 75 mg de omalizumab. La solución reconstituida de Xolair contiene 125 mg/ml de omalizumab (75 mg en 0,6 ml).

Un vial de Xolair 150 mg (polvo y disolvente para solución inyectable) proporciona 150 mg de omalizumab. La solución reconstituida de Xolair contiene 125 mg/ml de omalizumab (150 mg en 1,2 ml).

Solución inyectable

Solución límpida a ligeramente opalescente, de incolora a levemente amarillo-parduzca, en una jeringa precargada.

Una jeringa precargada de 0,5 ml contiene 75 mg de omalizumab.

Una jeringa precargada de 1 ml contiene 150 mg de omalizumab.

Sustancia activa

El omalizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado obtenido de una línea celular de mamífero.

Es posible que algunas dosis y formas farmacéuticas no estén disponibles en todos los países.

Excipientes

Polvo y disolvente para solución inyectable

Polvo: sacarosa, L-histidina, clorhidrato de L-histidina monohidratado, polisorbato 20.

Disolvente: agua para preparaciones inyectables.

Solución inyectable en jeringa precargada

Clorhidrato de L-arginina, clorhidrato de L-histidina, L-histidina, polisorbato 20, agua para inyectables.

Las formulaciones farmacéuticas pueden diferir de un país a otro.

Nevadas reacciones adversas:

REACCIONES ADVERSAS

Asma alérgica

Resumen del perfil toxicológico

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en los estudios clínicos con adultos y adolescentes (mayores de 12 años) fueron cefaleas y reacciones en el lugar de la inyección, como dolor, tumefacción, eritema y prurito. En los estudios clínicos efectuados en pacientes de 6 a <12 años de edad, las reacciones adversas más frecuentes fueron las cefaleas, la fiebre y el dolor en la parte superior del abdomen. La mayoría de los acontecimientos eran de intensidad leve o moderada.

Resumen tabulado de las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos

La Tabla 5 recoge las reacciones adversas registradas en los estudios clínicos en la población total con asma alérgica tratada con Xolair del análisis de la seguridad, desglosadas por clase de órgano, aparato o sistema y por frecuencia. Según su frecuencia se clasifican en: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$; $< 1/10$), infrecuentes ($\geq 1/1000$; $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\ 000$; $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10\ 000$).

Tabla 5 Reacciones adversas observadas en los estudios clínicos

Infecciones e infestaciones	
Infrecuente	Faringitis
Raro	Parasitosis
Trastornos del sistema inmunitario	
Raro	Reacciones anafilácticas y otros trastornos alérgicos, producción de anticuerpos contra el fármaco
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuente	Cefalea**
Infrecuente	Mareos, somnolencia, parestesias, síncope
Trastornos vasculares	
Infrecuente	Hipotensión postural, crisis vasomotoras
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	
Infrecuente	Tos, broncoespasmo alérgico
Raro	Edema laríngeo
Trastornos gastrointestinales	
Frecuente	Dolor en la parte superior del abdomen*
Infrecuente	Náuseas, diarrea, signos y síntomas dispépticos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	

Infrecuente	Urticaria, exantema, prurito, fotosensibilidad
Raro	Angioedema
Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración	
Muy frecuente	Fiebre (pirexia*)
Frecuente	Reacciones en el lugar de la inyección, como dolor, eritema, prurito e hinchazón
Infrecuente	Aumento de peso, fatiga, brazos edematosos, síndrome seudogripal

* En niños de entre 6 y <12 años de edad

** Muy frecuente en niños de entre 6 y <12 años de edad

Las frecuencias de las reacciones adversas observadas en los pacientes que recibieron el tratamiento activo fueron muy similares a las del grupo de comparación.

Lista de reacciones adversas mencionadas en notificaciones espontáneas desde la comercialización del producto:

Las reacciones que se describen a continuación se han identificado a través de notificaciones espontáneas.

Trastornos del sistema inmunitario:

Reacciones anafilácticas y anafilactoides después de la primera administración o de administraciones subsiguientes, enfermedad del suero.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Alopecia.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: Trombocitopenia idiopática grave.

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino: Vasculitis granulomatosa alérgica (Síndrome de Churg-Strauss).

Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo: Artralgia, mialgia, hinchazón articular.

Descripción de los aspectos toxicológicos más importantes para las indicaciones de asma alérgica y UEC

Los estudios clínicos en la UEC no han arrojado ningún dato importante que pudiera exigir una modificación de los apartados siguientes.

Anafilaxia

Se ha estimado que, desde la comercialización del producto, la frecuencia de anafilaxia en pacientes tratados con Xolair ha sido del 0,2%, tomando como base de cálculo el número total de reacciones anafilácticas notificadas y una exposición total estimada superior a 500 000 años-paciente.

El riesgo de presentar reacciones anafilácticas después de la administración de Xolair podría ser mayor en los pacientes con antecedentes de anafilaxia sin relación con el omalizumab

Estudios Clínicos

Asma alérgica

Adultos y adolescentes >12 años de edad

La seguridad y la eficacia de Xolair se evaluaron en cinco ensayos comparativos con placebo, aleatorizados, con doble enmascaramiento y multicéntricos.

Dos estudios idénticos de 16 semanas (los estudios 1 y 2) demostraron la seguridad y la eficacia del omalizumab como tratamiento complementario en 1071 asmáticos alérgicos, que eran sintomáticos pese a su tratamiento con corticoesteroides inhalados (entre 500 µg y 1200 µg/día de dipropionato de beclometasona).

En ambos ensayos, el omalizumab fue superior al placebo en lo que concierne al criterio principal de agudización asmática (agravamiento del asma con necesidad de corticoesteroides sistémicos o una duplicación de la dosis de beclometasona inicial del paciente). El número de agudizaciones del asma fue significativamente inferior en el grupo del omalizumab ($p=0,006$ y $p<0,001$ en los estudios 1 y 2, respectivamente). Menos pacientes tratados con omalizumab experimentaron agudizaciones del asma (14,6% frente al 23,3%, $p=0,009$ en el estudio 1 y 12,8% frente al 30,5%, $p<0,001$ en el estudio 2).

En las fases de extensión con doble enmascaramiento de ambos estudios de hasta un año de duración, se siguió registrando una menor frecuencia de agudizaciones asmáticas en los pacientes tratados con omalizumab en comparación con el placebo.

En los estudios 1 y 2, se pudo demostrar una mejoría clínicamente importante de la calidad de vida del paciente asmático –valorada por medio del “Cuestionario de calidad de vida en pacientes con asma” de Juniper– al final de la fase principal del estudio de 28 semanas de duración en el grupo de Xolair, en comparación con el placebo (diferencia con respecto al placebo $p \leq 0,001$ en los estudios 1 y 2).

En el estudio 3, se demostró la seguridad y el efecto de “ahorro de corticoesteroides” del omalizumab en 246 pacientes con asma alérgica aguda que necesitaban un tratamiento diario con corticoesteroides inhalados en dosis altas (fluticasona ≥ 1000 µg/día) y en quienes se permitieron agonistas β_2 de acción prolongada. El estudio incluyó una fase estable de 16 semanas con corticoesteroides a los que se añadió la medicación de estudio, seguida de una fase de reducción de corticoesteroides de 16 semanas. En el estudio 3, la reducción porcentual de la dosis del corticoesteroide inhalado al final de la fase de tratamiento fue significativamente mayor en los pacientes tratados con Xolair que en los que recibieron el placebo (mediana del 60% frente al 50%, $p = 0,003$). La proporción de pacientes tratados con omalizumab que pudieron disminuir su dosis de fluticasona a ≤ 500 µg/día fue del 60,3%, frente al 45,8% en el grupo del placebo.

En el estudio 4, se pudo demostrar la seguridad y la eficacia de omalizumab en 405 pacientes que padecían rinitis alérgica perenne y asma alérgica concurrente. Los pacientes aptos para participar en el estudio padecían tanto de asma alérgica como de rinitis alérgica perenne.

Dichos pacientes recibieron omalizumab o placebo durante 28 semanas como tratamiento complementario de ≥ 400 μg de budesónida administrada con el dispositivo Turbohaler. Se permitió el uso de agonistas β_2 inhalados de acción prolongada (39%) y corticoesteroides nasales (17%).

En el estudio 4, los otros criterios de valoración principales fueron la incidencia de agudizaciones del asma (agravamiento del asma que necesitaba corticoesteroides sistémicos o la duplicación de la dosis de budesónida inicial del paciente) y la proporción de pacientes de cada grupo terapéutico con una mejoría $\geq 1,0$ desde el inicio al final de la fase de tratamiento en ambas evaluaciones de la calidad de vida específicas del asma y la rinitis (Evaluación de la calidad de vida de Juniper).

Los pacientes tratados con omalizumab presentaban una incidencia significativamente menor de agudizaciones asmáticas que los pacientes del grupo del placebo (omalizumab: 20,6% frente al placebo: 30,1%, $p=0,02$) y hubo una proporción significativamente mayor de pacientes tratados con omalizumab que con el placebo que mejoraron $\geq 1,0$ puntos según ambas evaluaciones de la calidad de vida específicas del asma y la rinitis (omalizumab: 57,7% frente al placebo: 40,6%, $p<0,0001$).

La reducción de las agudizaciones y las mejoras de la calidad de vida de los pacientes tratados con omalizumab se observaron en el contexto de mejorías estadísticamente significativas en los síntomas del asma y la rinitis y en la función pulmonar, en comparación con el placebo.

El estudio 5, de 28 semanas de duración, demostró la eficacia y la seguridad de Xolair en 419 pacientes de 12 a 79 años de edad con asma alérgica grave que presentaban una reducción de la función pulmonar (volumen espiratorio máximo en el primer segundo [FEV1]: 40-80% del previsto) y un control insuficiente de los síntomas asmáticos a pesar de recibir tratamiento con >1000 μg de dipropionato de beclometasona (o su equivalente) asociado a un agonista β_2 de acción prolongada. Los pacientes admitidos en el estudio habían padecido múltiples agudizaciones del asma que exigían tratamiento con corticoesteroides sistémicos o habían sido hospitalizados o atendidos en un servicio de urgencias a causa de una agudización asmática intensa el año anterior, pese a su tratamiento continuo con corticoesteroides inhalados en dosis elevadas y agonistas β_2 de acción prolongada. Se administró Xolair o el placebo por vía subcutánea como tratamiento complementario de >1000 μg de dipropionato de beclometasona (o su equivalente) más un agonista β_2 de acción prolongada. Se permitió la administración de un tratamiento de mantenimiento a base de corticoesteroides orales (22%), teofilina

(27%) o antileucotrienos (35%). En la fase de tratamiento no se modificó la terapia antiasmática concomitante.

El porcentaje de agudizaciones del asma que exigían tratamiento con tandas cortas de corticoesteroides sistémicos fue el criterio principal de valoración. El omalizumab redujo el porcentaje de agudizaciones asmáticas en un 19% ($p=0,153$). Otras evaluaciones, que no arrojaron ninguna significación estadística ($p<0,05$) a favor de Xolair, revelaron reducciones en agudizaciones intensas (en las que la función pulmonar del paciente se redujo a menos del 60% de la cifra óptima individual, lo cual necesitó corticoesteroides sistémicos) y en consultas de urgencia relacionadas con el asma (entre ellas hubo consultas médicas no programadas, consultas al servicio de urgencias y hospitalizaciones), así como mejoras en la evaluación general del médico de la eficacia del tratamiento, la calidad de vida relacionada con el asma (CVA), los síntomas asmáticos y la función pulmonar. La evaluación general del médico se llevó a cabo en los cinco estudios mencionados anteriormente, como medida amplia de control del asma a cargo del médico terapeuta. El médico tuvo en cuenta el flujo espiratorio máximo, los síntomas diurnos y nocturnos, el uso de tratamientos de rescate, la espirometría y las agudizaciones. En los cinco estudios sin excepción una proporción significativamente mayor de pacientes tratados con Xolair logró una marcada mejoría o un control completo del asma en comparación con los pacientes que utilizaron el placebo.

Niños de entre 6 y <12 años

El principal aval de la seguridad y la eficacia de Xolair en el grupo de 6 a <12 años de edad proviene de un ensayo comparativo con placebo, aleatorizado, de doble enmascaramiento y multicéntrico (el estudio 6) y de un estudio complementario (estudio 7).

El estudio 6 fue un ensayo de 52 semanas de duración en el que se evaluó la seguridad y la eficacia de Xolair como tratamiento complementario en 628 niños con asma alérgica mal controlada a pesar de su tratamiento con corticoesteroides inhalados convencionales ($\geq 200 \mu\text{g}/\text{día}$ de fluticasona administrada con un inhalador de polvo seco o su equivalente) con o sin otros tratamientos antiasmáticos. Los pacientes seleccionados para participar en el estudio padecían asma desde hacía más de un año, tenían resultados positivos de al menos un aeroalérgeno perenne en las pruebas alérgicas cutáneas y presentaban antecedentes de manifestaciones clínicas de asma persistente moderada o grave (diurnas o nocturnas), así como antecedentes de agudizaciones en el año previo a su admisión en el estudio. Se permitió el uso de agonistas β_2 de acción prolongada (67,4%), antileucotrienos (36,6%) y corticoesteroides orales (1,3%) como tratamiento de fondo. Durante las 24 primeras semanas de tratamiento se mantuvieron constantes las dosis iniciales de corticoesteroides de cada paciente y durante las 28 semanas siguientes se permitió un ajuste de los corticoesteroides inhalados.

Una agudización clínicamente significativa se definió como un agravamiento de los síntomas del asma, según el criterio clínico del investigador, que requiere una duplicación de la dosis inicial de corticoesteroides inhalados durante al menos 3 días o un tratamiento de rescate con corticoesteroides sistémicos (orales o IV [intravenosos]) durante al menos 3 días.

La tasa de agudizaciones durante el periodo de tratamiento con doble enmascaramiento de 52 semanas en el grupo de pacientes tratados con Xolair que presentaban un FEV1 > 80% al inicio del estudio disminuyó un 43% con respecto al grupo que recibió el placebo ($p < 0,001$). En comparación con los pacientes que recibieron el placebo, los pacientes tratados con Xolair presentaron una reducción estadísticamente significativa de la tasa de agudizaciones, independientemente del uso concomitante de agonistas β_2 de acción prolongada al inicio del estudio. Esta reducción fue del 45% en los pacientes que recurrieron a agonistas β_2 de acción prolongada y del 42% en los pacientes que no los utilizaron ($p < 0,001$ y $p = 0,011$, respectivamente).

En el estudio 7, de 28 semanas de duración, aleatorizado, con doble enmascaramiento y controlado con placebo, se evaluó principalmente la seguridad en 334 niños asmáticos de 6 a 12 años de edad, suficientemente controlados con corticoesteroides inhalados. Las dosis iniciales de corticoesteroides se mantuvieron constantes durante las primeras 16 semanas de tratamiento, y durante las 12 semanas siguientes se redujeron. En el estudio se evaluó la reducción porcentual de la dosis de dipropionato de beclometasona y la proporción de pacientes que consiguieron tal reducción a las 28 semanas. La reducción porcentual de la dosis de dipropionato de beclometasona a las 28 semanas fue mayor en el grupo tratado con Xolair que en el grupo del placebo (mediana de reducciones: 100% frente al 66,7%; $p = 0,001$), así como la proporción de pacientes que pudieron reducir la dosis de dipropionato de beclometasona ($p = 0,002$). La frecuencia e incidencia de episodios de agudización asmática durante la fase de reducción de la dosis de corticoesteroide también fue menor en el grupo del omalizumab (tasa media de 0,42 frente a 0,72, $p < 0,001$; porcentaje de pacientes con agudizaciones del 18% frente al 39%, $p < 0,001$). Durante las primeras 16 semanas del periodo terapéutico de 24 semanas se hizo patente la superioridad del omalizumab con respecto a la disminución de la incidencia y frecuencia de agudizaciones. En el 55,7% de los pacientes tratados con el omalizumab hubo una reducción completa (100%) de la dosis de corticoesteroide al final del periodo de tratamiento de 28 semanas, en comparación con el 43,2% de los pacientes que recibieron el placebo. Además, en más pacientes del grupo del omalizumab hubo una reducción $\geq 50\%$ en la dosis de corticoesteroide en comparación con el placebo (80,4% frente al 69,5%, $p = 0,017$).

Los dos estudios mencionados anteriormente (6 y 7) incluyeron una evaluación general realizada por el médico terapeuta como medida amplia del control del asma. El médico tuvo en cuenta el flujo espiratorio máximo, los síntomas diurnos y nocturnos, el uso de tratamientos de rescate, la espirometría y las agudizaciones. En ambos estudios, la

proporción de pacientes que presentaron una mejoría importante o un control completo del asma fue significativamente mayor en los pacientes tratados con Xolair que en los que recibieron el placebo.

Urticaria espontánea crónica (UEC)

El programa de desarrollo clínico de fase III en la UEC comprendió tres estudios comparativos con placebo, con grupos paralelos, aleatorizados, con doble enmascaramiento y multicéntricos: los estudios Q4881g, Q4882g y Q4883g.

En los estudios Q4881g y Q4882g se evaluaron la eficacia y la seguridad de la administración de 75, 150 o 300 mg de Xolair cada 4 semanas durante 24 y 12 semanas, respectivamente, con un período de observación sin tratamiento de 16 semanas, en pacientes (12–75 años) con UEC resistente pese a su tratamiento con antihistamínicos H₁.

En el estudio Q4883g se evaluaron la seguridad y la eficacia de la administración de 300 mg de Xolair cada 4 semanas durante 24 semanas, con un período de observación sin tratamiento de 16 semanas, en pacientes (12–75 años) con UEC resistente pese a su tratamiento con antihistamínicos H₁ o H₂ o con ARL.

Tabla 7 Criterios de eficacia en los estudios Q4881g, Q4882g y Q4883g:

Variación de la PIP semanal con respecto al inicio al cabo de 12 semanas (PIP: puntuación de la intensidad del prurito; escala de 0–21)	Criterio principal en los estudios Q4881g y Q4882g Criterio secundario en el estudio Q4883g (en el que se evaluó principalmente la seguridad)
Tiempo transcurrido hasta observar una DMI a (disminución ≥ 5 puntos con respecto al inicio) en la PIP semanal durante el período de 12 semanas	Criterios secundarios en los tres estudios Q4881g, Q4882g y Q4883g
Variación de la puntuación de la actividad urticarial durante un período de 7 días con respecto al inicio al cabo de 12 semanas (PAU7 ^b ; escala de 0-42)	
Proporción de pacientes con una puntuación de la actividad urticarial ≤ 6 durante un período de 7 días al cabo de 12 semanas (PAU7 ^b ≤ 6)	
Proporción de pacientes con una puntuación de la actividad urticarial = 0 durante un período de 7 días al cabo de 12 semanas (PAU7 ^b = 0) ^c	
Variación de la puntuación semanal del número de ronchas con respecto al inicio al cabo de 12 semanas	
Variación del ICVD (Índice de Calidad de Vida en Dermatología) general entre el inicio y la semana 12	

Proporción de pacientes con días transcurridos sin angioedema desde la semana 4 hasta la semana 12 ^d	
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

a DMI: Diferencia mínima importante

b PAU7: Criterio compuesto de la intensidad del prurito y del número de ronchas, que se evaluaban a diario y se sumaban cada semana.

c Análisis a posteriori del estudio Q4882g

d La proporción (media) de días transcurridos sin angioedema desde la semana 4 hasta la semana 12 se calculó considerando toda la población del estudio, que incluye a los pacientes sin síntomas de angioedema.

En los estudios Q4881g y Q4882g, la dosis de 75 mg no siempre permitió satisfacer el criterio principal de eficacia (variación de la PIP semanal con respecto al inicio al cabo de 12 semanas) u otros criterios secundarios. Se estimó que no era eficaz y por eso mismo no se abordará más aquí.

Variación de la PIP semanal con respecto al inicio al cabo de 12 semanas

Ambas dosis de 150 y 300 mg satisficieron el criterio de eficacia principal (variación de la PIP semanal con respecto al inicio al cabo de 12 semanas) en los estudios Q4881g y Q4882g, y lo mismo sucedió con la dosis de 300 mg en el estudio Q4883g (criterio secundario; véase la Tabla 8).

Tabla 8 Variación de la PIP semanal con respecto al inicio al cabo de 12 semanas, estudios Q4881g, Q4882g y Q4883g (Población IDTm*)

	Placebo	Omalizumab 150 mg	Omalizumab 300 mg
Estudio Q4881g			
N	80	80	81
Media (\pm DE)	-3,63 (5,22)	-6,66 (6,28)	-9,40 (6,73)
Diferencia de medias minimocuadráticas entre el omalizumab y el placebo ¹	-	-2,95	-5,80
IC (del 95%) de la diferencia	-	-4,72, -1,18	-7,49, 4,10
Valor de p en comparación con el placebo ²	-	0,0012	<0,0001
Estudio Q4882g			
N	79	82	79
Media (\pm DE)	-5,14 (5,58)	-8,14 (6,44)	-9,77 (5,95)
Diferencia de medias minimocuadráticas	-	-3,04	-4,81

entre el omalizumab y el placebo ¹			
IC (del 95%) de la diferencia	-	-4,85, -1,24	-6,49,-3,13
Valor de p en comparación con el placebo ²	-	0,0011	<0.0001
Estudio Q4883g			
N	83	-	252
Media (± DE)	-4,01 (5,87)	-	-8,55 (6,01)
Diferencia de medias minimocuadráticas entre el omalizumab y el placebo ¹	-	-	-4,52
IC (del 95%) de la diferencia	-	-	-5,97, -3,08
Valor de p en comparación con el placebo ²	-	-	<0,0001

*Población de análisis por intención de tratar modificada (o población IDTm): Incluye a todos los pacientes que fueron aleatorizados y que recibieron por lo menos una dosis del medicamento de estudio.

Se imputó la BOCF (observación realizada al inicio) cuando no se disponía de datos.

¹ La media minimocuadrática se estimó usando un modelo de análisis de la covarianza (ANCOVA). Los estratos fueron la puntuación semanal de la intensidad del prurito al inicio del estudio (< 13 frente a ≥13) y el peso al inicio del estudio (< 80 kg frente a ≥ 80 kg).

² El valor de p deriva de la prueba de la t del modelo de ANCOVA

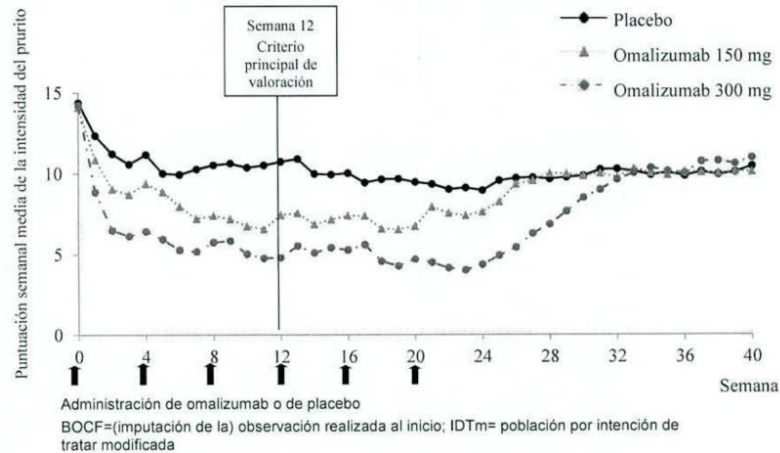
La Figura 1 presenta la puntuación semanal media de la intensidad del prurito obtenida a lo largo del estudio Q4881g. Las puntuaciones semanales medias de la intensidad del prurito disminuyeron considerablemente en ambos grupos terapéuticos; el efecto máximo se registró alrededor de la semana 12 y fue constante durante el período de tratamiento de 24 semanas.

Los estudios Q4883g (administración de 300 mg durante el período de tratamiento de 24 semanas) y Q4882g (administración de 150 o 300 mg durante el período de tratamiento de 12 semanas) arrojaron resultados similares a los del estudio Q4881g.

En los tres estudios (véase la Figura 1 correspondiente al estudio Q4881g), la puntuación semanal media de la intensidad del prurito aumentó gradualmente con ambas dosis de omalizumab durante el período de observación sin tratamiento de 16 semanas, lo cual es indicativo de una recidiva de los síntomas. Los valores medios al final del período de observación fueron similares a los del grupo del placebo, pero menores que los respectivos valores medios iniciales.

Figura 1 Puntuación semanal media de la intensidad del prurito en función del tiempo, estudio Q4881g (BOCF, población IDTm)

Figura 1 Puntuación semanal media de la intensidad del prurito en función del tiempo, estudio Q4881g (BOCF, población IDTm)



Tiempo transcurrido hasta observar una diferencia mínima importante (DMI) de 5 puntos en la PIP semanal durante el período de 12 semanas:

En los estudios Q4881g y Q4882g, el tiempo transcurrido hasta observar una DMI de 5 puntos en la puntuación semanal de la intensidad del prurito fueron significativamente más corto en los grupos tratados con 300 mg que en los grupos del placebo ($p < 0,0001$). También se observó un tiempo más corto en los grupos tratados con 150 mg ($p = 0,0301$ en el estudio Q4881g y $p = 0,0101$ en el estudio Q4882g). La mediana del tiempo transcurrido hasta alcanzar una DMI fue de 1 semana en los grupos tratados con 300 mg, de 2 semanas en aquellos que recibieron 150 mg y de 4 semanas en los grupos del placebo.

Se obtuvieron resultados parecidos en el estudio Q4883g, en el que la DMI se observó al cabo de una mediana de 2 semanas en el grupo de 300 mg frente a 5 semanas en el grupo del placebo ($p < 0,0001$).

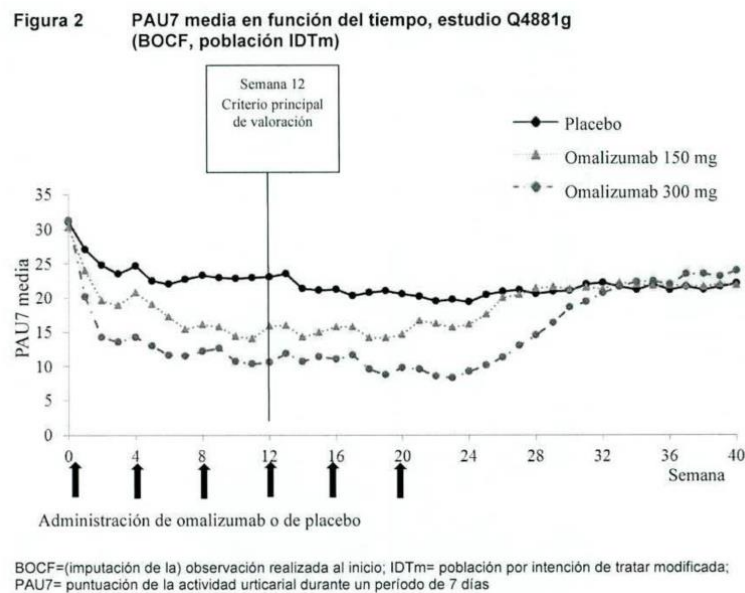
Variación de la PAU7 con respecto al inicio al cabo de 12 semanas:

En los estudios de fase III, se apreció una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos tratados con omalizumab (150 o 300 mg) y el grupo del placebo en la variación media con respecto al inicio de la PAU7 al cabo de 12 semanas (Figura 2 del estudio Q4881g). Se obtuvieron resultados estadísticamente significativos ($p < 0,0001$) en el grupo de 300 mg de los tres estudios y en el grupo de 150 mg de los estudios Q4881g ($p = 0,0008$) y Q4882g ($p = 0,0001$).

La Figura 2 muestra la PAU7 media a lo largo del estudio Q4881g y revela una disminución significativa con respecto a los valores iniciales en ambos grupos terapéuticos, con un efecto máximo alrededor de la semana 12. La magnitud del efecto se mantuvo durante el período de tratamiento de 24 semanas. En los estudios Q4883g (300 mg administrados durante 12 semanas) y Q4882g (150 o 300 mg administrados durante 24 semanas) se obtuvieron resultados similares a los del estudio Q4881g.

En los tres estudios, la PAU7 aumentó gradualmente en ambos grupos del omalizumab durante el período de observación sin tratamiento de 16 semanas, lo cual era indicativo de una recidiva de los síntomas. Los valores medios al final del período de observación fueron similares a los del grupo del placebo, pero menores que los respectivos valores medios iniciales.

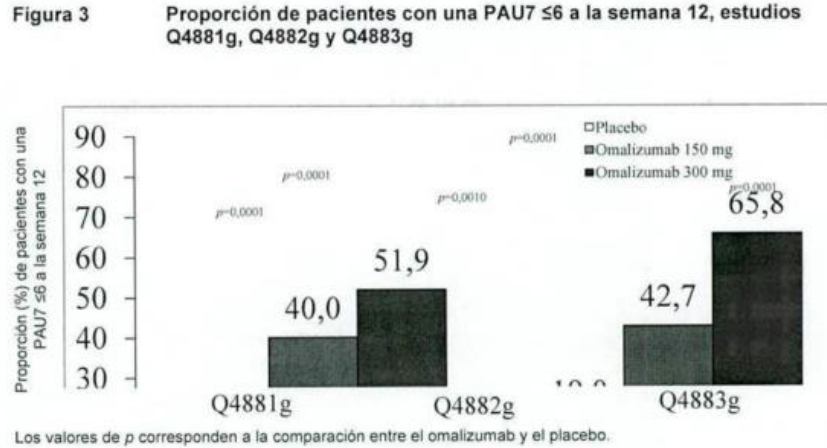
Figura 2 PAU7 media en función del tiempo, estudio Q4881g (BOCF, población IDTm)



Proporción de pacientes con una PAU7 ≤ 6 al cabo de 12 semanas:

Las proporciones de pacientes con una PAU7 ≤ 6 a la semana 12 se indican en la Figura 3. Con la dosis de 300 mg, los porcentajes de respuesta variaron entre el 52 y el 66%, y todos fueron significativamente superiores ($p < 0,0001$) a los porcentajes registrados en los grupos del placebo (11-19%). Con la dosis de 150 mg, los porcentajes de respuesta (40-43%) mostraron una diferencia apreciable frente al placebo ($p \leq 0,001$).

Figura 3 Proporción de pacientes con una PAU7 ≤6 a la semana 12, estudios Q4881g, Q4882g y Q4883g

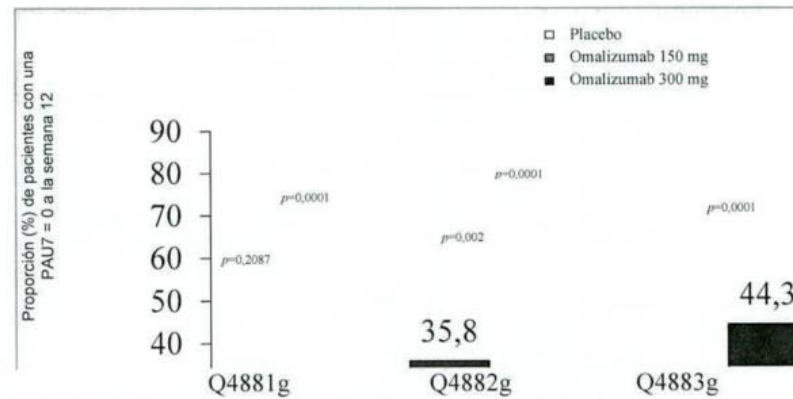


Proporción de pacientes con una PAU7 = 0 al cabo de 12 semanas:

Con la dosis de 300 mg, las proporciones de pacientes que habían respondido por completo al tratamiento (PAU7 = 0) al cabo de 12 semanas variaron entre el 34 y el 44%, frente al 5-9% en los grupos del placebo (todas las diferencias fueron estadísticamente significativas, $p < 0,0001$). Con la dosis de 150 mg, los porcentajes de respuesta variaron entre el 15 y el 22%, con una diferencia clínicamente apreciable frente al placebo (Figura 4).

Figura 4 Proporción de pacientes con una PAU7 = 0 a la semana 12, estudios Q4881g, Q4882g y Q4883g

Figura 4 Proporción de pacientes con una PAU7 = 0 a la semana 12, estudios Q4881g, Q4882g y Q4883g



Los valores de *p* corresponden a la comparación entre el omalizumab y el placebo. Se hicieron análisis prospectivos en los estudios Q4881g y Q4883g y *post-hoc* en el estudio Q4882g.

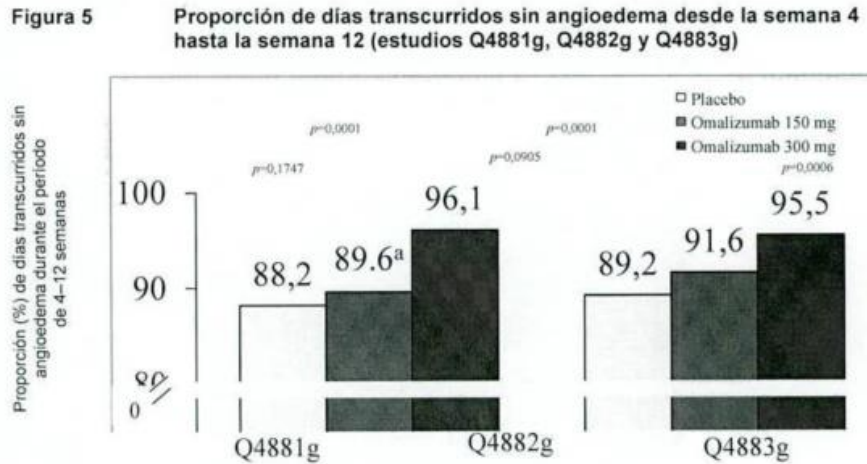
Variación de la puntuación semanal del número de ronchas con respecto al inicio al cabo de 12 semanas:

En los tres estudios de fase III, la variación media de la puntuación semanal del número de ronchas con respecto al inicio al cabo de 12 semanas en los grupos de tratamiento con 300 mg mostró una diferencia estadísticamente significativa frente a los grupos del placebo; se observó un descenso de la puntuación del número de ronchas en comparación con el grupo del placebo (-11,35 en el estudio Q4881g, -11,97 en el estudio Q4882g y -10,46 en el estudio Q4883g y de -4,37, -5,22 y -4,49 en los respectivos grupos del placebo) ($p < 0,0001$ en los tres estudios). En los grupos de tratamiento con 150 mg, la variación media fue de -7,78 ($p = 0,0017$) en el estudio Q4881g y de -9,75 ($p < 0,001$) en el estudio Q4882g.

Proporción de días transcurridos sin angioedema desde la semana 4 hasta la semana 12:

En los tres estudios de fase III, desde la semana 4 hasta la semana 12 de tratamiento, los pacientes de los grupos de 300 mg gozaron sistemáticamente de la mayor proporción media de días transcurridos sin angioedema (de 91 a 96%). El aumento de la proporción de días transcurridos sin angioedema en comparación con el placebo fue estadísticamente significativo ($p < 0,001$) (Figura 5). En los grupos de tratamiento con 150 mg, durante el mismo período, la proporción media de días transcurridos sin angioedema en los estudios Q4881g y Q4882g fue de 89,6% y 91,6% respectivamente. Los correspondientes valores del placebo en los mismos estudios fueron del 88,2% y del 89,2%. En ambos estudios, las diferencias con respecto al placebo no llegaron a ser estadísticamente significativas con la dosis de 150 mg.

Figura 5 Proporción de días transcurridos sin angioedema desde la semana 4 hasta la semana 12 (estudios Q4881g, Q4882g y Q4883g)



Los valores de p corresponden a la comparación entre el omalizumab y el placebo.

^aNo se evaluó su significación estadística según el plan de control de errores de tipo 1.

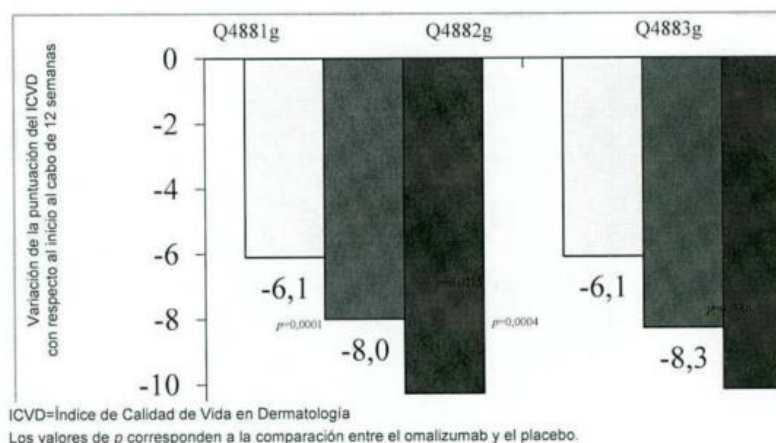
La proporción media de días transcurridos sin angioedema desde la semana 4 hasta la semana 12 se calculó considerando toda la población del estudio, que incluye a los pacientes sin síntomas de angioedema.

Variación del ICVD (Índice de Calidad de Vida en Dermatología) general entre el inicio y la semana 12:

En los tres estudios de fase III, la variación del ICVD general entre el inicio y la semana 12 en el grupo de 300 mg fue mayor que la lograda con el placebo y ello de forma estadísticamente significativa ($p < 0,001$). El grupo de 150 mg de omalizumab mostró una diferencia clínicamente apreciable con respecto al placebo ($p = 0,022$) en el estudio Q4882g (Figura 6).

Figura 6 Variación del Índice de Calidad de Vida en Dermatología general entre el inicio y la semana 12 en los estudios Q4881g, Q4882g y Q4883g

Figura 6 Variación del Índice de Calidad de Vida en Dermatología general entre el inicio y la semana 12 en los estudios Q4881g, Q4882g y Q4883g



Eficacia tras 24 semanas de tratamiento

La Tabla 9 recoge los resultados obtenidos al cabo de 24 semanas de tratamiento. La magnitud de la respuesta al tratamiento fue similar a la que se apreció tras 12 semanas de tratamiento.

Tabla 9 Resultados de eficacia tras 24 semanas de tratamiento, estudios Q4881g y Q4883g (población IDTm*)

Parámetro Estudio	Semana	Placebo	Omalizumab 150 mg	Omalizumab 300 mg
Variación de la PIP semanal con respecto al inicio (BOCF), media de valores				
Estudio Q4881g	Semana 24	-5,41	-6,47	-9,84**
Estudio Q4883g	Semana 24	-4,03	NP	-8,60**
Variación de la PAU7 con respecto al inicio (BOCF), media de valores				
Estudio Q4881g	Semana 24	-11,73	-14,21	-22,11**
Estudio Q4883g	Semana 24	-8,85	NP	-19,15**
Proporción (%) de pacientes con una PAU7 ≤ 6				
Estudio Q4881g	Semana 24	25,0	36,3	61,7**
Estudio Q4883g	Semana 24	16,9	NP	55,6**
Proporción (%) de pacientes con una PAU7 = 0				
Estudio Q4881g	Semana 24	12,5	20,0	48,1**
Estudio Q4883g	Semana 24	3,6	NP	42,5**

*Población de análisis por intención de tratar modificada (o población IDTm): incluye a todos los pacientes que fueron aleatorizados y que recibieron por lo menos una dosis del medicamento de estudio

** Valor de $p \leq 0,0001$ de la prueba estadística correspondiente a la comparación del tratamiento administrado y el placebo

NP: No procede.

BOCF: (Imputación de la) observación realizada al inicio

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

- Prospecto internacional versión 2015-PSB/GLC-0739-s
- Prospecto básico para el paciente versión 2.0 referencia 2015-PSB/GLC-0739-s
- Declaración sucinta versión 2.0 referencia 2015-PSB/GLC-0739-s
- Modificación de Reacciones adversas las cuales en adelante figurarán:

Reacciones adversas:

Asma alérgica:

Resumen del perfil toxicológico

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en los estudios clínicos con adultos y adolescentes (mayores de 12 años) fueron cefaleas y reacciones en el lugar de la inyección, como dolor, tumefacción, eritema y prurito. En los estudios clínicos efectuados en pacientes de 6 a <12 años de edad, las reacciones adversas más frecuentes fueron las cefaleas, la fiebre y el dolor en la parte superior del abdomen. La mayoría de los acontecimientos eran de intensidad leve o moderada.

Resumen tabulado de las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos:

La Tabla 5 recoge las reacciones adversas registradas en los estudios clínicos en la población total con asma alérgica tratada con Xolair del análisis de la seguridad, desglosadas por clase de órgano, aparato o sistema y por frecuencia. Según su frecuencia se clasifican en: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$; $< 1/10$), infrecuentes ($\geq 1/1000$; $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\ 000$; $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10\ 000$).

Tabla 5 Reacciones adversas observadas en los estudios clínicos

Infecciones e infestaciones	
Infrecuente	Faringitis
Raro	Parasitosis
Trastornos del sistema inmunitario	
Raro	Reacciones anafilácticas y otros trastornos alérgicos, producción de anticuerpos contra el fármaco
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuente	Cefalea**

Infrecuente	Mareos, somnolencia, parestesias, síncope
Trastornos vasculares	
Infrecuente	Hipotensión postural, crisis vasomotoras
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	
Infrecuente	Tos, broncoespasmo alérgico
Raro	Edema laríngeo
Trastornos gastrointestinales	
Frecuente	Dolor en la parte superior del abdomen*
Infrecuente	Náuseas, diarrea, signos y síntomas dispépticos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Infrecuente	Urticaria, exantema, prurito, fotosensibilidad
Raro	Angioedema
Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración	
Muy frecuente	Fiebre (pirexia*)
Frecuente	Reacciones en el lugar de la inyección, como dolor, eritema, prurito e hinchazón
Infrecuente	Aumento de peso, fatiga, brazos edematosos, síndrome seudogripal

* En niños de entre 6 y <12 años de edad

** Muy frecuente en niños de entre 6 y <12 años de edad

Las frecuencias de las reacciones adversas observadas en los pacientes que recibieron el tratamiento activo fueron muy similares a las del grupo de comparación.

Lista de reacciones adversas mencionadas en notificaciones espontáneas desde la comercialización del producto:

Las reacciones que se describen a continuación se han identificado a través de notificaciones espontáneas.

Trastornos del sistema inmunitario: Reacciones anafilácticas y anafilactoides después de la primera administración o de administraciones subsiguientes, enfermedad del suero.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Alopecia.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: Trombocitopenia idiopática grave.

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino: Vasculitis granulomatosa alérgica (Síndrome de Churg-Strauss).

Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo: Artralgia, mialgia, hinchazón articular.

Descripción de los aspectos toxicológicos más importantes para las indicaciones de asma alérgica y UEC:

Los estudios clínicos en la UEC no han arrojado ningún dato importante que pudiera exigir una modificación de los apartados siguientes.

Anafilaxia

Se ha estimado que, desde la comercialización del producto, la frecuencia de anafilaxia en pacientes tratados con Xolair ha sido del 0,2%, tomando como base de cálculo el número total de reacciones anafilácticas notificadas y una exposición total estimada superior a 500 000 años-paciente.

El riesgo de presentar reacciones anafilácticas después de la administración de Xolair podría ser mayor en los pacientes con antecedentes de anafilaxia sin relación con el omalizumab.

ESTUDIOS CLÍNICOS

Asma alérgica

Adultos y adolescentes >12 años de edad

La seguridad y la eficacia de Xolair se evaluaron en cinco ensayos comparativos con placebo, aleatorizados, con doble enmascaramiento y multicéntricos.

Dos estudios idénticos de 16 semanas (los estudios 1 y 2) demostraron la seguridad y la eficacia del omalizumab como tratamiento complementario en 1071 asmáticos alérgicos, que eran sintomáticos pese a su tratamiento con corticoesteroides inhalados (entre 500 µg y 1200 µg/día de dipropionato de beclometasona).

En ambos ensayos, el omalizumab fue superior al placebo en lo que concierne al criterio principal de agudización asmática (agravamiento del asma con necesidad de corticoesteroides sistémicos o una duplicación de la dosis de beclometasona inicial del paciente). El número de agudizaciones del asma fue significativamente inferior en el grupo del omalizumab ($p=0,006$ y $p<0,001$ en los estudios 1 y 2, respectivamente). Menos pacientes tratados con omalizumab experimentaron agudizaciones del asma (14,6% frente al 23,3%, $p=0,009$ en el estudio 1 y 12,8% frente al 30,5%, $p<0,001$ en el estudio 2).

En las fases de extensión con doble enmascaramiento de ambos estudios de hasta un año de duración, se siguió registrando una menor frecuencia de agudizaciones asmáticas en los pacientes tratados con omalizumab en comparación con el placebo.

En los estudios 1 y 2, se pudo demostrar una mejoría clínicamente importante de la calidad de vida del paciente asmático –valorada por medio del “Cuestionario de calidad de vida en pacientes con asma” de Juniper– al final de la fase principal del estudio de 28 semanas de duración en el grupo de Xolair, en comparación con el placebo (diferencia con respecto al placebo $p \leq 0,001$ en los estudios 1 y 2).

En el estudio 3, se demostró la seguridad y el efecto de “ahorro de corticoesteroides” del omalizumab en 246 pacientes con asma alérgica aguda que necesitaban un tratamiento diario con corticoesteroides inhalados en dosis altas (fluticasona $\geq 1000 \mu\text{g}/\text{día}$) y en quienes se permitieron agonistas β_2 de acción prolongada. El estudio incluyó una fase estable de 16 semanas con corticoesteroides a los que se añadió la medicación de estudio, seguida de una fase de reducción de corticoesteroides de 16 semanas. En el estudio 3, la reducción porcentual de la dosis del corticoesteroide inhalado al final de la fase de tratamiento fue significativamente mayor en los pacientes tratados con Xolair que en los que recibieron el placebo (mediana del 60% frente al 50%, $p = 0,003$). La proporción de pacientes tratados con omalizumab que pudieron disminuir su dosis de fluticasona a $\leq 500 \mu\text{g}/\text{día}$ fue del 60,3%, frente al 45,8% en el grupo del placebo.

En el estudio 4, se pudo demostrar la seguridad y la eficacia de omalizumab en 405 pacientes que padecían rinitis alérgica perenne y asma alérgica concurrente. Los pacientes aptos para participar en el estudio padecían tanto de asma alérgica como de rinitis alérgica perenne. Dichos pacientes recibieron omalizumab o placebo durante 28 semanas como tratamiento complementario de $\geq 400 \mu\text{g}$ de budesónida administrada con el dispositivo Turbohaler. Se permitió el uso de agonistas β_2 inhalados de acción prolongada (39%) y corticoesteroides nasales (17%).

En el estudio 4, los otros criterios de valoración principales fueron la incidencia de agudizaciones del asma (agravamiento del asma que necesitaba corticoesteroides sistémicos o la duplicación de la dosis de budesónida inicial del paciente) y la proporción de pacientes de cada grupo terapéutico con una mejoría $\geq 1,0$ desde el inicio al final de la fase de tratamiento en ambas evaluaciones de la calidad de vida específicas del asma y la rinitis (Evaluación de la calidad de vida de Juniper).

Los pacientes tratados con omalizumab presentaban una incidencia significativamente menor de agudizaciones asmáticas que los pacientes del grupo del placebo (omalizumab: 20,6% frente al placebo: 30,1%, $p=0,02$) y hubo una

proporción significativamente mayor de pacientes tratados con omalizumab que con el placebo que mejoraron $\geq 1,0$ puntos según ambas evaluaciones de la calidad de vida específicas del asma y la rinitis (omalizumab: 57,7% frente al placebo: 40,6%, $p < 0,0001$).

La reducción de las agudizaciones y las mejoras de la calidad de vida de los pacientes tratados con omalizumab se observaron en el contexto de mejorías estadísticamente significativas en los síntomas del asma y la rinitis y en la función pulmonar, en comparación con el placebo.

El estudio 5, de 28 semanas de duración, demostró la eficacia y la seguridad de Xolair en 419 pacientes de 12 a 79 años de edad con asma alérgica grave que presentaban una reducción de la función pulmonar (volumen espiratorio máximo en el primer segundo [FEV1]: 40-80% del previsto) y un control insuficiente de los síntomas asmáticos a pesar de recibir tratamiento con >1000 μg de dipropionato de beclometasona (o su equivalente) asociado a un agonista $\beta 2$ de acción prolongada. Los pacientes admitidos en el estudio habían padecido múltiples agudizaciones del asma que exigían tratamiento con corticoesteroides sistémicos o habían sido hospitalizados o atendidos en un servicio de urgencias a causa de una agudización asmática intensa el año anterior, pese a su tratamiento continuo con corticoesteroides inhalados en dosis elevadas y agonistas $\beta 2$ de acción prolongada. Se administró Xolair o el placebo por vía subcutánea como tratamiento complementario de >1000 μg de dipropionato de beclometasona (o su equivalente) más un agonista $\beta 2$ de acción prolongada. Se permitió la administración de un tratamiento de mantenimiento a base de corticoesteroides orales (22%), teofilina (27%) o antileucotrienos (35%). En la fase de tratamiento no se modificó la terapia antiasmática concomitante.

El porcentaje de agudizaciones del asma que exigían tratamiento con tandas cortas de corticoesteroides sistémicos fue el criterio principal de valoración. El omalizumab redujo el porcentaje de agudizaciones asmáticas en un 19% ($p=0,153$). Otras evaluaciones, que no arrojaron ninguna significación estadística ($p < 0,05$) a favor de Xolair, revelaron reducciones en agudizaciones intensas (en las que la función pulmonar del paciente se redujo a menos del 60% de la cifra óptima individual, lo cual necesitó corticoesteroides sistémicos) y en consultas de urgencia relacionadas con el asma (entre ellas hubo consultas médicas no programadas, consultas al servicio de urgencias y hospitalizaciones), así como mejoras en la evaluación general del médico de la eficacia del tratamiento, la calidad de vida relacionada con el asma (CVA), los síntomas asmáticos y la función pulmonar. La evaluación general del médico se llevó a cabo en los cinco estudios mencionados anteriormente, como medida amplia de control del asma a cargo del médico terapeuta. El médico tuvo en cuenta el flujo espiratorio máximo, los síntomas diurnos y nocturnos, el uso de tratamientos de rescate, la espirometría y

las agudizaciones. En los cinco estudios sin excepción una proporción significativamente mayor de pacientes tratados con Xolair logró una marcada mejoría o un control completo del asma en comparación con los pacientes que utilizaron el placebo.

Niños de entre 6 y <12 años:

El principal aval de la seguridad y la eficacia de Xolair en el grupo de 6 a <12 años de edad proviene de un ensayo comparativo con placebo, aleatorizado, de doble enmascaramiento y multicéntrico (el estudio 6) y de un estudio complementario (estudio 7).

El estudio 6 fue un ensayo de 52 semanas de duración en el que se evaluó la seguridad y la eficacia de Xolair como tratamiento complementario en 628 niños con asma alérgica mal controlada a pesar de su tratamiento con corticoesteroides inhalados convencionales ($\geq 200 \mu\text{g}/\text{día}$ de fluticasona administrada con un inhalador de polvo seco o su equivalente) con o sin otros tratamientos antiasmáticos. Los pacientes seleccionados para participar en el estudio padecían asma desde hacía más de un año, tenían resultados positivos de al menos un aeroalérgeno perenne en las pruebas alérgicas cutáneas y presentaban antecedentes de manifestaciones clínicas de asma persistente moderada o grave (diurnas o nocturnas), así como antecedentes de agudizaciones en el año previo a su admisión en el estudio. Se permitió el uso de agonistas β_2 de acción prolongada (67,4%), antileucotrienos (36,6%) y corticoesteroides orales (1,3%) como tratamiento de fondo. Durante las 24 primeras semanas de tratamiento se mantuvieron constantes las dosis iniciales de corticoesteroides de cada paciente y durante las 28 semanas siguientes se permitió un ajuste de los corticoesteroides inhalados.

Una agudización clínicamente significativa se definió como un agravamiento de los síntomas del asma, según el criterio clínico del investigador, que requiere una duplicación de la dosis inicial de corticoesteroides inhalados durante al menos 3 días o un tratamiento de rescate con corticoesteroides sistémicos (orales o IV [intravenosos]) durante al menos 3 días.

La tasa de agudizaciones durante el periodo de tratamiento con doble enmascaramiento de 52 semanas en el grupo de pacientes tratados con Xolair que presentaban un FEV1 $> 80\%$ al inicio del estudio disminuyó un 43% con respecto al grupo que recibió el placebo ($p < 0,001$). En comparación con los pacientes que recibieron el placebo, los pacientes tratados con Xolair presentaron una reducción estadísticamente significativa de la tasa de agudizaciones, independientemente del uso concomitante de agonistas β_2 de acción prolongada al inicio del estudio. Esta reducción fue del 45% en los pacientes que recurrieron a agonistas β_2 de acción

prolongada y del 42% en los pacientes que no los utilizaron ($p < 0,001$ y $p = 0,011$, respectivamente).

En el estudio 7, de 28 semanas de duración, aleatorizado, con doble enmascaramiento y controlado con placebo, se evaluó principalmente la seguridad en 334 niños asmáticos de 6 a 12 años de edad, suficientemente controlados con corticoesteroides inhalados. Las dosis iniciales de corticoesteroides se mantuvieron constantes durante las primeras 16 semanas de tratamiento, y durante las 12 semanas siguientes se redujeron. En el estudio se evaluó la reducción porcentual de la dosis de dipropionato de beclometasona y la proporción de pacientes que consiguieron tal reducción a las 28 semanas. La reducción porcentual de la dosis de dipropionato de beclometasona a las 28 semanas fue mayor en el grupo tratado con Xolair que en el grupo del placebo (mediana de reducciones: 100% frente al 66,7%; $p = 0,001$), así como la proporción de pacientes que pudieron reducir la dosis de dipropionato de beclometasona ($p = 0,002$). La frecuencia e incidencia de episodios de agudización asmática durante la fase de reducción de la dosis de corticoesteroide también fue menor en el grupo del omalizumab (tasa media de 0,42 frente a 0,72, $p < 0,001$; porcentaje de pacientes con agudizaciones del 18% frente al 39%, $p < 0,001$). Durante las primeras 16 semanas del periodo terapéutico de 24 semanas se hizo patente la superioridad del omalizumab con respecto a la disminución de la incidencia y frecuencia de agudizaciones. En el 55,7% de los pacientes tratados con el omalizumab hubo una reducción completa (100%) de la dosis de corticoesteroide al final del periodo de tratamiento de 28 semanas, en comparación con el 43,2% de los pacientes que recibieron el placebo. Además, en más pacientes del grupo del omalizumab hubo una reducción $\geq 50\%$ en la dosis de corticoesteroide en comparación con el placebo (80,4% frente al 69,5%, $p = 0,017$).

Los dos estudios mencionados anteriormente (6 y 7) incluyeron una evaluación general realizada por el médico terapeuta como medida amplia del control del asma. El médico tuvo en cuenta el flujo espiratorio máximo, los síntomas diurnos y nocturnos, el uso de tratamientos de rescate, la espirometría y las agudizaciones. En ambos estudios, la proporción de pacientes que presentaron una mejoría importante o un control completo del asma fue significativamente mayor en los pacientes tratados con Xolair que en los que recibieron el placebo.

Urticaria espontánea crónica (UEC)

El programa de desarrollo clínico de fase III en la UEC comprendió tres estudios comparativos con placebo, con grupos paralelos, aleatorizados, con doble enmascaramiento y multicéntricos: los estudios Q4881g, Q4882g y Q4883g.

En los estudios Q4881g y Q4882g se evaluaron la eficacia y la seguridad de la administración de 75, 150 o 300 mg de Xolair cada 4 semanas durante 24 y 12 semanas, respectivamente, con un período de observación sin tratamiento de 16 semanas, en pacientes (12–75 años) con UEC resistente pese a su tratamiento con antihistamínicos H₁.

En el estudio Q4883g se evaluaron la seguridad y la eficacia de la administración de 300 mg de Xolair cada 4 semanas durante 24 semanas, con un período de observación sin tratamiento de 16 semanas, en pacientes (12–75 años) con UEC resistente pese a su tratamiento con antihistamínicos H₁ o H₂ o con ARL.

Tabla 7 Criterios de eficacia en los estudios Q4881g, Q4882g y Q4883g:

Variación de la PIP semanal con respecto al inicio al cabo de 12 semanas (PIP: puntuación de la intensidad del prurito; escala de 0–21)	Criterio principal en los estudios Q4881g y Q4882g Criterio secundario en el estudio Q4883g (en el que se evaluó principalmente la seguridad)
Tiempo transcurrido hasta observar una DMI a (disminución ≥ 5 puntos con respecto al inicio) en la PIP semanal durante el período de 12 semanas	Criterios secundarios en los tres estudios Q4881g, Q4882g y Q4883g
Variación de la puntuación de la actividad urticarial durante un período de 7 días con respecto al inicio al cabo de 12 semanas (PAU7 ^b ; escala de 0–42)	
Proporción de pacientes con una puntuación de la actividad urticarial ≤ 6 durante un período de 7 días al cabo de 12 semanas (PAU7 ^b ≤ 6)	
Proporción de pacientes con una puntuación de la actividad urticarial = 0 durante un período de 7 días al cabo de 12 semanas (PAU7 ^b = 0) ^c	
Variación de la puntuación semanal del número de ronchas con respecto al inicio al cabo de 12 semanas	
Variación del ICVD (Índice de Calidad de Vida en Dermatología) general entre el inicio y la semana 12	
Proporción de pacientes con días transcurridos sin angioedema desde la semana 4 hasta la semana 12 ^d	

a DMI: Diferencia mínima importante

b PAU7: Criterio compuesto de la intensidad del prurito y del número de ronchas, que se evaluaban a diario y se sumaban cada semana.

c Análisis a posteriori del estudio Q4882g

d La proporción (media) de días transcurridos sin angioedema desde la semana 4 hasta la semana 12 se calculó considerando toda la población del estudio, que incluye a los pacientes sin síntomas de angioedema.

En los estudios Q4881g y Q4882g, la dosis de 75 mg no siempre permitió satisfacer el criterio principal de eficacia (variación de la PIP semanal con respecto al inicio al cabo de 12 semanas) u otros criterios secundarios. Se estimó que no era eficaz y por eso mismo no se abordará más aquí.

Variación de la PIP semanal con respecto al inicio al cabo de 12 semanas

Ambas dosis de 150 y 300 mg satisficieron el criterio de eficacia principal (variación de la PIP semanal con respecto al inicio al cabo de 12 semanas) en los estudios Q4881g y Q4882g, y lo mismo sucedió con la dosis de 300 mg en el estudio Q4883g (criterio secundario; véase la Tabla 8).

Tabla 8 Variación de la PIP semanal con respecto al inicio al cabo de 12 semanas, estudios Q4881g, Q4882g y Q4883g (Población IDTm*)

	Placebo	Omalizumab 150 mg	Omalizumab 300 mg
Estudio Q4881g			
N	80	80	81
Media (± DE)	-3,63 (5,22)	-6,66 (6,28)	-9,40 (6,73)
Diferencia de medias minimocuadráticas entre el omalizumab y el placebo ¹	-	-2,95	-5,80
IC (del 95%) de la diferencia	-	-4,72, -1,18	-7,49, 4,10
Valor de p en comparación con el placebo ²	-	0,0012	<0,0001
Estudio Q4882g			
N	79	82	79
Media (± DE)	-5,14 (5,58)	-8,14 (6,44)	-9,77 (5,95)
Diferencia de medias minimocuadráticas entre el omalizumab y el placebo ¹	-	-3,04	-4,81
IC (del 95%) de la diferencia	-	-4,85, -1,24	-6,49,-3,13
Valor de p en comparación con el placebo ²	-	0,0011	<0,0001
Estudio Q4883g			
N	83	-	252

Media (\pm DE)	-4,01 (5,87)	-	-8,55 (6,01)
Diferencia de medias minimocuadráticas entre el omalizumab y el placebo ¹	-	-	-4,52
IC (del 95%) de la diferencia	-	-	-5,97, -3,08
Valor de p en comparación con el placebo ²	-	-	<0,0001

*Población de análisis por intención de tratar modificada (o población IDTm): Incluye a todos los pacientes que fueron aleatorizados y que recibieron por lo menos una dosis del medicamento de estudio.

Se imputó la BOCF (observación realizada al inicio) cuando no se disponía de datos.

¹ La media minimocuadrática se estimó usando un modelo de análisis de la covarianza (ANCOVA). Los estratos fueron la puntuación semanal de la intensidad del prurito al inicio del estudio (< 13 frente a ≥ 13) y el peso al inicio del estudio (< 80 kg frente a ≥ 80 kg).

² El valor de p deriva de la prueba de la t del modelo de ANCOVA

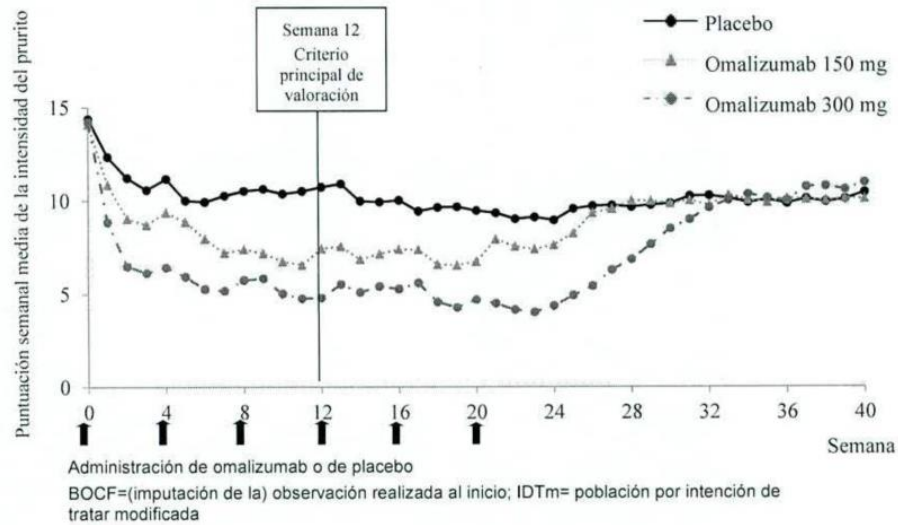
La Figura 1 presenta la puntuación semanal media de la intensidad del prurito obtenida a lo largo del estudio Q4881g. Las puntuaciones semanales medias de la intensidad del prurito disminuyeron considerablemente en ambos grupos terapéuticos; el efecto máximo se registró alrededor de la semana 12 y fue constante durante el período de tratamiento de 24 semanas.

Los estudios Q4883g (administración de 300 mg durante el período de tratamiento de 24 semanas) y Q4882g (administración de 150 o 300 mg durante el período de tratamiento de 12 semanas) arrojaron resultados similares a los del estudio Q4881g.

En los tres estudios (véase la Figura 1 correspondiente al estudio Q4881g), la puntuación semanal media de la intensidad del prurito aumentó gradualmente con ambas dosis de omalizumab durante el período de observación sin tratamiento de 16 semanas, lo cual es indicativo de una recidiva de los síntomas. Los valores medios al final del período de observación fueron similares a los del grupo del placebo, pero menores que los respectivos valores medios iniciales.

Figura 1 Puntuación semanal media de la intensidad del prurito en función del tiempo, estudio Q4881g (BOCF, población IDTm)

Figura 1 Puntuación semanal media de la intensidad del prurito en función del tiempo, estudio Q4881g (BOCF, población IDTm)



Tiempo transcurrido hasta observar una diferencia mínima importante (DMI) de 5 puntos en la PIP semanal durante el período de 12 semanas:

En los estudios Q4881g y Q4882g, el tiempo transcurrido hasta observar una DMI de 5 puntos en la puntuación semanal de la intensidad del prurito fueron significativamente más corto en los grupos tratados con 300 mg que en los grupos del placebo ($p < 0,0001$). También se observó un tiempo más corto en los grupos tratados con 150 mg ($p = 0,0301$ en el estudio Q4881g y $p = 0,0101$ en el estudio Q4882g). La mediana del tiempo transcurrido hasta alcanzar una DMI fue de 1 semana en los grupos tratados con 300 mg, de 2 semanas en aquellos que recibieron 150 mg y de 4 semanas en los grupos del placebo.

Se obtuvieron resultados parecidos en el estudio Q4883g, en el que la DMI se observó al cabo de una mediana de 2 semanas en el grupo de 300 mg frente a 5 semanas en el grupo del placebo ($p < 0,0001$).

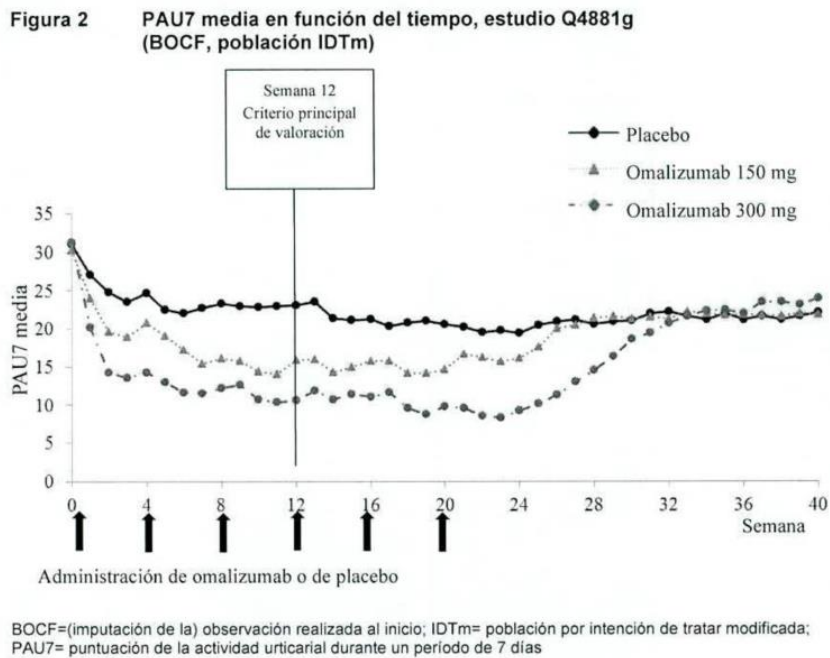
Variación de la PAU7 con respecto al inicio al cabo de 12 semanas:

En los estudios de fase III, se apreció una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos tratados con omalizumab (150 o 300 mg) y el grupo del placebo en la variación media con respecto al inicio de la PAU7 al cabo de 12 semanas (Figura 2 del estudio Q4881g). Se obtuvieron resultados estadísticamente significativos ($p < 0,0001$) en el grupo de 300 mg de los tres estudios y en el grupo de 150 mg de los estudios Q4881g ($p = 0,0008$) y Q4882g ($p = 0,0001$).

La Figura 2 muestra la PAU7 media a lo largo del estudio Q4881g y revela una disminución significativa con respecto a los valores iniciales en ambos grupos terapéuticos, con un efecto máximo alrededor de la semana 12. La magnitud del efecto se mantuvo durante el período de tratamiento de 24 semanas. En los estudios Q4883g (300 mg administrados durante 12 semanas) y Q4882g (150 o 300 mg administrados durante 24 semanas) se obtuvieron resultados similares a los del estudio Q4881g.

En los tres estudios, la PAU7 aumentó gradualmente en ambos grupos del omalizumab durante el período de observación sin tratamiento de 16 semanas, lo cual era indicativo de una recidiva de los síntomas. Los valores medios al final del período de observación fueron similares a los del grupo del placebo, pero menores que los respectivos valores medios iniciales.

Figura 2 PAU7 media en función del tiempo, estudio Q4881g (BOCF, población IDTm)



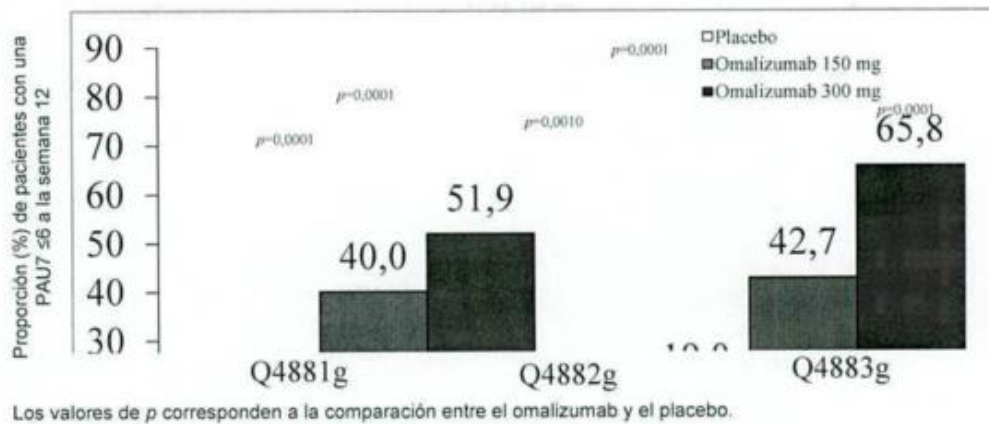
Proporción de pacientes con una PAU7 ≤ 6 al cabo de 12 semanas:

Las proporciones de pacientes con una PAU7 ≤6 a la semana 12 se indican en la Figura 3. Con la dosis de 300 mg, los porcentajes de respuesta variaron entre el 52

y el 66%, y todos fueron significativamente superiores ($p < 0,0001$) a los porcentajes registrados en los grupos del placebo (11-19%). Con la dosis de 150 mg, los porcentajes de respuesta (40-43%) mostraron una diferencia apreciable frente al placebo ($p \leq 0,001$).

Figura 3 Proporción de pacientes con una PAU7 ≤ 6 a la semana 12, estudios Q4881g, Q4882g y Q4883g

Figura 3 Proporción de pacientes con una PAU7 ≤ 6 a la semana 12, estudios Q4881g, Q4882g y Q4883g

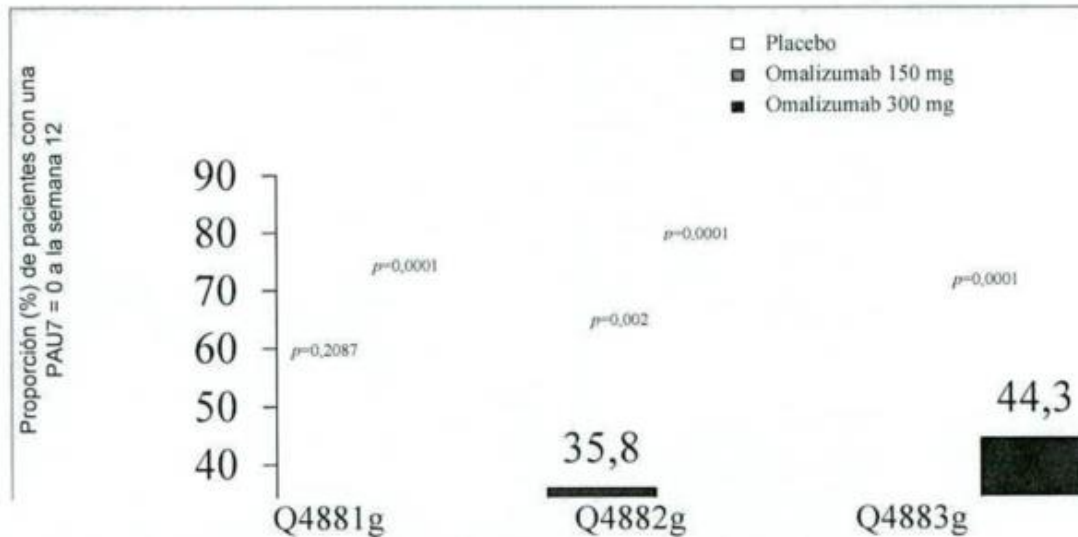


Proporción de pacientes con una PAU7 = 0 al cabo de 12 semanas:

Con la dosis de 300 mg, las proporciones de pacientes que habían respondido por completo al tratamiento (PAU7 = 0) al cabo de 12 semanas variaron entre el 34 y el 44%, frente al 5-9% en los grupos del placebo (todas las diferencias fueron estadísticamente significativas, $p < 0,0001$). Con la dosis de 150 mg, los porcentajes de respuesta variaron entre el 15 y el 22%, con una diferencia clínicamente apreciable frente al placebo (Figura 4).

Figura 4 Proporción de pacientes con una PAU7 = 0 a la semana 12, estudios Q4881g, Q4882g y Q4883g

Figura 4 Proporción de pacientes con una PAU7 = 0 a la semana 12, estudios Q4881g, Q4882g y Q4883g



Los valores de *p* corresponden a la comparación entre el omalizumab y el placebo. Se hicieron análisis prospectivos en los estudios Q4881g y Q4883g y *post-hoc* en el estudio Q4882g.

Variación de la puntuación semanal del número de ronchas con respecto al inicio al cabo de 12 semanas:

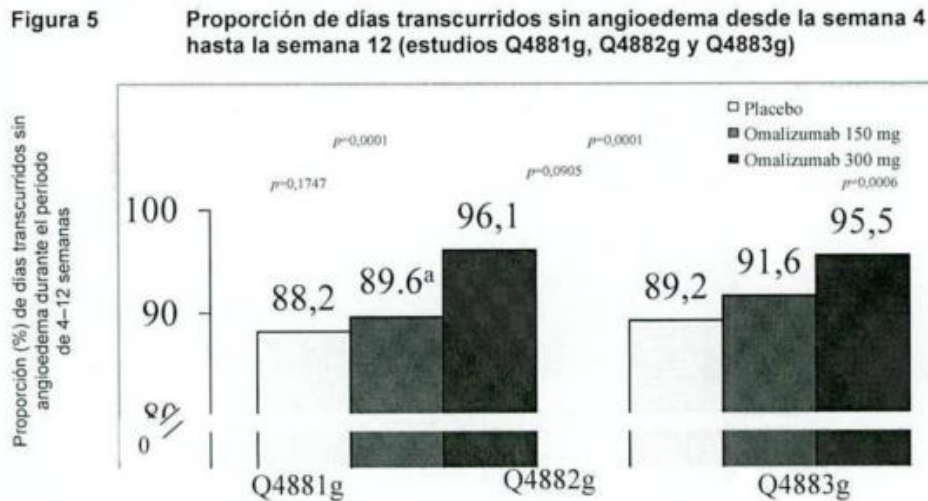
En los tres estudios de fase III, la variación media de la puntuación semanal del número de ronchas con respecto al inicio al cabo de 12 semanas en los grupos de tratamiento con 300 mg mostró una diferencia estadísticamente significativa frente a los grupos del placebo; se observó un descenso de la puntuación del número de ronchas en comparación con el grupo del placebo (-11,35 en el estudio Q4881g, -11,97 en el estudio Q4882g y -10,46 en el estudio Q4883g y de -4,37, -5,22 y -4,49 en los respectivos grupos del placebo) ($p < 0,0001$ en los tres estudios). En los grupos de tratamiento con 150 mg, la variación media fue de -7,78 ($p = 0,0017$) en el estudio Q4881g y de -9,75 ($p < 0,001$) en el estudio Q4882g.

Proporción de días transcurridos sin angioedema desde la semana 4 hasta la semana 12:

En los tres estudios de fase III, desde la semana 4 hasta la semana 12 de tratamiento, los pacientes de los grupos de 300 mg gozaron sistemáticamente de la mayor proporción media de días transcurridos sin angioedema (de 91 a 96%). El aumento de la proporción de días transcurridos sin angioedema en comparación con el placebo fue estadísticamente significativo ($p < 0,001$) (Figura 5). En los grupos de tratamiento con 150 mg, durante el mismo período, la proporción media de días

transcurridos sin angioedema en los estudios Q4881g y Q4882g fue de 89,6% y 91,6% respectivamente. Los correspondientes valores del placebo en los mismos estudios fueron del 88,2% y del 89,2%. En ambos estudios, las diferencias con respecto al placebo no llegaron a ser estadísticamente significativas con la dosis de 150 mg.

Figura 5 Proporción de días transcurridos sin angioedema desde la semana 4 hasta la semana 12 (estudios Q4881g, Q4882g y Q4883g)



Los valores de p corresponden a la comparación entre el omalizumab y el placebo. ^aNo se evaluó su significación estadística según el plan de control de errores de tipo 1.

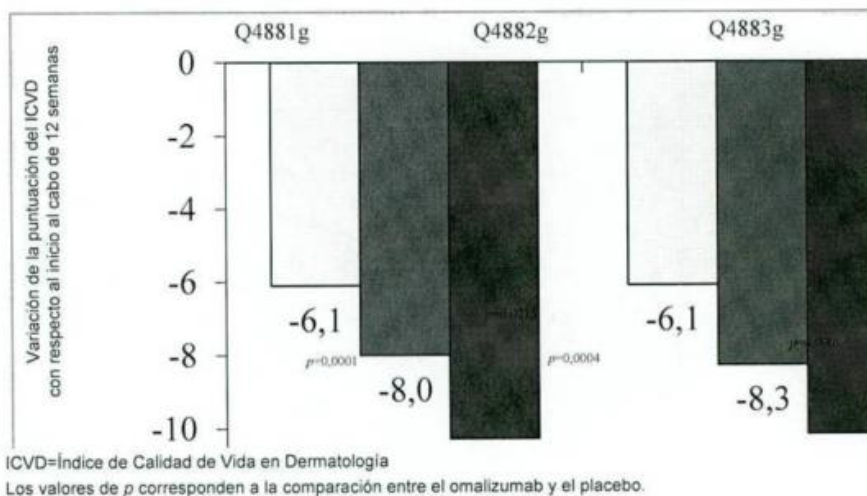
La proporción media de días transcurridos sin angioedema desde la semana 4 hasta la semana 12 se calculó considerando toda la población del estudio, que incluye a los pacientes sin síntomas de angioedema.

Variación del ICVD (Índice de Calidad de Vida en Dermatología) general entre el inicio y la semana 12:

En los tres estudios de fase III, la variación del ICVD general entre el inicio y la semana 12 en el grupo de 300 mg fue mayor que la lograda con el placebo y ello de forma estadísticamente significativa ($p < 0,001$). El grupo de 150 mg de omalizumab mostró una diferencia clínicamente apreciable con respecto al placebo ($p = 0,022$) en el estudio Q4882g (Figura 6).

Figura 6 Variación del Índice de Calidad de Vida en Dermatología general entre el inicio y la semana 12 en los estudios Q4881g, Q4882g y Q4883g

Figura 6 Variación del Índice de Calidad de Vida en Dermatología general entre el inicio y la semana 12 en los estudios Q4881g, Q4882g y Q4883g



Eficacia tras 24 semanas de tratamiento

La Tabla 9 recoge los resultados obtenidos al cabo de 24 semanas de tratamiento. La magnitud de la respuesta al tratamiento fue similar a la que se apreció tras 12 semanas de tratamiento.

Tabla 9 Resultados de eficacia tras 24 semanas de tratamiento, estudios Q4881g y Q4883g (población IDTm*)

Parámetro Estudio	Semana	Placebo	Omalizumab 150 mg	Omalizumab 300 mg
Variación de la PIP semanal con respecto al inicio (BOCF), media de valores				
Estudio Q4881g	Semana 24	-5,41	-6,47	-9,84**
Estudio Q4883g	Semana 24	-4,03	NP	-8,60**
Variación de la PAU7 con respecto al inicio (BOCF), media de valores				
Estudio Q4881g	Semana 24	-11,73	-14,21	-22,11**
Estudio Q4883g	Semana 24	-8,85	NP	-19,15**
Proporción (%) de pacientes con una PAU7 ≤ 6				
Estudio Q4881g	Semana 24	25,0	36,3	61,7**
Estudio Q4883g	Semana 24	16,9	NP	55,6**

Proporción (%) de pacientes con una PAU7 = 0				
Estudio Q4881g	Semana 24	12,5	20,0	48,1**
Estudio Q4883g	Semana 24	3,6	NP	42,5**

*Población de análisis por intención de tratar modificada (o población IDTm): incluye a todos los pacientes que fueron aleatorizados y que recibieron por lo menos una dosis del medicamento de estudio

** Valor de $p \leq 0,0001$ de la prueba estadística correspondiente a la comparación del tratamiento administrado y el placebo

NP: No procede.

BOCF: (Imputación de la) observación realizada al inicio

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar el prospecto internacional, el prospecto básico y la declaración sucinta a las indicaciones conceptuadas en el Acta No. 10 del 2015 numeral 3.1.3.3

3.1.9.3. COSENTYX®

Expediente : 20082591

Radicado : 2015137444

Fecha : 16/10/2015

Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición: Cada jeringa prellenada contiene 150mg de Secukinumab.

Forma farmacéutica: Solución para Inyección en PFS

Indicaciones: Para el tratamiento alternativo de la psoriasis en placas moderada a severa en pacientes adultos candidatos a terapia sistémica o fototerapia que son no respondedores o intolerantes a agentes sistémicos no biológicos.

Contraindicaciones:

Reacciones de hipersensibilidad graves al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

- Infecciones:

Este medicamento puede aumentar el riesgo de infección. En los ensayos clínicos, se han observado infecciones en pacientes que recibían cosentyx®. La mayoría de tales infecciones eran de naturaleza leve o moderada.

Se debe tener cautela ante la posibilidad de usar cosentyx® en pacientes con infecciones crónicas o con antecedentes de infecciones recurrentes.

Se debe indicar al paciente que busque asesoramiento médico cuando padezca signos o síntomas indicativos de una infección. El paciente que contraiga una infección grave debe ser objeto de una estrecha observación y no debe recibir cosentyx[®] hasta que la infección se haya resuelto.

No se tienen notificaciones de una mayor sensibilidad a la tuberculosis procedente de los ensayos clínicos. Aun así, Cosentyx[®] no debe administrarse a pacientes con tuberculosis activa. Se debe considerar la posibilidad de administrar un tratamiento antituberculoso antes de comenzar el tratamiento con Cosentyx[®] en los pacientes con tuberculosis latente.

- Enfermedad de Crohn:

Se debe tener cautela a la hora de prescribir Cosentyx[®] a pacientes con enfermedad de crohn activa, pues se han observado agudizaciones de dicha enfermedad, a veces graves, en los grupos de Cosentyx[®] y del placebo de los ensayos clínicos. Los pacientes con enfermedad de crohn activa que reciben Cosentyx[®] deben ser objeto de una observación estrecha.

- Reacciones de hipersensibilidad:

Si sobrevienen reacciones anafilácticas u otras reacciones alérgicas graves, es necesario interrumpir de inmediato la administración de Cosentyx[®] y tomar las medidas terapéuticas adecuadas.

Individuos sensibles al látex (aplicable solo a la jeringa o la pluma precargada):

El capuchón extraíble de la jeringa precargada y de la pluma precargada de cosentyx[®] contiene un derivado del látex (o goma) natural. Aunque no se detectan restos de látex natural en el capuchón, todavía no se ha investigado la inocuidad del uso de la jeringa precargada o de la pluma precargada de Cosentyx[®] en individuos sensibles (alérgicos) al látex.

-Vacunas:

Las vacunas elaboradas con microbios vivos (vacunas atenuadas) no deben administrarse simultáneamente con Cosentyx[®].

Los pacientes tratados con Cosentyx[®] pueden recibir de forma simultánea vacunas inactivadas o no elaboradas con microbios vivos. En un estudio, después de la administración de vacunas antigripales inactivadas y antimeningocócicas, una proporción similar de pacientes del grupo de Cosentyx[®] y del placebo fueron capaces de generar una respuesta inmunitaria humoral satisfactoria que por lo menos cuadruplicó los títulos de anticuerpos contra tales vacunas. Los datos indican que Cosentyx[®] no inhibe la respuesta inmunitaria humoral a las vacunas antimeningocócicas o antigripales.

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 la dosificación.
- Modificación de indicaciones.
- Inserto del 02 de Marzo de 2015.
- Declaración Sucinta, Documento de Referencia, N/A, Fecha 02 de Marzo de 2015.

Nueva dosificación:

Psoriasis

“La dosis recomendada es de 300 mg por inyección subcutánea, que se administra inicialmente las semanas 0, 1, 2 y 3 y, luego, a partir de la semana 4, con periodicidad mensual (fase de mantenimiento). Cada dosis de 300 mg se administra repartida en dos inyecciones subcutáneas de 150 mg.”

Espondilitis Anquilosante

La dosis recomendada es de 150 mg por inyección subcutánea, que se administra inicialmente las semanas 0, 1, 2 y 3 y, luego, a partir de la semana 4, con periodicidad mensual (fase de mantenimiento)”

Nuevas indicaciones:

Tratamiento alternativo de la psoriasis en placas moderada a severa en pacientes adultos candidatos a terapia sistémica o fototerapia que son no respondedores o intolerantes a agentes sistémicos no biológicos

Cosentyx está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con Espondilitis Anquilosante Activa.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 27 de 2015, numeral 3.1.9.6., considera que el interesado debe aclarar el tipo de comparador considerado como control en los estudios Fase III (CAIN457F2305, CAIN457F2310)

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe incluir datos actualizados del estudio en curso CAIN457F2310 cuya duración estimada en de 5 años.

3.1.9.4. COSENTYX®

Expediente : 20082591
 Radicado : 2015137436
 Fecha : 16/10/2015
 Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición: Cada jeringa prellenada contiene 150mg de Secukinumab.

Forma farmacéutica: Solución para Inyección en PFS

Indicaciones: Para el tratamiento alternativo de la psoriasis en placas moderada a severa en pacientes adultos candidatos a terapia sistémica o fototerapia que son no respondedores o intolerantes a agentes sistémicos no biológicos.

Contraindicaciones:

Reacciones de hipersensibilidad graves al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

- Infecciones:

Este medicamento puede aumentar el riesgo de infección. En los ensayos clínicos, se han observado infecciones en pacientes que recibían cosentyx®. La mayoría de tales infecciones eran de naturaleza leve o moderada.

Se debe tener cautela ante la posibilidad de usar cosentyx® en pacientes con infecciones crónicas o con antecedentes de infecciones recurrentes.

Se debe indicar al paciente que busque asesoramiento médico cuando padezca signos o síntomas indicativos de una infección. El paciente que contraiga una infección grave debe ser objeto de una estrecha observación y no debe recibir cosentyx® hasta que la infección se haya resuelto.

No se tienen notificaciones de una mayor sensibilidad a la tuberculosis procedente de los ensayos clínicos. Aun así, cosentyx® no debe administrarse a pacientes con tuberculosis activa. Se debe considerar la posibilidad de administrar un tratamiento antituberculoso antes de comenzar el tratamiento con cosentyx® en los pacientes con tuberculosis latente.

- Enfermedad de crohn:

Se debe tener cautela a la hora de prescribir cosentyx® a pacientes con enfermedad de crohn activa, pues se han observado agudizaciones de dicha enfermedad, a veces graves, en los grupos de cosentyx® y del placebo de los ensayos clínicos. Los pacientes con enfermedad de crohn activa que reciben cosentyx® deben ser objeto de una observación estrecha.

- Reacciones de hipersensibilidad:

Si sobrevienen reacciones anafilácticas u otras reacciones alérgicas graves, es necesario interrumpir de inmediato la administración de cosentyx® y tomar las medidas terapéuticas adecuadas.

Individuos sensibles al látex (aplicable solo a la jeringa o la pluma precargada):

El capuchón extraíble de la jeringa precargada y de la pluma precargada de cosentyx® contiene un derivado del látex (o goma) natural. Aunque no se detectan restos de látex natural en el capuchón, todavía no se ha investigado la inocuidad del uso de la jeringa precargada o de la pluma precargada de cosentyx® en individuos sensibles (alérgicos) al látex.

-Vacunas:

Las vacunas elaboradas con microbios vivos (vacunas atenuadas) no deben administrarse simultáneamente con cosentyx®.

Los pacientes tratados con cosentyx® pueden recibir de forma simultánea vacunas inactivadas o no elaboradas con microbios vivos. En un estudio, después de la administración de vacunas antigripales inactivadas y antimeningocócicas, una proporción similar de pacientes del grupo de cosentyx® y del placebo fueron capaces de generar una respuesta inmunitaria humoral satisfactoria que por lo menos cuadruplicó los títulos de anticuerpos contra tales vacunas. Los datos indican que cosentyx® no inhibe la respuesta inmunitaria humoral a las vacunas antimeningocócicas o antigripales.

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 la dosificación.
- Modificación de indicaciones.
- Inserto allegado mediante radicado No. 2015137436
- Declaración Sucinta, Documento de Referencia, N/A, Fecha 27 de febrero de 2015.

Nueva Dosificación:

Psoriasis

“La dosis recomendada es de 300 mg por inyección subcutánea, que se administra inicialmente las semanas 0, 1, 2 y 3 y, luego, a partir de la semana 4, con periodicidad mensual (fase de mantenimiento). Cada dosis de 300 mg se administra repartida en dos inyecciones subcutáneas de 150 mg.”

Artritis Psoriatica

La dosis recomendada es de 150 mg por inyección subcutánea, que se administra inicialmente las semanas 0, 1, 2 y 3 y, luego, a partir de la semana 4, con periodicidad mensual (fase de mantenimiento).

En los pacientes con respuesta insatisfactoria a los inhibidores del TNF α y los pacientes con psoriasis en placas concomitante entre moderada y severa, la dosis recomendada es de 300 mg en inyección subcutánea, que se administra inicialmente las semanas 0, 1, 2 y 3 y, luego, a partir de la semana 4, con periodicidad mensual (fase de mantenimiento). Cada dosis de 300 mg se administra repartida en dos inyecciones subcutáneas de 150 mg.

Nuevas indicaciones:

Tratamiento alternativo de la psoriasis en placas moderada a severa en pacientes adultos candidatos a terapia sistémica o fototerapia que son no respondedores o intolerantes a agentes sistémicos no biológicos

Cosentyx está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis psoriásica activa. Cosentyx puede utilizarse solo o en combinación con metotrexato

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 27 de 2015, numeral 3.1.9.7., en el sentido de especificar que el interesado debe presentar estudios con un comparador activo de actividad similar, que permita evaluar la verdadera utilidad del producto frente a las terapias disponibles para la indicación propuesta.

B) PRODUCTOS DE SINTESIS

3.1.9.5. EZETROL® 10 mg

Expediente : 19936460
 Radicado : 2015148344
 Fecha : 09/11/2015
 Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S.
 Fabricante : MSD International GMBH

Composición: Cada tableta contiene 10 mg de ezetimiba (SCH 58235) micronizado

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Hipercolesterolemia primaria, hipercolesterolemia familiar homocigota y citosterolemia. En combinación con fenofibrato está indicada como terapia adyuvante en la dieta para la reducción de los niveles elevados del colesterol total (C-total), el colesterol LDL (C-LDL), la apolipoproteína (APO B) y del colesterol no HDL (NO-C-HDL) en pacientes con hiperlipidemia mixta

Contraindicaciones: Embarazo y lactancia, niños menores de 10 años, insuficiencia hepática moderada a severa. Su uso concomitante con estatinas requiere evaluación hepática. No se recomienda su uso concomitante con fibratos por cuanto no se ha evaluado dicha asociación, ni con otros secuestrantes como la colestamina o colestipol, por cuanto puede disminuir su eficacia.

Cuando se administre el ezetimiba con una estatina o con fenofibrato, por favor remítase al prospecto de ese medicamento en particular.

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 la dosificación
- Modificación de indicaciones
- Modificación de contraindicaciones, advertencias y precauciones.
- Inserto versión 10-2015
- Información para prescribir versión 10-2015

Nueva dosificación:

El paciente debe estar en una dieta hipolipemiante apropiada y debe continuar con esta dieta durante el tratamiento con Ezetro[®] 10 mg.

Uso en pacientes con hipercolesterolemia primaria:

La dosis recomendada de Ezetro[®] 10 mg es de 10 mg una vez al día, utilizado sola, con una estatina, o con fenofibrato. Ezetro[®] 10 mg se puede administrar en cualquier momento del día, con o sin alimentos.

Uso en pacientes con enfermedad coronaria:

Terapia de combinación con una estatina

Para la reducción incremental de evento cardiovascular en pacientes con enfermedad cardíaca coronaria, se pueden administrar 10 mg de Ezetro[®] 10 mg con una estatina con beneficio cardiovascular comprobado.

Uso en pacientes con deterioro renal/enfermedad renal crónica:

Monoterapia

En pacientes con deterioro renal, no es necesario el ajuste de la dosis de Ezetrol®
Tabletas 10mg.

Terapia de combinación con simvastatina

En pacientes con deterioro renal leve (TFG estimada ≥ 60 mL/min/1,73 m²), no es necesario el ajuste de la dosis de Ezetrol® 10 mg o simvastatina. En pacientes con enfermedad renal crónica y tasa estimada de filtración glomerular < 60 mL/min/1,73 m², la dosis de Ezetrol® 10 mg es de 10 mg y la dosis de simvastatina es de 20 mg una vez al día en la noche. En esos pacientes, el uso de dosis más altas de simvastatina se debe monitorear de cerca.

Uso en adultos mayores:

No se requiere ajuste de la dosis para pacientes adultos mayores.

Uso en pacientes pediátricos:

Niños y adolescentes ≥ 10 años: No se requiere ajuste de la dosis.

Niños < 10 años: No se recomienda el tratamiento con Ezetrol® Tabletas 10 mg.

Uso en deterioro hepático:

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con deterioro hepático leve (puntuación Child Pugh 5 a 6). No se recomienda el tratamiento con ezetimiba en pacientes con disfunción hepática moderada (puntuación Child Pugh 7 a 9) o severa (puntuación Child Pugh > 9).

Coadministración con secuestrantes de ácidos biliares:

La dosis del Ezetrol® 10 mg debe ocurrir ya sea ≥ 2 horas antes o ≥ 4 horas después de la administración de un secuestrante de ácidos biliares.”

- Modificación de indicaciones

Hipercolesterolemia primaria. En combinación con fenofibrato, como terapia adyudante a la dieta para la reducción de los niveles elevados del colesterol total (C-Total), el colesterol LDL (C-LDL), la apolipoproteína B (Apo B) y el colesterol no HDL (No C-HDL) en pacientes con hiperlipidemia mixta.

Hipercolesterolemia familiar homocigótica (HoFH).

Sitosterolemia homocigótica (fitosterolemia).

Prevención de enfermedad cardiovascular en pacientes con enfermedad coronaria.

Prevención de eventos cardiovasculares mayores en enfermedad renal crónica

- Modificación de contraindicaciones, advertencias y precauciones

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquier componente del medicamento. Embarazo y Lactancia. Insuficiencia hepática moderada o severa. Niños menores de 10 años.

Advertencias y Precauciones: Si se administra con una estatina o un fenofibrato, por favor referirse al inserto de ese medicamento en particular. Su uso concomitante con estatinas requiere evaluación hepática. Reportar al médico cualquier dolor, sensibilidad o debilidad muscular inexplicable. No se recomienda su coadministración con fibratos diferentes al fenofibrato ni con otros secuestrantes como la colestiramina o colestipol. Se deben realizar monitoreos cuando se administra en pacientes que reciben ciclosporina o anticoagulantes

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

- **Modificación de la Dosificación**
- **Modificación de Indicaciones**
- **Modificación de Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones.**

Las cuales en adelante figurarán:

Dosificación:

El paciente debe estar en una dieta hipolipemiante apropiada y debe continuar con esta dieta durante el tratamiento con Ezetrol® 10 mg.

Uso en pacientes con hipercolesterolemia primaria:

La dosis recomendada de Ezetrol® 10 mg es de 10 mg una vez al día, utilizado sola, con una estatina, o con fenofibrato. Ezetrol® 10 mg se puede administrar en cualquier momento del día, con o sin alimentos.

Uso en pacientes con enfermedad coronaria:

Terapia de combinación con una estatina

Para la reducción incremental de evento cardiovascular en pacientes con enfermedad cardíaca coronaria, se pueden administrar 10 mg de Ezetrol® 10 mg con una estatina con beneficio cardiovascular comprobado.

Uso en pacientes con deterioro renal/enfermedad renal crónica:

Monoterapia

En pacientes con deterioro renal, no es necesario el ajuste de la dosis de Ezetrol®

Tabletas 10mg.

Terapia de combinación con simvastatina.

En pacientes con deterioro renal leve (TFG estimada ≥ 60 mL/min/1,73 m²), no es necesario el ajuste de la dosis de Ezetrol® 10 mg o simvastatina. En pacientes con enfermedad renal crónica y tasa estimada de filtración glomerular < 60 mL/min/1,73 m², la dosis de Ezetrol® 10 mg es de 10 mg y la dosis de simvastatina es de 20 mg una vez al día en la noche. En esos pacientes, el uso de dosis más altas de simvastatina se debe monitorear de cerca.

Uso en adultos mayores:

No se requiere ajuste de la dosis para pacientes adultos mayores.

Uso en pacientes pediátricos:

Niños y adolescentes ≥ 10 años: No se requiere ajuste de la dosis.

Niños < 10 años: No se recomienda el tratamiento con Ezetrol® Tabletas 10 mg.

Uso en deterioro hepático:

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con deterioro hepático leve (puntuación Child Pugh 5 a 6). No se recomienda el tratamiento con ezetimiba en pacientes con disfunción hepática moderada (puntuación Child Pugh 7 a 9) o severa (puntuación Child Pugh > 9).

Coadministración con secuestrantes de ácidos biliares:

La dosis del Ezetrol® 10 mg debe ocurrir ya sea ≥ 2 horas antes o ≥ 4 horas después de la administración de un secuestrante de ácidos biliares.

Indicaciones:

Hipercolesterolemia primaria.

En combinación con fenofibrato, como terapia adyudante a la dieta para la reducción de los niveles elevados del colesterol total (C-Total), el colesterol LDL (C-LDL), la apolipoproteína B (Apo B) y el colesterol no HDL (No C-HDL) en pacientes con hiperlipidemia mixta.

Hipercolesterolemia familiar homocigótica (HoFH).

Sitosterolemia homocigótica (fitosterolemia).

Asociado a estatinas prevención secundaria de enfermedad cardiovascular en pacientes con enfermedad coronaria.

En cuanto a la indicación “Prevención de eventos cardiovasculares mayores en enfermedad renal crónica” la Sala considera que la evidencia allegada no es suficiente para determinar la verdadera utilidad y la relación riesgo/beneficio del producto de la referencia en esta indicación, teniendo en cuenta los resultados obtenidos en los estudios presentados y los criterios de inclusión de los pacientes en el estudio.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquier componente del medicamento. Embarazo y Lactancia. Insuficiencia hepática moderada o severa. Niños menores de 10 años.

Advertencias y Precauciones: Si se administra con una estatina o un fenofibrato, por favor referirse al inserto de ese medicamento en particular. Su uso concomitante con estatinas requiere evaluación hepática. Reportar al médico cualquier dolor, sensibilidad o debilidad muscular inexplicable. No se recomienda su coadministración con fibratos diferentes al fenofibrato ni con otros secuestrantes como la colestiramina o colestipol. Se deben realizar monitoreos cuando se administra en pacientes que reciben ciclosporina o anticoagulantes

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

3.1.9.6. JAKAVI® 20 mg TABLETAS JAKAVI® 15 mg TABLETAS

Expediente : 20048478/ 20055348
Radicado : 2015041454 / 2015041451 – 2015144796/2015144799
Fecha : 30/10/2015
Interesado : Novartis de Colombia S.A
Fabricante : Novartis Pharma Stein A.G.

Composición: Cada tableta contiene Ruxolitinib 20 mg

Forma farmacéutica: Tableta.

Indicaciones: Tratamiento para pacientes con mielofibrosis, como la mielofibrosis primaria, la mielofibrosis secundaria a policitemia vera o la mielofibrosis secundaria a trombocitemia idiopática.

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

Precauciones y Advertencias:

Disminución de células sanguíneas:

El tratamiento con Jakavi puede provocar reacciones hemáticas adversas tales como trombocitopenia, anemia y neutrocitopenia. Antes de comenzar el tratamiento con Jakavi debe realizarse un hemograma completo.

Se ha observado que los pacientes con cifras reducidas de trombocitos ($<200.000/\text{mm}^3$) al inicio del tratamiento son más propensos a padecer trombocitopenias durante la terapia.

El tratamiento de la trombocitopenia suele ser reversible y consiste usualmente en la reducción de la dosis o la interrupción temporal de Jakavi. No obstante, pueden necesitarse transfusiones de trombocitos, si están indicadas clínicamente.

Los pacientes que padezcan anemias pueden necesitar transfusiones sanguíneas. En dichos pacientes también debe considerarse la posibilidad de modificar la dosis.

La neutrocitopenia (cifra absoluta de neutrófilos [CAN] $<500/\text{mm}^3$) suele ser reversible y su tratamiento consiste en la interrupción temporal de Jakavi.

Se deben vigilar los hemogramas completos cuando sea clínicamente conveniente y se debe ajustar la dosis si fuera necesario.

Infecciones:

Se debe evaluar el riesgo de que el paciente padezca bacteriosis, micobacteriosis, micosis y virosis graves. El tratamiento con Jakavi no debe instaurarse hasta que no se hayan resuelto las infecciones graves activas. Los médicos deben observar atentamente a los pacientes que reciben Jakavi por si éstos padecen signos y síntomas de infección y han de instaurar el tratamiento adecuado de inmediato.

Herpes zóster:

Los médicos deben enseñar a los pacientes a reconocer los signos y síntomas preliminares del herpes zóster y aconsejarles que busquen tratamiento lo antes posible.

Poblaciones especiales

Disfunción renal:

Es preciso reducir la dosis inicial de Jakavi en los pacientes con disfunción renal grave. En los pacientes con nefropatía terminal en diálisis, la dosis inicial debe basarse en la

cifra de trombocitos y las dosis únicas posteriores se administrarán únicamente después de cada sesión de diálisis. Las modificaciones adicionales de la dosis dependerán de la seguridad y la eficacia del fármaco.

Disfunción hepática:

Es preciso reducir la dosis inicial de Jakavi en los pacientes con disfunción hepática. Las modificaciones adicionales de la dosis dependerán de la seguridad y la eficacia del fármaco.

Condición de Venta: Venta con fórmula facultativa.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al requerimiento emitido mediante Acta No. 12 de 2015, numeral 3.1.9.1, en el sentido de desistir de la aprobación de la versión de inserto (IPL) / Información para prescribir y Declaración sucinta Referencia No. 2014-PSB/GLC-0692-s –Fecha de Distribución 10-Jul-2014 Versión PV teniendo en cuenta la nueva versión del inserto (IPL), información para prescribir y declaración sucinta del producto de la referencia, versión 2015-PSB/GLC-0744-s de fecha de distribución del 06 de Mayo de 2015 fue recomendada mediante Acta No. 18 de 2015 numeral 3.13.15 y que aplica para todas las concentraciones del producto, incluyendo la de 20mg comprimidos.

En consecuencia, solicita continuar con la aprobación de los ítem ya conceptuados mediante Acta No. 12 de 2015, numeral 3.1.9.1, respecto a:

- Modificación de Indicaciones – Policitemia Vera.
- Modificación de dosificación.
- Contraindicaciones, precauciones y advertencias, incluyendo la advertencia: “el tratamiento puede continuar siempre y cuando el balance riesgo beneficio siga siendo positivo. Sin embargo, el tratamiento debe suspenderse después de 8 meses si no ha habido respuesta hematológica o reducción del tamaño del bazo desde el inicio del tratamiento”.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora acusa recibo de la solicitud de desistimiento del inserto (IPL) / Información para prescribir y Declaración sucinta Referencia No. 2014-PSB/GLC-0692-s –Fecha de Distribución 10-Jul-2014 Versión PV.

En cuanto al requerimiento emitido en Acta No. 12 de 2015, numeral 3.1.9.1, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- **Modificación de Dosificación**
- **Modificación de Indicaciones**
- **Modificación de Contraindicaciones, precauciones y advertencias**

Las cuales en adelante figurarán:

Dosificación:

- **Antes de iniciar un tratamiento con Jakavi® debe realizarse un hemograma. Es necesario supervisar los hemogramas completos cada 2 o 4 semanas hasta alcanzar la dosis óptima.**
- **Administración dos veces al día, todos los días a la misma hora, con o sin alimentos.**
- **Dosis inicial recomendada en adultos con MF: 15 mg (cifra de plaquetas [trombocitos] entre 100 000 y 200 000/mm³) y 20 mg (cifra de plaquetas >200 000/ mm³) dos veces al día.**
- **Dosis inicial recomendada en adultos con PV: 10 mg dos veces al día.**
- **En los pacientes con cifra de plaquetas <100 000/ mm³, se recomienda una dosis inicial máxima de 5 mg dos veces al día. Es necesario tener precaución en esta población de pacientes.**
- **Interrumpir el tratamiento si la cifra de plaquetas es <50 000/ mm³ o la cifra absoluta de neutrófilos (CAN) es <500 / mm³ (pacientes con MF y PV) o la hemoglobina (Hg) es <8g/dl (en pacientes con PV).**
- **En la PV, considérese la posibilidad de reducir la dosis si la Hg es <12 g/dl, y se recomienda reducir la dosis si la Hg es <10 g/dl.**
- **Puede que sea necesario ajustar la dosis debido a trombocitopenia o a la coadministración de inhibidores potentes del CYP3A4.**
- **Cuatro semanas después del inicio del tratamiento se puede aumentar la dosis a intervalos mayores que 2 semanas para garantizar una respuesta satisfactoria al tratamiento.**
- **La dosis máxima es de 25 mg dos veces al día.**

- El tratamiento debe continuar mientras los beneficios justifiquen los riesgos para el paciente.
- Se recomienda reducir la dosis inicial en un 50% en los pacientes con disfunción renal (depuración de creatinina <30 ml/min) o con disfunción hepática. Debe hacerse un seguimiento de los pacientes con diagnóstico de disfunción renal o hepática y reducir la dosis, si procede.
- No es necesario ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada.

Indicaciones:

Tratamiento de los pacientes con mielofibrosis (MF), como la mielofibrosis primaria, la mielofibrosis secundaria (posterior) a policitemia vera o la mielofibrosis secundaria (posterior) a trombocitemia esencial (idiopática). Tratamiento de los pacientes con policitemia vera (PV) que son resistentes o intolerantes a la hidroxiurea.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Disminuciones en el hemograma:

El tratamiento con Jakavi puede provocar reacciones adversas hemáticas tales como trombocitopenia, anemia y neutrocitopenia. Antes de comenzar el tratamiento con Jakavi debe realizarse un hemograma completo.

Se ha observado que los pacientes con cifras reducidas de plaquetas (<200 $000/\text{mm}^3$) al inicio del tratamiento son más propensos a padecer trombocitopenias durante la terapia.

La trombocitopenia suele ser reversible y su tratamiento por lo general consiste en la reducción de la dosis o la retirada temporal de Jakavi. No obstante, en función del cuadro clínico, podrían ser necesarias transfusiones de plaquetas.

Los pacientes que padezcan anemias pueden necesitar transfusiones sanguíneas. También debe considerarse la posibilidad de modificar la dosis o de interrumpir el tratamiento en esos pacientes.

La neutrocitopenia (cifra absoluta de neutrófilos [CAN] $<500/\text{mm}^3$) suele ser

reversible y su tratamiento consiste en la retirada temporal de Jakavi.

Se deben supervisar los hemogramas completos cuando esté clínicamente indicado y, si fuera necesario, se puede ajustar la dosis.

Infecciones:

Se debe evaluar el riesgo de aparición de infecciones graves por bacterias, micobacterias, hongos y virus en el paciente. Se han descrito casos de tuberculosis en pacientes que recibieron Jakavi como tratamiento de la mielofibrosis. Hay que estar atentos a la posible existencia de una tuberculosis latente o activa. El tratamiento con Jakavi no debe instaurarse hasta que no se hayan resuelto las infecciones graves activas. Los médicos deben observar atentamente a los pacientes que reciben Jakavi para detectar los signos y síntomas de infección e iniciar un tratamiento adecuado sin demora.

Herpes zóster:

Los médicos deben enseñar a los pacientes a reconocer los primeros signos y síntomas del herpes zóster y aconsejarles que busquen tratamiento lo antes posible.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva:

Se han descrito casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) en pacientes con mielofibrosis que recibían ruxolitinib. Los médicos deben estar atentos a la aparición de síntomas neuropsiquiátricos indicativos de esta afección.

Cáncer de piel no melanocítico:

Se ha descrito cáncer de piel no melanocítico (CPNM) en pacientes tratados con Jakavi. La mayoría de dichos pacientes habían recibido un tratamiento prolongado con hidroxiurea en el pasado y tenían antecedentes de CPNM o de lesiones cutáneas premalignas. No se ha logrado confirmar su relación causal con el ruxolitinib. En los pacientes con riesgo elevado de padecer un cáncer cutáneo se recomienda la exploración periódica de la piel.

El tratamiento puede continuar siempre y cuando el balance riesgo beneficio siga siendo positivo. Sin embargo, el tratamiento debe suspenderse después de 8 meses si no ha habido una respuesta hematológica o reducción del tamaño del bazo desde el inicio del tratamiento.

- **Poblaciones especiales**

Disfunción renal:

Es preciso reducir la dosis inicial de Jakavi en los pacientes con disfunción renal grave. En los pacientes con insuficiencia renal terminal en diálisis la dosis inicial debe basarse en la cifra de plaquetas si sufren de mielofibrosis. Las dosis ulteriores (una sola dosis de 20 mg o dos dosis de 10 mg administradas con 12 horas de separación entre ambas en los pacientes con mielofibrosis, y una sola dosis de 10 mg o dos dosis de 5 mg administradas con 12 horas de separación entre ambas en los pacientes con policitemia vera) deben administrarse únicamente los días de hemodiálisis después de cada sesión de diálisis. Las modificaciones adicionales de la dosis dependerán de la seguridad y la eficacia del medicamento.

Disfunción hepática:

Es preciso reducir la dosis inicial de Jakavi en los pacientes con disfunción hepática. Las modificaciones adicionales de la dosis dependerán de la seguridad y la eficacia del medicamento.

Interacciones:

Cuando Jakavi deba administrarse junto con inhibidores potentes del CYP3A4, se ha de reducir la dosis un 50%.

Efectos de la retirada:

Cabe esperar un retorno de los síntomas relacionados con la mielofibrosis tras la retirada del tratamiento.

**3.1.9.7. ZINTREPID® 10/10mg
ZINTREPID® 10/20 mg
ZINTREPID® 10/40 mg
ZINTREPID® 10/80 mg**

Expediente : 1991290, 19951295, 29951293, 19985321
Radicado : 2015148338, 2015148339, 2015148340, 2015148341
Fecha : 09/11/2015
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S. (MSD Colombia S.A.S.)

Composición:

Cada tableta contiene 10mg de Ezetimiba + 10mg de Simvastatina

Cada tableta contiene 10mg de Ezetimiba + 20mg de Simvastatina

Cada tableta contiene 10mg de Ezetimiba + 40mg de Simvastatina

Cada tableta contiene 10mg de Ezetimiba + 80mg de Simvastatina

Forma farmacéutica: Tableta.

Indicaciones: Alternativo en aquellos casos de pacientes no controlados apropiadamente con una estatina o ezetimiba administradas solas. Pacientes controlados con simvastatina y ezetimiba a la concentración disponible en zintrepid en las siguientes hiperlipidemias: hipercolesterolemia primaria hipercolesterolemia familiar homocigótica (HOFH).

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de este producto. Enfermedad hepática activa o aumento persistente inexplicable de las transaminasas séricas. Embarazo y lactancia. Cuando se administre Zintrepid con Fenofibrato, por favor referirse a la información para prescripción del Fenofibrato. La administración concomitante de inhibidores potentes del CYP3A4 (p.ej., Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, Voriconazol, inhibidores de la proteasa de HIV, Boceprevir, Telaprevir, Eritromicina, Claritromicina, Telitromicina, Nefazodona y medicamentos que contengan Cobicistat). La administración concomitante de Gemfibrozilo, ciclosporina, o Danazol. Niños menores de 10 años de edad.

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

- Modificación de dosificación.
- Modificación de indicaciones.
- Modificación de contraindicaciones, precauciones ya advertencias.
- Inserto versión 102015
- Información para prescribir versión 102015

Nueva dosificación:

El paciente debe estar en una dieta hipolipemiante estándar antes de recibir Zintrepid® y debe continuar con esta dieta durante el tratamiento con Zintrepid®. La dosificación se debe individualizar de acuerdo con el nivel C-LDL basal, la meta recomendada de la

terapia, y la respuesta del paciente. Zintrepid® se debe tomar como una monodosis diaria en la noche, con o sin alimentos.

En pacientes con hiperlipidemia primaria o hiperlipidemia mixta, el rango de dosis es de 10/10 mg/día hasta 10/80 mg/día. La dosis de inicio usual recomendada es de 10/20 mg/día. Se puede considerar el inicio de la terapia con 10/10 mg/día para pacientes que requieren reducciones del C-LDL menos agresivas. Los pacientes que requieren una mayor reducción en C-LDL (más del 55%) se pueden iniciar en 10/40 mg/día. La dosis de simvastatina 80 mg al día aplica para los pacientes que la reciben en la actualidad, están controlados y no han manifestado efectos adversos relacionados con miopatía. Después de la iniciación o titulación de Zintrepid®, los niveles lipídicos se deben analizar después de 2 semanas o más y ajustar la dosis, si es necesario. La dosis de 10/80 mg de Zintrepid® se recomienda solamente en pacientes en alto riesgo de complicaciones cardiovasculares que no han alcanzado sus metas de tratamiento en dosis más bajas y cuando se espera que los beneficios sobrepasen los riesgos potenciales.

Pacientes con enfermedad cardíaca coronaria

En el estudio de reducción del riesgo de eventos cardiovasculares (IMPROVE-IT), la dosis de inicio fue de 10/40 mg una vez al día en la noche.

Pacientes con deterioro renal/enfermedad renal crónica

En pacientes con insuficiencia renal leve (TFG estimada ≥ 60 mL/min/1,73 m²), no es necesario el ajuste de la dosis. En pacientes con enfermedad renal crónica y tasa estimada de filtración glomerular < 60 mL/min/1,73 m², la dosis de Zintrepid® es de 10/20 mg una vez al día en la noche. En esos pacientes, el uso de dosis más altas se debe monitorear de cerca.

Coadministración con fenofibrato

La dosis de Zintrepid® cuando utilizada concomitantemente con fenofibrato es de 10/10 mg/día o 10/20 mg/día.

Pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica

La dosificación de Zintrepid® recomendada en los pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica es de 10/40. La dosis de simvastatina 80 mg aplica para los pacientes que la reciben en la actualidad, están controlados y no han manifestado efectos adversos relacionados con miopatía. En esos pacientes Zintrepid® se debe usar adjunto a otros tratamientos reductores de los lípidos (por ejemplo, LDL-aféresis) o si no se dispone de esos otros tratamientos.

En pacientes que toman lomitapida de forma concomitante con Zintrepid®, la dosis de Zintrepid® no debe exceder 10/40 mg/día.

Uso en Adultos Mayores

No es necesario hacer ningún ajuste de la dosificación en los pacientes de edad avanzada.

Uso en pacientes pediátricos (de 10 a 17 años de edad)

La dosis inicial recomendada es de 10/10 mg una vez al día en la noche. El rango de dosis recomendado es de 10/10 mg/día hasta una dosis máxima de 10/40 mg/día. La dosis debe ser individualizada de acuerdo con la meta de la terapia recomendada. No se recomienda el tratamiento con Zintrepid® en niños menores de 10 años de edad.

Uso en pacientes con deterioro hepático

No es necesario hacer ningún ajuste de la dosificación en los pacientes con insuficiencia hepática leve (puntuación de Child-Pugh de 5 ó 6). No se recomienda el tratamiento con Zintrepid® en los pacientes con insuficiencia hepática moderada (puntuación de Child-Pugh de 7 a 9) o severa (puntuación de Child-Pugh mayor de 9).

Coadministración con otros medicamentos

Zintrepid® se debe administrar dos o más horas antes o cuatro o más horas después de administrar un secuestrante de ácidos biliares.

En los pacientes que estén tomando amiodarona, verapamilo o diltiazem, la dosificación de Zintrepid® no debe ser mayor de 10/20 mg/día.

En los pacientes que estén tomando amlodipino concomitantemente con Zintrepid®, las dosis de Zintrepid® no debe exceder 10/40 mg/día.

La seguridad y efectividad de la administración de Zintrepid® con fibratos, excepto con fenofibrato, no han sido estudiadas. Por lo tanto la combinación de Zintrepid® con fibratos, excepto por el fenofibrato, debe evitarse.

Nuevas indicaciones:

Hipercolesterolemia primaria

Terapia adyuvante a la dieta para la reducción del colesterol total elevado (C total), colesterol de lipoproteína de baja densidad (C-LDL), apolipoproteína B (Apo B), triglicéridos (TG), y colesterol de lipoproteína no de alta densidad (C-no HDL), y aumento del colesterol de lipoproteína de alta densidad (C-HDL) en adultos y adolescentes (10 a 17 años de edad) con hipercolesterolemia primaria (familiar heterocigótica y no familiar) o hiperlipidemia mixta.

Se puede agregar Fenofibrato a Zintrepid® en pacientes adultos con hiperlipidemia mixta que requieren reducción adicional en TG y C-no HDL y aumento en el C-HDL.

Hipercolesterolemia familiar homocigótica (HoFH)

Reducción de los niveles de colesterol total y C-LDL en adultos y adolescentes (10 a 17 años de edad) con HoFH. Los pacientes también pueden recibir tratamientos adyuvantes (por ejemplo, aféresis del LDL).

Prevención de enfermedad cardiovascular en pacientes con enfermedad coronaria
Reducción del riesgo de eventos cardiovasculares (muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal, accidente cerebrovascular no fatal, hospitalización por angina inestable, o la necesidad de revascularización), en pacientes con enfermedad coronaria (EC).

Prevención de eventos cardiovasculares mayores en enfermedad renal crónica
Reducción del riesgo de eventos cardiovasculares mayores (infarto de miocardio no fatal o muerte cardíaca, accidente cerebrovascular o cualquier procedimiento de revascularización) en pacientes con enfermedad renal crónica.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

- Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de este producto.
- Enfermedad hepática activa o aumento persistente inexplicable de las transaminasas séricas.
- Embarazo y lactancia.
- Cuando se administre Zintrepid® con fenofibrato, por favor referirse a la información para prescripción de fenofibrato.
- La administración concomitante de inhibidores potentes del CYP3A4 (p.ej., itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, Inhibidores de la proteasa de HIV, boceprevir, telaprevir, eritromicina, claritromicina, telitromicina nefazodona, y medicamentos que contienen cobicistat).
- La administración concomitante de gemfibrozilo, ciclosporina, o danazol.

Advertencias y Precauciones

Cuando se administre Zintrepid® con fenofibrato, por favor referirse a la información para prescripción de fenofibrato.

La dosis máxima de simvastatina sola o en combinación es 40 mg., en cualquier circunstancia. Sin embargo, los pacientes que estén recibiendo en la actualidad 80 mg de simvastatina pueden continuar el tratamiento siempre y cuando estén controlados y no hayan manifestado efectos adversos relacionados con la miopatía.

Miopatía/rabdomiólisis

Simvastatina, al igual que otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, causa ocasionalmente miopatía que se manifiesta como dolor, sensibilidad o debilidad muscular con creatina cinasa (CK) por encima de 10X el límite superior normal (ULN). La miopatía

algunas veces toma forma de rhabdomiólisis con o sin insuficiencia renal aguda secundaria a la mioglobinuria, y han ocurrido fatalidades raras. El riesgo de miopatía se aumenta por los altos niveles de la actividad inhibitoria de la HMG-CoA reductasa en plasma. Los factores predisponentes de miopatía incluyen avanzada edad (≥ 65 años), sexo femenino, hipotiroidismo no controlado, y deterioro renal.

Al igual que con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, el riesgo de miopatía/rhabdomiólisis se relaciona con la dosis de simvastatina. En la base de datos de un estudio clínico en el cual 41.413 pacientes fueron tratados con simvastatina, de los cuales 24.747 (aproximadamente el 60%) fueron vinculados en estudios con una mediana de seguimiento de al menos 4 años, la incidencia de miopatía fue aproximadamente 0,03%, 0,08% y 0,61% en 20, 40 y 80 mg/día, respectivamente. En estos estudios, los pacientes se monitorearon cuidadosamente y se excluyeron algunos productos medicinales con interacción.

En un estudio clínico en los cuales pacientes con historia de infarto de miocardio se trataron con simvastatina 80 mg/día (media del seguimiento 6,7 años), la incidencia de miopatía fue aproximadamente 1,0% en comparación con 0,02% para pacientes en 20 mg/día. Aproximadamente la mitad de estos casos de miopatía ocurrieron durante el primer año de tratamiento. La incidencia de miopatía durante cada año de tratamiento subsecuente fue aproximadamente 0,1%.

El riesgo de miopatía es mayor en pacientes tratados con 80 mg de simvastatina si se compara con otras terapias basadas en estatinas con similar eficacia en la reducción del LDL-C. Por lo tanto, la dosis de simvastatina 80 mg al día aplica para los pacientes que la reciben en la actualidad, están controlados y no han manifestado efectos adversos relacionados con miopatía. En pacientes que toman una dosis de Zintrepid® de 10/80 mg para quienes es necesario un agente de interacción, debe utilizarse una dosis más baja de ezetimiba/simvastatina o un régimen alternativo de estatina/ezetimiba con menor potencial de interacciones fármaco-fármaco.

Todos los pacientes que inician tratamiento con simvastatina, o aquellos cuya dosis de Zintrepid® está siendo aumentada, deben ser advertidos del riesgo de miopatía e informados de que deben reportar inmediatamente cualquier dolor, sensibilidad o debilidad muscular inexplicable. El tratamiento con Zintrepid® debe suspenderse inmediatamente si la miopatía es diagnosticada o sospechada. La presencia de estos síntomas, y un nivel de CK > 10 veces el límite superior normal indican miopatía. En la mayoría de los casos, cuando el tratamiento fue suspendido oportunamente, los síntomas musculares y los aumentos de CK se resolvieron. Evaluaciones de CK periódicas pueden considerarse en pacientes que inician tratamiento con Zintrepid® o en aquellos cuya dosis está siendo aumentada. Evaluaciones periódicas de CK se recomiendan para pacientes que están titulados en la dosis de 10/ 80 mg. No hay garantía de que ese monitoreo evitará la miopatía.

Muchos de los pacientes que han desarrollado rabdomiolisis durante el tratamiento con simvastatina habían tenido historias médicas complicadas, incluyendo insuficiencia renal por lo general como consecuencia de diabetes mellitus de larga data. Estos pacientes merecen una vigilancia más estricta. El tratamiento con simvastatina debe interrumpirse temporalmente unos cuantos días antes a una cirugía mayor programada y cuando se produce alguna condición médica o quirúrgica importante.

En el estudio Reducción Mejorada de los Desenlaces: Ensayo Internacional sobre la Eficacia de Zintrepid® (IMPROVE-IT), 18.144 pacientes con EC se aleatorizaron para recibir Zintrepid® 10/40 mg diarios (n=9067) o simvastatina 40 mg diarios (n=9077). Durante una mediana de seguimiento de 6,0 años, la incidencia de miopatía fue de 0,2% para Zintrepid® y 0,1% para simvastatina, donde miopatía se definió como una debilidad o dolor muscular inexplicable con una CK sérica ≥ 10 veces el ULN o dos observaciones consecutivas de CK ≥ 5 y < 10 veces el ULN. La incidencia de rabdomiólisis fue de 0,1% para Zintrepid® y 0,2% para simvastatina, donde rabdomiólisis se definió como una debilidad o dolor muscular inexplicable con una CK sérica ≥ 10 veces el ULN con evidencia de lesión renal, ≥ 5 X ULN y < 10 X ULN sobre dos ocasiones consecutivas con evidencia de daño renal o CK ≥ 10.000 U/L sin evidencia de daño renal.

En un estudio clínico de 9000 pacientes con enfermedad renal crónica, fueron elegidos al azar, para la administración de Zintrepid® 10/20 mg/día (n=4650) o placebo (n=4620) (seguimiento promedio de 4.9 años), la incidencia de miopatía/rabdomiólisis fue de 0.2% para Zintrepid® y del 0.1% para el placebo.

En un estudio clínico en el cual pacientes en alto riesgo de enfermedad cardiovascular fueron tratados con simvastatina 40 mg/día (mediana de seguimiento de 3.9 años), la incidencia de miopatía fue aproximadamente 0.05% para pacientes no Chinos (n=7367) en comparación con 0.24% para pacientes Chinos (n=5468). Dado que la única población asiática evaluada en este estudio clínico era China, se debe tener precaución cuando se prescribe Zintrepid® a pacientes asiáticos y debe emplearse la dosis necesaria más baja.

Interacciones Farmacológicas

Debido a que Zintrepid® contiene simvastatina, el riesgo de miopatía/rabdomiólisis aumenta por el uso concomitante de Zintrepid® con:

Medicamentos Contraindicados

- Inhibidores potentes de la CYP3A4: El uso concomitante con medicamentos etiquetados como que tienen un efecto inhibitorio potente en el CYP3A4 a dosis terapéuticas (p. ej., itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inhibidores de la proteasa del VIH, boceprevir, telaprevir, nefazodona, o medicamentos que contengan cobicistat) está contraindicado. Si el tratamiento a corto plazo con inhibidores potentes del CYP3A4

es inevitable, la terapia con Zintrepid® debe ser suspendida durante el curso del tratamiento. Gemfibrozilo, ciclosporina, o danazol: El uso concomitante de estos medicamentos con Zintrepid® está contraindicado.

Otros medicamentos:

- **Ácido fusídico:** Los pacientes que estén siendo tratados con ácido fusídico de forma concomitante con simvastatina pueden tener un riesgo incrementado de miopatía/rabdomiólisis; No se recomienda la administración concomitante con ácido fusídico. En pacientes en los cuales el uso de ácido fusídico sistémico se considera esencial, Zintrepid® debe discontinuarse durante todo el tratamiento con ácido fusídico. En circunstancias excepcionales, donde es necesario el uso sistémico prolongado del ácido fusídico, p.ej., para el tratamiento de infecciones graves, la necesidad de la administración concomitante de Zintrepid® y el ácido fusídico debe ser considerada solo en una base de caso por caso bajo estrecha supervisión médica
- **Amiodarona:** En un estudio clínico se reportó miopatía en 6% de los pacientes que recibieron 80 mg diarios de simvastatina y amiodarona. La dosis de Zintrepid® no debe exceder 10/20 mg al día en pacientes que estén recibiendo medicación concomitante con amiodarona.

- **Bloqueadores de los canales de calcio**

Verapamilo o Diltiazem: Los pacientes en tratamiento con Diltiazem tratados concomitantemente con simvastatina en dosis de 80 mg tienen un riesgo incrementado de miopatía. La dosis de Zintrepid® no debe exceder 10/20 mg al día en pacientes que reciben medicación concomitante con verapamilo o diltiazem.

Amlodipino: En un estudio clínico, los pacientes que están en tratamiento con amlodipino concomitantemente con simvastatina 80 mg tienen un riesgo ligeramente incrementado de miopatía. La dosis de Zintrepid® no debe exceder 10/40 mg al día en pacientes que reciben de forma concomitante medicación con amlodipino.

Lomitapide: La dosis de Zintrepid® no debe exceder 10/40 mg al día en pacientes con HoFH que reciben de forma concomitante medicamentos con Lomitapida.

- **Inhibidores moderados del CYP3A4**

Los pacientes que están tomando otros medicamentos etiquetados como que tienen un efecto inhibitorio del CYP3A4 moderado concomitantemente con Zintrepid®, particularmente las dosis más altas de Zintrepid®, pueden tener un riesgo incrementado de miopatía. Cuando se administra de forma concomitante Zintrepid®

con un inhibidor moderado del CYP3A4, puede ser necesario un ajuste de la dosis de Zintrepid®.

- **Fenofibrato:** En un estudio en el cual fue coadministrado Zintrepid® 10/20 mg al día y fenofibrato 160 mg al día en 183 pacientes por más de 12 semanas, no hubo reportes de miopatía. Las dosis por encima de 10/20 mg de Zintrepid® y fenofibrato no han sido estudiadas. Se debe tener precaución cuando se prescribe Zintrepid® y fenofibrato, ya que el fenofibrato puede ocasionar miopatía cuando se administra solo. En otro estudio de 12 semanas, en el cual 411 pacientes recibieron simvastatina 20 mg/día y fenofibrato 160 mg/día, la coadministración también fue bien tolerada. Si se sospecha colestiasis en un paciente que recibe Zintrepid® y fenofibrato, los estudios de la vesícula biliar están indicados y puede considerarse una terapia alternativa de reducción de lípidos.
- **Otros Fibratos:** La seguridad y efectividad de Zintrepid® administrado con fibratos, excepto fenofibrato no han sido estudiadas. Por tanto, el uso concomitante de Zintrepid® y fibratos, excepto fenofibrato, debería evitarse. El uso concomitante de gemfibrozilo está contraindicado.
- **Niacina ($\geq 1\text{g/día}$):** Se han observado casos de miopatía/rabdomiólisis con simvastatina coadministrada con dosis modificadoras de lípidos ($\geq 1\text{g/día}$) de niacina. En un estudio clínico (mediana de seguimiento de 3.9 años) que involucró pacientes en alto riesgo de enfermedad cardiovascular y con niveles bien controlados de LDL-C con simvastatina 40mg/día con o sin ezetimiba 10 mg, no hubo un incremento en el beneficio de los resultados cardiovasculares con la adición de dosis modificantes de lípidos ($\geq 1\text{g/día}$) de niacina. Por tanto, el beneficio del uso combinado de simvastatina con niacina debe ser cuidadosamente sopesado contra los riesgos potenciales de la combinación. En adición, en este estudio, la incidencia de miopatía fue aproximadamente 0.24% para pacientes Chinos tomando simvastatina 40 mg o ezetimiba/simvastatina 10/40 mg en comparación con 1.24% para pacientes Chinos tomando simvastatina 40 mg o ezetimiba/simvastatina 10/40 mg administrados de forma concomitante con niacina/laropiprant 2g/40 mg. Dado que la única población Asiática evaluada en este estudio fue China, y que la incidencia de miopatía es más alta en pacientes Chinos, que en pacientes no Chinos. La administración concomitante de Zintrepid® con dosis modificantes de lípidos de niacina ($\geq 1\text{g/día}$) no se recomienda en pacientes Asiáticos.
- **Anticoagulantes:** Si Zintrepid® se añade a la terapia con warfarina, otro anticoagulante cumarínico, o fluindiona, el Radio Normalizado Internacional (INR, por sus siglas en inglés) debe ser monitoreado de forma apropiada.

Enzimas hepáticas

En estudios controlados en pacientes a los que se les coadministraron ezetimiba y simvastatina se han observado aumentos sucesivos de las transaminasas (al triple o más del límite superior de sus valores normales).

En IMPROVE-IT, 18.144 pacientes con ECC se aleatorizaron para recibir Zintrepid® 10/40 mg diarios (n=9067) o simvastatina 40 mg diarios (n=9077). Durante una mediana de seguimiento de 6,0 años, la incidencia de elevaciones consecutivas de las transaminasas (≥ 3 X ULN) fue de 2,5% para Zintrepid® y 2,3% para simvastatina.

En un estudio clínico de 9000 pacientes con enfermedad renal crónica, fueron elegidos al azar, para la administración de Zintrepid® 10/20 mg/día (n=4650) o placebo (n=4620) (seguimiento promedio de 4.9 años), la incidencia de aumentos sucesivos de las transaminasas (al triple o más del límite superior de sus valores normales) fue de 0.7% para Zintrepid® y del 0.6% para el placebo.

Se recomienda hacer pruebas del funcionamiento hepático antes de iniciar el tratamiento con Zintrepid®, y después cuando esté clínicamente indicado. En los pacientes en los que se mantenga la dosificación de 10/80 mg diarios se deben realizar pruebas del funcionamiento hepático periódicamente (por ejemplo, cada seis meses) durante un año. Se debe prestar especial atención a los pacientes que presenten aumentos de las concentraciones de las transaminasas séricas; en ellos, las mediciones se deben repetir tempranamente y con mayor frecuencia. Si las concentraciones de las transaminasas siguen aumentando, particularmente si llegan al triple del límite normal superior y son persistentes, se debe suspender la administración del medicamento. Note que ALT puede ser producida por el músculo, sin embargo el aumento de ALT con CK puede indicar miopatía.

Ha habido raros reportes postmercadeo de falla hepática fatal y no fatal en pacientes que toman estatinas, incluyendo simvastatina. Si ocurre daño hepático grave con síntomas clínicos y/o hiperbilirrubinemia o ictericia durante el tratamiento con Zintrepid®, interrumpa de inmediato la terapia. Si no se encuentra una etiología alternativa no reinicie Zintrepid®.

Zintrepid® se debe usar con precaución en los pacientes que toman cantidades considerables de alcohol o que tienen antecedentes de enfermedad hepática. Las enfermedades hepáticas activas y los aumentos persistentes de las transaminasas son contraindicaciones para el uso de Zintrepid®.

Insuficiencia hepática

Debido a que se desconocen los efectos de la exposición aumentada a ezetimiba en los pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa, no se recomienda tratar con Zintrepid® a esos pacientes.

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

- **Modificación de Dosificación.**
- **Modificación de Indicaciones.**
- **Modificación de Contraindicaciones, precauciones ya advertencias.**

Las cuales en adelante figurarán:

Dosificación:

El paciente debe estar en una dieta hipolipemiante estándar antes de recibir Zintrepid® y debe continuar con esta dieta durante el tratamiento con Zintrepid®. La dosificación se debe individualizar de acuerdo con el nivel C-LDL basal, la meta recomendada de la terapia, y la respuesta del paciente. Zintrepid® se debe tomar como una monodosis diaria en la noche, con o sin alimentos.

En pacientes con hiperlipidemia primaria o hiperlipidemia mixta, el rango de dosis es de 10/10 mg/día hasta 10/80 mg/día. La dosis de inicio usual recomendada es de 10/20 mg/día. Se puede considerar el inicio de la terapia con 10/10 mg/día para pacientes que requieren reducciones del C-LDL menos agresivas. Los pacientes que requieren una mayor reducción en C-LDL (más del 55%) se pueden iniciar en 10/40 mg/día. La dosis de simvastatina 80 mg al día aplica para los pacientes que la reciben en la actualidad, están controlados y no han manifestado efectos adversos relacionados con miopatía. Después de la iniciación o titulación de Zintrepid®, los niveles lipídicos se deben analizar después de 2 semanas o más y ajustar la dosis, si es necesario. La dosis de 10/80 mg de Zintrepid® se recomienda solamente en pacientes en alto riesgo de complicaciones cardiovasculares que no han alcanzado sus metas de tratamiento en dosis más bajas y cuando se espera que los beneficios sobrepasen los riesgos potenciales.

Pacientes con enfermedad cardíaca coronaria:

En el estudio de reducción del riesgo de eventos cardiovasculares (IMPROVE-IT), la dosis de inicio fue de 10/40 mg una vez al día en la noche.

Pacientes con deterioro renal/enfermedad renal crónica:

En pacientes con insuficiencia renal leve (TFG estimada ≥ 60 mL/min/1,73 m²), no es necesario el ajuste de la dosis. En pacientes con enfermedad renal crónica y

tasa estimada de filtración glomerular $<60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, la dosis de Zintrepid® es de 10/20 mg una vez al día en la noche. En esos pacientes, el uso de dosis más altas se debe monitorear de cerca.

Coadministración con fenofibrato:

La dosis de Zintrepid® cuando utilizada concomitantemente con fenofibrato es de 10/10 mg/día o 10/20 mg/día.

Pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica:

La dosificación de Zintrepid® recomendada en los pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica es de 10/40. La dosis de simvastatina 80 mg aplica para los pacientes que la reciben en la actualidad, están controlados y no han manifestado efectos adversos relacionados con miopatía. En esos pacientes Zintrepid® se debe usar adjunto a otros tratamientos reductores de los lípidos (por ejemplo, LDL-aféresis) o si no se dispone de esos otros tratamientos.

En pacientes que toman lomitapida de forma concomitante con Zintrepid®, la dosis de Zintrepid® no debe exceder 10/40 mg/día.

Uso en Adultos Mayores:

No es necesario hacer ningún ajuste de la dosificación en los pacientes de edad avanzada.

Uso en pacientes pediátricos (de 10 a 17 años de edad):

La dosis inicial recomendada es de 10/10 mg una vez al día en la noche. El rango de dosis recomendado es de 10/10 mg/día hasta una dosis máxima de 10/40 mg/día. La dosis debe ser individualizada de acuerdo con la meta de la terapia recomendada. No se recomienda el tratamiento con Zintrepid® en niños menores de 10 años de edad.

Uso en pacientes con deterioro hepático:

No es necesario hacer ningún ajuste de la dosificación en los pacientes con insuficiencia hepática leve (puntuación de Child-Pugh de 5 ó 6). No se recomienda el tratamiento con Zintrepid® en los pacientes con insuficiencia hepática moderada (puntuación de Child-Pugh de 7 a 9) o severa (puntuación de Child-Pugh mayor de 9).

Coadministración con otros medicamentos:

Zintrepid® se debe administrar dos o más horas antes o cuatro o más horas después de administrar un secuestrante de ácidos biliares.

En los pacientes que estén tomando amiodarona, verapamilo o diltiazem, la dosificación de Zintrepid® no debe ser mayor de 10/20 mg/día.

En los pacientes que estén tomando amlodipino concomitantemente con Zintrepid®, las dosis de Zintrepid® no debe exceder 10/40 mg/día.

La seguridad y efectividad de la administración de Zintrepid® con fibratos, excepto con fenofibrato, no han sido estudiadas. Por lo tanto la combinación de Zintrepid® con fibratos, excepto por el fenofibrato, debe evitarse.

Contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de este producto.
- Enfermedad hepática activa o aumento persistente inexplicable de las transaminasas séricas.
- Embarazo y lactancia.
- Cuando se administre Zintrepid® con fenofibrato, por favor referirse a la información para prescripción de fenofibrato.
- La administración concomitante de inhibidores potentes del CYP3A4 (p.ej., itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, Inhibidores de la proteasa de HIV, boceprevir, telaprevir, eritromicina, claritromicina, telitromicina nefazodona, y medicamentos que contienen cobicistat).
- La administración concomitante de gemfibrozilo, ciclosporina, o danazol.

Advertencias y Precauciones:

Cuando se administre Zintrepid® con fenofibrato, por favor referirse a la información para prescripción de fenofibrato.

La dosis máxima de simvastatina sola o en combinación es 40 mg., en cualquier circunstancia. Sin embargo, los pacientes que estén recibiendo en la actualidad 80 mg de simvastatina pueden continuar el tratamiento siempre y cuando estén

controlados y no hayan manifestado efectos adversos relacionados con la miopatía.

Miopatía/rabdomiólisis

Simvastatina, al igual que otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, causa ocasionalmente miopatía que se manifiesta como dolor, sensibilidad o debilidad muscular con creatina cinasa (CK) por encima de 10X el límite superior normal (ULN). La miopatía algunas veces toma forma de rabdomiólisis con o sin insuficiencia renal aguda secundaria a la mioglobinuria, y han ocurrido fatalidades raras. El riesgo de miopatía se aumenta por los altos niveles de la actividad inhibitoria de la HMG-CoA reductasa en plasma. Los factores predisponentes de miopatía incluyen avanzada edad (≥ 65 años), sexo femenino, hipotiroidismo no controlado, y deterioro renal.

Al igual que con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, el riesgo de miopatía/rabdomiólisis se relaciona con la dosis de simvastatina. En la base de datos de un estudio clínico en el cual 41.413 pacientes fueron tratados con simvastatina, de los cuales 24.747 (aproximadamente el 60%) fueron vinculados en estudios con una mediana de seguimiento de al menos 4 años, la incidencia de miopatía fue aproximadamente 0,03%, 0,08% y 0,61% en 20, 40 y 80 mg/día, respectivamente. En estos estudios, los pacientes se monitorearon cuidadosamente y se excluyeron algunos productos medicinales con interacción.

En un estudio clínico en los cuales pacientes con historia de infarto de miocardio se trataron con simvastatina 80 mg/día (media del seguimiento 6,7 años), la incidencia de miopatía fue aproximadamente 1,0% en comparación con 0,02% para pacientes en 20 mg/día. Aproximadamente la mitad de estos casos de miopatía ocurrieron durante el primer año de tratamiento. La incidencia de miopatía durante cada año de tratamiento subsecuente fue aproximadamente 0,1%.

El riesgo de miopatía es mayor en pacientes tratados con 80 mg de simvastatina si se compara con otras terapias basadas en estatinas con similar eficacia en la reducción del LDL-C. Por lo tanto, la dosis de simvastatina 80 mg al día aplica para los pacientes que la reciben en la actualidad, están controlados y no han manifestado efectos adversos relacionados con miopatía. En pacientes que toman una dosis de Zintrepid® de 10/80 mg para quienes es necesario un agente de interacción, debe utilizarse una dosis más baja de ezetimiba/simvastatina o un régimen alternativo de estatina/ezetimiba con menor potencial de interacciones fármaco-fármaco.

Todos los pacientes que inician tratamiento con simvastatina, o aquellos cuya dosis de Zintrepid® está siendo aumentada, deben ser advertidos del riesgo de

miopatía e informados de que deben reportar inmediatamente cualquier dolor, sensibilidad o debilidad muscular inexplicable. El tratamiento con Zintrepid® debe suspenderse inmediatamente si la miopatía es diagnosticada o sospechada. La presencia de estos síntomas, y un nivel de CK > 10 veces el límite superior normal indican miopatía. En la mayoría de los casos, cuando el tratamiento fue suspendido oportunamente, los síntomas musculares y los aumentos de CK se resolvieron. Evaluaciones de CK periódicas pueden considerarse en pacientes que inician tratamiento con Zintrepid® o en aquellos cuya dosis está siendo aumentada. Evaluaciones periódicas de CK se recomiendan para pacientes que están titulados en la dosis de 10/ 80 mg. No hay garantía de que ese monitoreo evitará la miopatía.

Muchos de los pacientes que han desarrollado rhabdomiólisis durante el tratamiento con simvastatina habían tenido historias médicas complicadas, incluyendo insuficiencia renal por lo general como consecuencia de diabetes mellitus de larga data. Estos pacientes merecen una vigilancia más estricta. El tratamiento con simvastatina debe interrumpirse temporalmente unos cuantos días antes a una cirugía mayor programada y cuando se produce alguna condición médica o quirúrgica importante.

En el estudio Reducción Mejorada de los Desenlaces: Ensayo Internacional sobre la Eficacia de Zintrepid® (IMPROVE-IT), 18.144 pacientes con EC se aleatorizaron para recibir Zintrepid® 10/40 mg diarios (n=9067) o simvastatina 40 mg diarios (n=9077). Durante una mediana de seguimiento de 6,0 años, la incidencia de miopatía fue de 0,2% para Zintrepid® y 0,1% para simvastatina, donde miopatía se definió como una debilidad o dolor muscular inexplicable con una CK sérica ≥ 10 veces el ULN o dos observaciones consecutivas de CK ≥ 5 y < 10 veces el ULN. La incidencia de rhabdomiólisis fue de 0,1% para Zintrepid® y 0,2% para simvastatina, donde rhabdomiólisis se definió como una debilidad o dolor muscular inexplicable con una CK sérica ≥ 10 veces el ULN con evidencia de lesión renal, $\geq 5 \times$ ULN y $< 10 \times$ ULN sobre dos ocasiones consecutivas con evidencia de daño renal o CK ≥ 10.000 U/L sin evidencia de daño renal.

En un estudio clínico de 9000 pacientes con enfermedad renal crónica, fueron elegidos al azar, para la administración de Zintrepid® 10/20 mg/día (n=4650) o placebo (n=4620) (seguimiento promedio de 4.9 años), la incidencia de miopatía/rhabdomiólisis fue de 0.2% para Zintrepid® y del 0.1% para el placebo.

En un estudio clínico en el cual pacientes en alto riesgo de enfermedad cardiovascular fueron tratados con simvastatina 40 mg/día (mediana de seguimiento de 3.9 años), la incidencia de miopatía fue aproximadamente 0.05% para pacientes no Chinos (n=7367) en comparación con 0.24% para pacientes Chinos (n=5468). Dado que la única población asiática evaluada en este estudio clínico era China, se debe tener precaución cuando se prescribe Zintrepid® a

pacientes asiáticos y debe emplearse la dosis necesaria más baja.

Interacciones Farmacológicas:

Debido a que Zintrepid® contiene simvastatina, el riesgo de miopatía/rabdomiolisis aumenta por el uso concomitante de Zintrepid® con:

Medicamentos Contraindicados:

- **Inhibidores potentes de la CYP3A4:** El uso concomitante con medicamentos etiquetados como que tienen un efecto inhibitorio potente en el CYP3A4 a dosis terapéuticas (p. ej., itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inhibidores de la proteasa del VIH, boceprevir, telaprevir, nefazodona, o medicamentos que contengan cobicistat) está contraindicado. Si el tratamiento a corto plazo con inhibidores potentes del CYP3A4 es inevitable, la terapia con Zintrepid® debe ser suspendida durante el curso del tratamiento.
- **Gemfibrozilo, ciclosporina, o danazol:** El uso concomitante de estos medicamentos con Zintrepid® está contraindicado.

Otros medicamentos:

- **Ácido fusídico:** Los pacientes que estén siendo tratados con ácido fusídico de forma concomitante con simvastatina pueden tener un riesgo incrementado de miopatía/rabdomiólisis; No se recomienda la administración concomitante con ácido fusídico. En pacientes en los cuales el uso de ácido fusídico sistémico se considera esencial, Zintrepid® debe descontinuarse durante todo el tratamiento con ácido fusídico. En circunstancias excepcionales, donde es necesario el uso sistémico prolongado del ácido fusídico, p.ej., para el tratamiento de infecciones graves, la necesidad de la administración concomitante de Zintrepid® y el ácido fusídico debe ser considerada solo en una base de caso por caso bajo estrecha supervisión médica
- **Amiodarona:** En un estudio clínico se reportó miopatía en 6% de los pacientes que recibieron 80 mg diarios de simvastatina y amiodarona. La dosis de Zintrepid® no debe exceder 10/20 mg al día en pacientes que estén recibiendo medicación concomitante con amiodarona.
- **Bloqueadores de los canales de calcio:**

Verapamilo o Diltiazem: Los pacientes en tratamiento con Diltiazem tratados concomitantemente con simvastatina en dosis de 80 mg tienen un riesgo incrementado de miopatía. La dosis de Zintrepid® no debe exceder 10/20 mg al día en pacientes que reciben medicación concomitante con verapamilo o diltiazem.

Amlodipino: En un estudio clínico, los pacientes que están en tratamiento con amlodipino concomitantemente con simvastatina 80 mg tienen un riesgo ligeramente incrementado de miopatía. La dosis de Zintrepid® no debe exceder 10/40 mg al día en pacientes que reciben de forma concomitante medicación con amlodipino.

Lomitapide: La dosis de Zintrepid® no debe exceder 10/40 mg al día en pacientes con HoFH que reciben de forma concomitante medicamentos con Lomitapida.

- **Inhibidores moderados del CYP3A4:**

Los pacientes que están tomando otros medicamentos etiquetados como que tienen un efecto inhibitorio del CYP3A4 moderado concomitantemente con Zintrepid®, particularmente las dosis más altas de Zintrepid®, pueden tener un riesgo incrementado de miopatía. Cuando se administra de forma concomitante Zintrepid® con un inhibidor moderado del CYP3A4, puede ser necesario un ajuste de la dosis de Zintrepid®.

- **Fenofibrato:** En un estudio en el cual fue coadministrado Zintrepid® 10/20 mg al día y fenofibrato 160 mg al día en 183 pacientes por más de 12 semanas, no hubo reportes de miopatía. Las dosis por encima de 10/20 mg de Zintrepid® y fenofibrato no han sido estudiadas. Se debe tener precaución cuando se prescribe Zintrepid® y fenofibrato, ya que el fenofibrato puede ocasionar miopatía cuando se administra solo. En otro estudio de 12 semanas, en el cual 411 pacientes recibieron simvastatina 20 mg/día y fenofibrato 160 mg/día, la coadministración también fue bien tolerada. Si se sospecha coleditiasis en un paciente que recibe Zintrepid® y fenofibrato, los estudios de la vesícula biliar están indicados y puede considerarse una terapia alternativa de reducción de lípidos.
- **Otros Fibratos:** La seguridad y efectividad de Zintrepid® administrado con fibratos, excepto fenofibrato no han sido estudiadas. Por tanto, el uso concomitante de Zintrepid® y fibratos, excepto fenofibrato, debería evitarse. El uso concomitante de gemfibrozilo está contraindicado.

- **Niacina ($\geq 1\text{g/día}$):** Se han observado casos de miopatía/rabdomiólisis con simvastatina coadministrada con dosis modificadoras de lípidos ($\geq 1\text{g/día}$) de niacina. En un estudio clínico (mediana de seguimiento de 3.9 años) que involucró pacientes en alto riesgo de enfermedad cardiovascular y con niveles bien controlados de LDL-C con simvastatina 40mg/día con o sin ezetimiba 10 mg, no hubo un incremento en el beneficio de los resultados cardiovasculares con la adición de dosis modificantes de lípidos ($\geq 1\text{g/día}$) de niacina. Por tanto, el beneficio del uso combinado de simvastatina con niacina debe ser cuidadosamente sopesado contra los riesgos potenciales de la combinación. En adición, en este estudio, la incidencia de miopatía fue aproximadamente 0.24% para pacientes Chinos tomando simvastatina 40 mg o ezetimiba/simvastatina 10/40 mg en comparación con 1.24% para pacientes Chinos tomando simvastatina 40 mg o ezetimiba/simvastatina 10/40 mg administrados de forma concomitante con niacina/Iaropiprant 2g/40 mg. Dado que la única población Asiática evaluada en este estudio fue China, y que la incidencia de miopatía es más alta en pacientes Chinos, que en pacientes no Chinos. La administración concomitante de Zintrepid® con dosis modificantes de lípidos de niacina ($\geq 1\text{g/día}$) no se recomienda en pacientes Asiáticos.
- **Anticoagulantes:** Si Zintrepid® se añade a la terapia con warfarina, otro anticoagulante cumarínico, o fluindiona, el Radio Normalizado Internacional (INR, por sus siglas en inglés) debe ser monitoreado de forma apropiada.

Enzimas hepáticas

En estudios controlados en pacientes a los que se les coadministraron ezetimiba y simvastatina se han observado aumentos sucesivos de las transaminasas (al triple o más del límite superior de sus valores normales).

En IMPROVE-IT, 18.144 pacientes con ECC se aleatorizaron para recibir Zintrepid® 10/40 mg diarios (n=9067) o simvastatina 40 mg diarios (n=9077). Durante una mediana de seguimiento de 6,0 años, la incidencia de elevaciones consecutivas de las transaminasas ($\geq 3 \times \text{ULN}$) fue de 2,5% para Zintrepid® y 2,3% para simvastatina.

En un estudio clínico de 9000 pacientes con enfermedad renal crónica, fueron elegidos al azar, para la administración de Zintrepid® 10/20 mg/día (n=4650) o placebo (n=4620) (seguimiento promedio de 4.9 años), la incidencia de aumentos sucesivos de las transaminasas (al triple o más del límite superior de sus valores normales) fue de 0.7% para Zintrepid® y del 0.6% para el placebo.

Se recomienda hacer pruebas del funcionamiento hepático antes de iniciar el tratamiento con Zintrepid®, y después cuando esté clínicamente indicado. En los

pacientes en los que se mantenga la dosificación de 10/80 mg diarios se deben realizar pruebas del funcionamiento hepático periódicamente (por ejemplo, cada seis meses) durante un año. Se debe prestar especial atención a los pacientes que presenten aumentos de las concentraciones de las transaminasas séricas; en ellos, las mediciones se deben repetir tempranamente y con mayor frecuencia. Si las concentraciones de las transaminasas siguen aumentando, particularmente si llegan al triple del límite normal superior y son persistentes, se debe suspender la administración del medicamento. Note que ALT puede ser producida por el músculo, sin embargo el aumento de ALT con CK puede indicar miopatía.

Ha habido raros reportes postmercado de falla hepática fatal y no fatal en pacientes que toman estatinas, incluyendo simvastatina. Si ocurre daño hepático grave con síntomas clínicos y/o hiperbilirrubinemia o ictericia durante el tratamiento con Zintrepid[®], interrumpa de inmediato la terapia. Si no se encuentra una etiología alternativa no reinicie Zintrepid[®].

Zintrepid[®] se debe usar con precaución en los pacientes que toman cantidades considerables de alcohol o que tienen antecedentes de enfermedad hepática. Las enfermedades hepáticas activas y los aumentos persistentes de las transaminasas son contraindicaciones para el uso de Zintrepid[®].

Insuficiencia hepática:

Debido a que se desconocen los efectos de la exposición aumentada a ezetimiba en los pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa, no se recomienda tratar con Zintrepid[®] a esos pacientes.

Indicaciones:

Hipercolesterolemia primaria

Terapia adyuvante a la dieta para la reducción del colesterol total elevado (C total), colesterol de lipoproteína de baja densidad (C-LDL), apolipoproteína B (Apo B), triglicéridos (TG), y colesterol de lipoproteína no de alta densidad (C-no HDL), y aumento del colesterol de lipoproteína de alta densidad (C-HDL) en adultos y adolescentes (10 a 17 años de edad) con hipercolesterolemia primaria (familiar heterocigótica y no familiar) o hiperlipidemia mixta.

Se puede agregar Fenofibrato a Zintrepid[®] en pacientes adultos con hiperlipidemia mixta que requieren reducción adicional en TG y C-no HDL y aumento en el C-HDL.

Hipercolesterolemia familiar homocigótica (HoFH):

Reducción de los niveles de colesterol total y C-LDL en adultos y adolescentes (10 a 17 años de edad) con HoFH. Los pacientes también pueden recibir tratamientos adyuvantes (por ejemplo, aféresis del LDL).

Prevención secundaria de enfermedad cardiovascular en pacientes con enfermedad coronaria: Reducción del riesgo de eventos cardiovasculares (muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal, accidente cerebrovascular no fatal, hospitalización por angina inestable, o la necesidad de revascularización), en pacientes con enfermedad coronaria (EC).

En cuanto a la indicación “Prevención de eventos cardiovasculares mayores en enfermedad renal crónica” la Sala considera que la evidencia allegada no es suficiente para determinar la verdadera utilidad y la relación riesgo/beneficio del producto de la referencia en esta indicación, teniendo en cuenta los resultados obtenidos en los estudios presentados y los criterios de inclusión de los pacientes en el estudio.

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

3.1.9.8. ZETIA®

Expediente : 19936459
 Radicado : 2015148343
 Fecha : 09/11/2015
 Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S. (MSD Colombia S.A.S.)

Composición: Cada tableta contiene 10mg de Ezetimiba.

Forma farmacéutica: Tabletas

Indicaciones: Hipercolesterolemia primaria, hipercolesterolemia familiar homocigota y citosterolemia, en combinación con fenofibrato está indicada como terapia adyuvante a la dieta para la reducción de los niveles elevados de colesterol total (c-total), el colesterol LDL (c-LDL), la apolipoproteína B (apo B) y el colesterol no-HDL (no-c-HDL) en pacientes con hiperlipidemia mixta

Contraindicaciones: Embarazo y lactancia, niños menores de 10 años, insuficiencia hepática moderada a severa. Su uso concomitante con estatinas requiere evaluación hepática. No se recomienda su uso concomitantemente con fibratos (distintos al fenofibrato) ni con otros secuestrantes como la colestiramina o colestipol, por cuanto

puede disminuir su eficacia. Cuando se administre ezetimiba con una estatina o con fenofibrato, por favor remítase al prospecto de ese medicamento en particular.

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

- Modificación de dosificación.
- Modificación de indicaciones.
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Inserto versión 102015
- Información Para Prescribir versión 102015

Nueva dosificación:

El paciente debe estar en una dieta hipolipemiante apropiada y debe continuar con esta dieta durante el tratamiento con Zetia® tabletas 10 mg.

Uso en pacientes con hipercolesterolemia primaria

La dosis recomendada de Zetia® tabletas 10 mg es de 10 mg una vez al día, utilizado sola, con una estatina, o con fenofibrato. Zetia® tabletas 10 mg se puede administrar en cualquier momento del día, con o sin alimentos.

Uso en pacientes con enfermedad coronaria

Terapia de combinación con una estatina

Para la reducción incremental de evento cardiovascular en pacientes con enfermedad cardíaca coronaria, se pueden administrar 10 mg de Zetia® tabletas 10 mg con una estatina con beneficio cardiovascular comprobado.

Uso en pacientes con deterioro renal/enfermedad renal crónica.

Monoterapia

En pacientes con deterioro renal, no es necesario el ajuste de la dosis de Zetia® tabletas 10mg.

Terapia de combinación con simvastatina

En pacientes con deterioro renal leve (TFG estimada ≥ 60 mL/min/1,73 m²), no es necesario el ajuste de la dosis de Zetia® tabletas 10 mg o simvastatina. En pacientes con enfermedad renal crónica y tasa estimada de filtración glomerular < 60 mL/min/1,73 m², la dosis de Zetia® Tablet 10 mg es de 10 mg y la dosis de simvastatina es de 20 mg una vez al día en la noche. En esos pacientes, el uso de dosis más altas de simvastatina

se debe monitorear de cerca.

Uso en adultos mayores

No se requiere ajuste de la dosis para pacientes adultos mayores.

Uso en pacientes pediátricos

Niños y adolescentes ≥ 10 años: No se requiere ajuste de la dosis.

Niños < 10 años: No se recomienda el tratamiento con Zetia[®] tabletas 10 mg.

Uso en deterioro hepático

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con deterioro hepático leve (puntuación Child Pugh 5 a 6). No se recomienda el tratamiento con ezetimiba en pacientes con disfunción hepática moderada (puntuación Child Pugh 7 a 9) o severa (puntuación Child Pugh >9).

Coadministración con secuestrantes de ácidos biliares

La dosis del Zetia[®] tabletas 10 mg debe ocurrir ya sea ≥ 2 horas antes o ≥ 4 horas después de la administración de un secuestrante de ácidos biliares.

Nuevas indicaciones:

Hipercolesterolemia primaria. En combinación con fenofibrato, como terapia adyudante a la dieta para la reducción de los niveles elevados de colesterol total (C-Total), el colesterol LDL (C-LDL), la apolipoproteína B (Apo B) y el colesterol no HDL (No C-HDL) en pacientes con hiperlipidemia mixta.

Hipercolesterolemia familiar homocigótica (HoFH).

Sitosterolemia homocigótica (fitosterolemia).

Prevención de enfermedad cardiovascular en pacientes con enfermedad coronaria

Prevención de eventos cardiovasculares mayores en enfermedad renal crónica.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a cualquier componente del medicamento. Embarazo y Lactancia.

Insuficiencia hepática moderada o severa. Niños menores de 10 años.

Advertencias y precauciones:

Si se administra con una estatina o un fenofibrato, por favor referirse al inserto de ese medicamento en particular. Su uso concomitante con estatinas requiere evaluación hepática. Reportar al médico cualquier dolor, sensibilidad o debilidad muscular inexplicable. No se recomienda su coadministración con fibratos diferentes al fenofibrato

ni con otros secuestrantes como la colestiramina o colestipol. Se deben realizar monitoreos cuando se administra en pacientes que reciben ciclosporina o anticoagulantes.

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

- **Modificación de Dosificación.**
- **Modificación de Indicaciones.**
- **Modificación de Contraindicaciones, precauciones y advertencias.**

Las cuales en adelante figurarán:

Dosificación:

El paciente debe estar en una dieta hipolipemiante apropiada y debe continuar con esta dieta durante el tratamiento con Zetia® tabletas 10 mg.

Uso en pacientes con hipercolesterolemia primaria:

La dosis recomendada de Zetia® tabletas 10 mg es de 10 mg una vez al día, utilizado sola, con una estatina, o con fenofibrato. Zetia® tabletas 10 mg se puede administrar en cualquier momento del día, con o sin alimentos.

Uso en pacientes con enfermedad coronaria:

Terapia de combinación con una estatina

Para la reducción incremental de evento cardiovascular en pacientes con enfermedad cardíaca coronaria, se pueden administrar 10 mg de Zetia® tabletas 10 mg con una estatina con beneficio cardiovascular comprobado.

Uso en pacientes con deterioro renal/enfermedad renal crónica:

Monoterapia

En pacientes con deterioro renal, no es necesario el ajuste de la dosis de Zetia® tabletas 10mg.

Terapia de combinación con simvastatina.

En pacientes con deterioro renal leve (TFG estimada ≥ 60 mL/min/1,73 m²), no es

necesario el ajuste de la dosis de Zetia® tabletas 10 mg o simvastatina. En pacientes con enfermedad renal crónica y tasa estimada de filtración glomerular <60 mL/min/1,73 m², la dosis de Zetia® Tablet 10 mg es de 10 mg y la dosis de simvastatina es de 20 mg una vez al día en la noche. En esos pacientes, el uso de dosis más altas de simvastatina se debe monitorear de cerca.

Uso en adultos mayores:

No se requiere ajuste de la dosis para pacientes adultos mayores.

Uso en pacientes pediátricos:

Niños y adolescentes ≥ 10 años: No se requiere ajuste de la dosis.

Niños < 10 años: No se recomienda el tratamiento con Zetia® tabletas 10 mg.

Uso en deterioro hepático

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con deterioro hepático leve (puntuación Child Pugh 5 a 6). No se recomienda el tratamiento con ezetimiba en pacientes con disfunción hepática moderada (puntuación Child Pugh 7 a 9) o severa (puntuación Child Pugh >9).

Coadministración con secuestrantes de ácidos biliares

La dosis del Zetia® tabletas 10 mg debe ocurrir ya sea ≥ 2 horas antes o ≥ 4 horas después de la administración de un secuestrante de ácidos biliares.

Contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a cualquier componente del medicamento. Embarazo y Lactancia. Insuficiencia hepática moderada o severa. Niños menores de 10 años.

Advertencias y precauciones:

Si se administra con una estatina o un fenofibrato, por favor referirse al inserto de ese medicamento en particular. Su uso concomitante con estatinas requiere evaluación hepática. Reportar al médico cualquier dolor, sensibilidad o debilidad muscular inexplicable. No se recomienda su coadministración con fibratos diferentes al fenofibrato ni con otros secuestrantes como la colestiramina o

colestipol. Se deben realizar monitoreos cuando se administra en pacientes que reciben ciclosporina o anticoagulantes.

Indicaciones:

Hipercolesterolemia primaria.

En combinación con fenofibrato, como terapia adyudante a la dieta para la reducción de los niveles elevados del colesterol total (C-Total), el colesterol LDL (C-LDL), la apolipoproteína B (Apo B) y el colesterol no HDL (No C-HDL) en pacientes con hiperlipidemia mixta.

Hipercolesterolemia familiar homocigótica (HoFH).

Sitosterolemia homocigótica (fitosterolemia).

Asociado a estatinas prevención secundaria de enfermedad cardiovascular en pacientes con enfermedad coronaria.

En cuanto a la indicación “Prevención de eventos cardiovasculares mayores en enfermedad renal crónica” la Sala considera que la evidencia allegada no es suficiente para determinar la verdadera utilidad y la relación riesgo/beneficio del producto de la referencia en esta indicación, teniendo en cuenta los resultados obtenidos en los estudios presentados y los criterios de inclusión de los pacientes en el estudio.

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

3.1.9.9. VYTORIN® 10/10mg VYTORIN® 10/20 mg VYTORIN® 10/40 mg VYTORIN® 10/80 mg

Expediente : 19951296, 19951298, 19951299, 19951301
Radicado : 2015148385, 2015148384, 2015148388, 2015148389
Fecha : 09/11/2015
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S.

Composición:

Cada tableta contiene 10mg de Ezetimiba + 10mg de Simvastatina.
Cada tableta contiene 10mg de Ezetimiba + 20mg de Simvastatina.
Cada tableta contiene 10mg de Ezetimiba + 40mg de Simvastatina.

Cada tableta contiene 10mg de Ezetimiba + 80mg de Simvastatina.

Forma farmacéutica: Tabletas

Indicaciones: Alternativo en aquellos casos de pacientes no controlados apropiadamente con una estatina o ezetimiba administradas solas. Pacientes controlados con simvastatina y ezetimiba a la concentración disponibles en vytorin.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de este producto. Enfermedad hepática activa o aumento persistente inexplicable de las transaminasas séricas. Embarazo y lactancia. Cuando se administre vytorin con fenofibrato, por favor referirse a la información para prescripción del fenofibrato. La administración concomitante de inhibidores potentes del cyp3a4 (p.ej., itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, inhibidores de la proteasa de hiv, boceprevir, telaprevir, eritromicina, claritromicina, telitromicina y nefazodona). La administración concomitante de gemfibrozilo, ciclosporina, o danazol. Niños menores de 10 años de edad.

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

- Modificación de dosificación.
- Modificación de indicaciones.
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Inserto verisión 102015.
- Información para prescribir versión 102015.

Nueva dosificación: El paciente debe estar en una dieta hipolipemiente estándar antes de recibir Vytorin® y debe continuar con esta dieta Durante el tratamiento con Vytorin®. La dosificación se debe individualizar de acuerdo con el nivel C-LDL basal, la meta recomendada de la terapia, y la respuesta del paciente. Vytorin® se debe tomar como una monodosis diaria en la noche, con o sin alimentos.

En pacientes con hiperlipidemia primaria o hiperlipidemia mixta, el rango de dosis es de 10/10 mg/día hasta 10/80 mg/día. La dosis de inicio usual recomendada es de 10/20 mg/día. Se puede considerar el inicio de la terapia con 10/10 mg/día para pacientes que requieren reducciones del C-LDL menos agresivas. Los pacientes que requieren una mayor reducción en C-LDL (más del 55%) se pueden iniciar en 10/40 mg/día. La dosis de simvastatina 80 mg al día aplica para los pacientes que la reciben en la actualidad,

están controlados y no han manifestado efectos adversos relacionados con miopatía. Después de la iniciación o titulación de Vytorin[®], los niveles lipídicos se deben analizar después de 2 semanas o más y ajustar la dosis, si es necesario. La dosis de 10/80 mg de Vytorin[®] se recomienda solamente en pacientes en alto riesgo de complicaciones cardiovasculares que no han alcanzado sus metas de tratamiento en dosis más bajas y cuando se espera que los beneficios sobrepasen los riesgos potenciales.

Pacientes con enfermedad cardíaca coronaria

En el estudio de reducción del riesgo de eventos cardiovasculares (IMPROVE-IT), la dosis de inicio fue de 10/40 mg una vez al día en la noche.

Pacientes con deterioro renal/enfermedad renal crónica

En pacientes con insuficiencia renal leve (TFG estimada ≥ 60 mL/min/1,73 m²), no es necesario el ajuste de la dosis. En pacientes con enfermedad renal crónica y tasa estimada de filtración glomerular < 60 mL/min/1,73 m², la dosis de Vytorin[®] es de 10/20 mg una vez al día en la noche. En esos pacientes, el uso de dosis más altas se debe monitorear de cerca.

Coadministración con fenofibrato

La dosis de Vytorin[®] cuando utilizada concomitantemente con fenofibrato es de 10/10 mg/día o 10/20 mg/día

Pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica

La dosificación de Vytorin[®] recomendada en los pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica es de 10/40. La dosis de simvastatina 80 mg aplica para los pacientes que la reciben en la actualidad, están controlados y no han manifestado efectos adversos relacionados con miopatía. En esos pacientes Vytorin[®] se debe usar adjunto a otros tratamientos reductores de los lípidos (por ejemplo, LDL-aféresis) o si no se dispone de esos otros tratamientos.

En pacientes que toman lomitapida de forma concomitante con Vytorin[®], la dosis de Vytorin[®] no debe exceder 10/40 mg/día.

Uso en Adultos Mayores

No es necesario hacer ningún ajuste de la dosificación en los pacientes de edad avanzada.

Uso en pacientes pediátricos (de 10 a 17 años de edad)

La dosis inicial recomendada es de 10/10 mg una vez al día en la noche. El rango de dosis recomendado es de 10/10 mg/día hasta una dosis máxima de 10/40 mg/día. La dosis debe ser individualizada de acuerdo con la meta de la terapia recomendada. No se recomienda el tratamiento con Vytorin[®] en niños menores de 10 años de edad.

Uso en pacientes con deterioro hepático

No es necesario hacer ningún ajuste de la dosificación en los pacientes con insuficiencia hepática leve (puntuación de Child-Pugh de 5 ó 6). No se recomienda el tratamiento con Vytorin® en los pacientes con insuficiencia hepática moderada (puntuación de Child-Pugh de 7 a 9) o severa (puntuación de Child-Pugh mayor de 9).

Coadministración con otros medicamentos

Vytorin® se debe administrar dos o más horas antes o cuatro o más horas después de administrar un secuestrante de ácidos biliares.

En los pacientes que estén tomando amiodarona, verapamilo o diltiazem, la dosificación de Vytorin® no debe ser mayor de 10/20 mg/día.

En los pacientes que estén tomando amlodipino concomitantemente con Vytorin®, las dosis de Vytorin® no debe exceder 10/40 mg/día.

La seguridad y efectividad de la administración de Vytorin® con fibratos, excepto con fenofibrato, no han sido estudiadas. Por lo tanto la combinación de VYTORIN® con fibratos, excepto por el fenofibrato, debe evitarse.

Nuevas indicaciones: Hipercolesterolemia primaria

Terapia adyuvante a la dieta para la reducción del colesterol total elevado (C total), colesterol de lipoproteína de baja densidad (C-LDL), apolipoproteína B (Apo B), triglicéridos (TG), y colesterol de lipoproteína no de alta densidad (C-no HDL), y aumento del colesterol de lipoproteína de alta densidad (C-HDL) en adultos y adolescentes (10 a 17 años de edad) con hipercolesterolemia primaria (familiar heterocigótica y no familiar) o hiperlipidemia mixta.

Se puede agregar Fenofibrato a Vytorin® en pacientes adultos con hiperlipidemia mixta que requieren reducción adicional en TG y C-no HDL y aumento en el C-HDL.

Hipercolesterolemia familiar homocigótica (HoFH)

Reducción de los niveles de colesterol total y C-LDL en adultos y adolescentes (10 a 17 años de edad) con HoFH. Los pacientes también pueden recibir tratamientos adyuvantes (por ejemplo, aféresis del LDL).

Prevención de enfermedad cardiovascular en pacientes con enfermedad coronaria

Reducción del riesgo de eventos cardiovasculares (muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal, accidente cerebrovascular no fatal, hospitalización por angina inestable, o la necesidad de revascularización), en pacientes con enfermedad coronaria (EC).

Prevención de eventos cardiovasculares mayores en enfermedad renal crónica

Reducción del riesgo de eventos cardiovasculares mayores (infarto de miocardio no fatal o muerte cardiaca, accidente cerebrovascular o cualquier procedimiento de revascularización) en pacientes con enfermedad renal crónica.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias: Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de este producto.
- Enfermedad hepática activa o aumento persistente inexplicable de las transaminasas séricas.
- Embarazo y lactancia.
- Cuando se administre Vytorin® con fenofibrato, por favor referirse a la información para prescripción de fenofibrato.
- La administración concomitante de inhibidores potentes del CYP3A4 (p.ej., itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, Inhibidores de la proteasa de HIV, boceprevir, telaprevir, eritromicina, claritromicina, telitromicina nefazodona, y medicamentos que contienen cobicistat).
- La administración concomitante de gemfibrozilo, ciclosporina, o danazol.

Advertencias y Precauciones

Cuando se administre Vytorin® con fenofibrato, por favor referirse a la información para prescripción de fenofibrato.

La dosis máxima de simvastatina sola o en combinación es 40 mg., en cualquier circunstancia. Sin embargo, los pacientes que estén recibiendo en la actualidad 80 mg de simvastatina pueden continuar el tratamiento siempre y cuando estén controlados y no hayan manifestado efectos adversos relacionados con la miopatía.

Miopatía/rabdomiólisis

Simvastatina, al igual que otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, causa ocasionalmente miopatía que se manifiesta como dolor, sensibilidad o debilidad muscular con creatina cinasa (CK) por encima de 10X el límite superior normal (ULN). La miopatía algunas veces toma forma de rabdomiólisis con o sin insuficiencia renal aguda secundaria a la mioglobinuria, y han ocurrido fatalidades raras. El riesgo de miopatía se aumenta por los altos niveles de la actividad inhibitoria de la HMG-CoA reductasa en plasma. Los factores predisponentes de miopatía incluyen avanzada edad (≥ 65 años), sexo femenino, hipotiroidismo no controlado, y deterioro renal.

Al igual que con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, el riesgo de miopatía/rabdomiólisis se relaciona con la dosis de simvastatina. En la base de datos de un estudio clínico en el cual 41.413 pacientes fueron tratados con simvastatina, de los

cuales 24.747 (aproximadamente el 60%) fueron vinculados en estudios con una mediana de seguimiento de al menos 4 años, la incidencia de miopatía fue aproximadamente 0,03%, 0,08% y 0,61% en 20, 40 y 80 mg/día, respectivamente. En estos estudios, los pacientes se monitorearon cuidadosamente y se excluyeron algunos productos medicinales con interacción.

En un estudio clínico en los cuales pacientes con historia de infarto de miocardio se trataron con simvastatina 80 mg/día (media del seguimiento 6,7 años), la incidencia de miopatía fue aproximadamente 1,0% en comparación con 0,02% para pacientes en 20 mg/día. Aproximadamente la mitad de estos casos de miopatía ocurrieron durante el primer año de tratamiento. La incidencia de miopatía durante cada año de tratamiento subsecuente fue aproximadamente 0,1%.

El riesgo de miopatía es mayor en pacientes tratados con 80 mg de simvastatina si se compara con otras terapias basadas en estatinas con similar eficacia en la reducción del LDL-C. Por lo tanto, la dosis de simvastatina 80 mg al día aplica para los pacientes que la reciben en la actualidad, están controlados y no han manifestado efectos adversos relacionados con miopatía. En pacientes que toman una dosis de Vytorin® de 10/80 mg para quienes es necesario un agente de interacción, debe utilizarse una dosis más baja de ezetimiba/simvastatina o un régimen alternativo de estatina/ezetimiba con menor potencial de interacciones fármaco-fármaco.

Todos los pacientes que inician tratamiento con simvastatina, o aquellos cuya dosis de Vytorin® está siendo aumentada, deben ser advertidos del riesgo de miopatía e informados de que deben reportar inmediatamente cualquier dolor, sensibilidad o debilidad muscular inexplicable. El tratamiento con Vytorin® debe suspenderse inmediatamente si la miopatía es diagnosticada o sospechada. La presencia de estos síntomas, y un nivel de CK > 10 veces el límite superior normal indican miopatía. En la mayoría de los casos, cuando el tratamiento fue suspendido oportunamente, los síntomas musculares y los aumentos de CK se resolvieron. Evaluaciones de CK periódicas pueden considerarse en pacientes que inician tratamiento con Vytorin® o en aquellos cuya dosis está siendo aumentada. Evaluaciones periódicas de CK se recomiendan para pacientes que están titulados en la dosis de 10/ 80 mg. No hay garantía de que ese monitoreo evitará la miopatía.

Muchos de los pacientes que han desarrollado rabiomiolisis durante el tratamiento con simvastatina habían tenido historias médicas complicadas, incluyendo insuficiencia renal por lo general como consecuencia de diabetes mellitus de larga data. Estos pacientes merecen una vigilancia más estricta. El tratamiento con simvastatina debe interrumpirse temporalmente unos cuantos días antes a una cirugía mayor programada y cuando se produce alguna condición médica o quirúrgica importante.

En el estudio Reducción Mejorada de los Desenlaces: Ensayo Internacional sobre la Eficacia de Vytorin® (IMPROVE-IT), 18.144 pacientes con EC se aleatorizaron para recibir Vytorin® 10/40 mg diarios (n=9067) o simvastatina 40 mg diarios (n=9077). Durante

una mediana de seguimiento de 6,0 años, la incidencia de miopatía fue de 0,2% para Vytorin® y 0,1% para simvastatina, donde miopatía se definió como una debilidad o dolor muscular inexplicable con una CK sérica ≥ 10 veces el ULN o dos observaciones consecutivas de CK ≥ 5 y < 10 veces el ULN. La incidencia de rabdomiólisis fue de 0,1% para Vytorin® y 0,2% para simvastatina, donde rabdomiólisis se definió como una debilidad o dolor muscular inexplicable con una CK sérica ≥ 10 veces el ULN con evidencia de lesión renal, ≥ 5 X ULN y < 10 X ULN sobre dos ocasiones consecutivas con evidencia de daño renal o CK ≥ 10.000 U/L sin evidencia de daño renal.

En un estudio clínico de 9000 pacientes con enfermedad renal crónica, fueron elegidos al azar, para la administración de Vytorin® 10/20 mg/día (n=4650) o placebo (n=4620) (seguimiento promedio de 4.9 años), la incidencia de miopatía/rabdomiólisis fue de 0.2% para Vytorin® y del 0.1% para el placebo.

En un estudio clínico en el cual pacientes en alto riesgo de enfermedad cardiovascular fueron tratados con simvastatina 40 mg/día (mediana de seguimiento de 3.9 años), la incidencia de miopatía fue aproximadamente 0.05% para pacientes no Chinos (n=7367) en comparación con 0.24% para pacientes Chinos (n=5468). Dado que la única población asiática evaluada en este estudio clínico era China, se debe tener precaución cuando se prescribe Vytorin® a pacientes asiáticos y debe emplearse la dosis necesaria más baja.

Interacciones Farmacológicas

Debido a que Vytorin® contiene simvastatina, el riesgo de miopatía/rabdomiólisis aumenta por el uso concomitante de Vytorin® con:

Medicamentos Contraindicados

- Inhibidores potentes de la CYP3A4: El uso concomitante con medicamentos etiquetados como que tienen un efecto inhibitorio potente en el CYP3A4 a dosis terapéuticas (p. ej., itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inhibidores de la proteasa del VIH, boceprevir, telaprevir, nefazodona, o medicamentos que contengan cobicistat) está contraindicado. Si el tratamiento a corto plazo con inhibidores potentes del CYP3A4 es inevitable, la terapia con Vytorin® debe ser suspendida durante el curso del tratamiento.
- Gemfibrozilo, ciclosporina, o danazol: El uso concomitante de estos medicamentos con Vytorin® está contraindicado.

Otros medicamentos:

- Ácido fusídico: Los pacientes que estén siendo tratados con ácido fusídico de forma concomitante con simvastatina pueden tener un riesgo incrementado de miopatía/rabdomiólisis; No se recomienda la administración concomitante con ácido fusídico. En pacientes en los cuales el uso de ácido fusídico sistémico se considera esencial, Vytorin® debe discontinuarse durante todo el tratamiento con ácido fusídico.

En circunstancias excepcionales, donde es necesario el uso sistémico prolongado del ácido fusídico, p.ej., para el tratamiento de infecciones graves, la necesidad de la administración concomitante de Vytorin® y el ácido fusídico debe ser considerada solo en una base de caso por caso bajo estrecha supervisión médica

- Amiodarona: En un estudio clínico se reportó miopatía en 6% de los pacientes que recibieron 80 mg diarios de simvastatina y amiodarona. La dosis de Vytorin® no debe exceder 10/20 mg al día en pacientes que estén recibiendo medicación concomitante con amiodarona.
- Bloqueadores de los canales de calcio

Verapamilo o Diltiazem: Los pacientes en tratamiento con Diltiazem tratados concomitantemente con simvastatina en dosis de 80 mg tienen un riesgo incrementado de miopatía. La dosis de Vytorin® no debe exceder 10/20 mg al día en pacientes que reciben medicación concomitante con verapamilo o diltiazem.

Amlodipino: En un estudio clínico, los pacientes que están en tratamiento con amlodipino concomitantemente con simvastatina 80 mg tienen un riesgo ligeramente incrementado de miopatía. La dosis de Vytorin® no debe exceder 10/40 mg al día en pacientes que reciben de forma concomitante medicación con amlodipino.

Lomitapide: La dosis de Vytorin® no debe exceder 10/40 mg al día en pacientes con HoFH que reciben de forma concomitante medicamentos con Lomitapida.

- Inhibidores moderados del CYP3A4

Los pacientes que están tomando otros medicamentos etiquetados como que tienen un efecto inhibitorio del CYP3A4 moderado concomitantemente con Vytorin®, particularmente las dosis más altas de Vytorin®, pueden tener un riesgo incrementado de miopatía. Cuando se administra de forma concomitante Vytorin® con un inhibidor moderado del CYP3A4, puede ser necesario un ajuste de la dosis de Vytorin®.

- Fenofibrato: En un estudio en el cual fue coadministrado Vytorin® 10/20 mg al día y fenofibrato 160 mg al día en 183 pacientes por más de 12 semanas, no hubo reportes de miopatía. Las dosis por encima de 10/20 mg de Vytorin® y fenofibrato no han sido estudiadas. Se debe tener precaución cuando se prescribe Vytorin® y fenofibrato, ya que el fenofibrato puede ocasionar miopatía cuando se administra solo. En otro estudio de 12 semanas, en el cual 411 pacientes recibieron simvastatina 20 mg/día y fenofibrato 160 mg/día, la coadministración también fue bien tolerada. Si se sospecha colelitiasis en un paciente que recibe Vytorin® y fenofibrato, los estudios de la vesícula biliar están indicados y puede considerarse una terapia alternativa de reducción de lípidos.
- Otros Fibratos: La seguridad y efectividad de Vytorin® administrado con fibratos, excepto fenofibrato no han sido estudiadas. Por tanto, el uso concomitante de

Vytorin® y fibratos, excepto fenofibrato, debería evitarse. El uso concomitante de gemfibrozilo está contraindicado.

- Niacina ($\geq 1\text{g/día}$): Se han observado casos de miopatía/rabdomiólisis con simvastatina coadministrada con dosis modificadoras de lípidos ($\geq 1\text{g/día}$) de niacina. En un estudio clínico (mediana de seguimiento de 3.9 años) que involucró pacientes en alto riesgo de enfermedad cardiovascular y con niveles bien controlados de LDL-C con simvastatina 40mg/día con o sin ezetimiba 10 mg, no hubo un incremento en el beneficio de los resultados cardiovasculares con la adición de dosis modificantes de lípidos ($\geq 1\text{g/día}$) de niacina. Por tanto, el beneficio del uso combinado de simvastatina con niacina debe ser cuidadosamente sopesado contra los riesgos potenciales de la combinación. En adición, en este estudio, la incidencia de miopatía fue aproximadamente 0.24% para pacientes Chinos tomando simvastatina 40 mg o ezetimiba/simvastatina 10/40 mg en comparación con 1.24% para pacientes Chinos tomando simvastatina 40 mg o ezetimiba/simvastatina 10/40 mg administrados de forma concomitante con niacina/laropiprant 2g/40 mg. Dado que la única población Asiática evaluada en este estudio fue China, y que la incidencia de miopatía es más alta en pacientes Chinos, que en pacientes no Chinos. La administración concomitante de Vytorin® con dosis modificantes de lípidos de niacina ($\geq 1\text{g/día}$) no se recomienda en pacientes Asiáticos.
- Anticoagulantes: Si Vytorin® se añade a la terapia con warfarina, otro anticoagulante cumarínico, o fluindiona, el Radio Normalizado Internacional (INR, por sus siglas en inglés) debe ser monitoreado de forma apropiada.

Enzimas hepáticas

En estudios controlados en pacientes a los que se les coadministraron ezetimiba y simvastatina se han observado aumentos sucesivos de las transaminasas (al triple o más del límite superior de sus valores normales).

En IMPROVE-IT, 18.144 pacientes con ECC se aleatorizaron para recibir Vytorin® 10/40 mg diarios (n=9067) o simvastatina 40 mg diarios (n=9077). Durante una mediana de seguimiento de 6,0 años, la incidencia de elevaciones consecutivas de las transaminasas ($\geq 3 \times \text{ULN}$) fue de 2,5% para Vytorin® y 2,3% para simvastatina.

En un estudio clínico de 9000 pacientes con enfermedad renal crónica, fueron elegidos al azar, para la administración de Vytorin® 10/20 mg/día (n=4650) o placebo (n=4620) (seguimiento promedio de 4.9 años), la incidencia de aumentos sucesivos de las transaminasas (al triple o más del límite superior de sus valores normales) fue de 0.7% para Vytorin® y del 0.6% para el placebo.

Se recomienda hacer pruebas del funcionamiento hepático antes de iniciar el tratamiento con Vytorin®, y después cuando esté clínicamente indicado. En los pacientes en los que

se mantenga la dosificación de 10/80 mg diarios se deben realizar pruebas del funcionamiento hepático periódicamente (por ejemplo, cada seis meses) durante un año. Se debe prestar especial atención a los pacientes que presenten aumentos de las concentraciones de las transaminasas séricas; en ellos, las mediciones se deben repetir tempranamente y con mayor frecuencia. Si las concentraciones de las transaminasas siguen aumentando, particularmente si llegan al triple del límite normal superior y son persistentes, se debe suspender la administración del medicamento. Note que ALT puede ser producida por el músculo, sin embargo el aumento de ALT con CK puede indicar miopatía.

Ha habido raros reportes postmercado de falla hepática fatal y no fatal en pacientes que toman estatinas, incluyendo simvastatina. Si ocurre daño hepático grave con síntomas clínicos y/o hiperbilirrubinemia o ictericia durante el tratamiento con VYTORIN®, interrumpa de inmediato la terapia. Si no se encuentra una etiología alternativa no reinicie Vytorin®.

Vytorin® se debe usar con precaución en los pacientes que toman cantidades considerables de alcohol o que tienen antecedentes de enfermedad hepática. Las enfermedades hepáticas activas y los aumentos persistentes de las transaminasas son contraindicaciones para el uso de Vytorin®.

Insuficiencia hepática

Debido a que se desconocen los efectos de la exposición aumentada a ezetimiba en los pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa, no se recomienda tratar con Vytorin® a esos pacientes.

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

- **Modificación de Dosificación.**
- **Modificación de Indicaciones.**
- **Modificación de Contraindicaciones, precauciones y advertencias.**

Las cuales en adelante figurarán:

Dosificación:

El paciente debe estar en una dieta hipolipemiente estándar antes de recibir Vytorin® y debe continuar con esta dieta durante el tratamiento con Vytorin®. La dosificación se debe individualizar de acuerdo con el nivel C-LDL basal, la meta

recomendada de la terapia, y la respuesta del paciente. Vytorin® se debe tomar como una monodosis diaria en la noche, con o sin alimentos.

En pacientes con hiperlipidemia primaria o hiperlipidemia mixta, el rango de dosis es de 10/10 mg/día hasta 10/80 mg/día. La dosis de inicio usual recomendada es de 10/20 mg/día. Se puede considerar el inicio de la terapia con 10/10 mg/día para pacientes que requieren reducciones del C-LDL menos agresivas. Los pacientes que requieren una mayor reducción en C-LDL (más del 55%) se pueden iniciar en 10/40 mg/día. La dosis de simvastatina 80 mg al día aplica para los pacientes que la reciben en la actualidad, están controlados y no han manifestado efectos adversos relacionados con miopatía. Después de la iniciación o titulación de Vytorin® los niveles lipídicos se deben analizar después de 2 semanas o más y ajustar la dosis, si es necesario. La dosis de 10/80 mg de Vytorin® se recomienda solamente en pacientes en alto riesgo de complicaciones cardiovasculares que no han alcanzado sus metas de tratamiento en dosis más bajas y cuando se espera que los beneficios sobrepasen los riesgos potenciales.

Pacientes con enfermedad cardíaca coronaria:

En el estudio de reducción del riesgo de eventos cardiovasculares (IMPROVE-IT), la dosis de inicio fue de 10/40 mg una vez al día en la noche.

Pacientes con deterioro renal/enfermedad renal crónica:

En pacientes con insuficiencia renal leve (TFG estimada ≥ 60 mL/min/1,73 m²), no es necesario el ajuste de la dosis. En pacientes con enfermedad renal crónica y tasa estimada de filtración glomerular < 60 ml/min/1,73 m², la dosis de Vytorin® es de 10/20 mg una vez al día en la noche. En esos pacientes, el uso de dosis más altas se debe monitorear de cerca.

Coadministración con fenofibrato:

La dosis de Vytorin® cuando es utilizada concomitantemente con fenofibrato es de 10/10 mg/día o 10/20 mg/día

Pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica:

La dosificación de Vytorin® recomendada en los pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica es de 10/40. La dosis de simvastatina 80 mg aplica para los pacientes que la reciben en la actualidad, están controlados y no han manifestado efectos adversos relacionados con miopatía. En esos pacientes Vytorin® se debe

usar adjunto a otros tratamientos reductores de los lípidos (por ejemplo, LDL-aféresis) o si no se dispone de esos otros tratamientos.

En pacientes que toman lomitapida de forma concomitante con Vytorin[®], la dosis de Vytorin[®] no debe exceder 10/40 mg/día.

Uso en Adultos Mayores:

No es necesario hacer ningún ajuste de la dosificación en los pacientes de edad avanzada.

Uso en pacientes pediátricos (de 10 a 17 años de edad):

La dosis inicial recomendada es de 10/10 mg una vez al día en la noche. El rango de dosis recomendado es de 10/10 mg/día hasta una dosis máxima de 10/40 mg/día. La dosis debe ser individualizada de acuerdo con la meta de la terapia recomendada. No se recomienda el tratamiento con Vytorin[®] en niños menores de 10 años de edad.

Uso en pacientes con deterioro hepático:

No es necesario hacer ningún ajuste de la dosificación en los pacientes con insuficiencia hepática leve (puntuación de Child-Pugh de 5 ó 6). No se recomienda el tratamiento con Vytorin[®] en los pacientes con insuficiencia hepática moderada (puntuación de Child-Pugh de 7 a 9) o severa (puntuación de Child-Pugh mayor de 9).

Coadministración con otros medicamentos:

Vytorin[®] se debe administrar dos o más horas antes o cuatro o más horas después de administrar un secuestrante de ácidos biliares.

En los pacientes que estén tomando amiodarona, verapamilo o diltiazem, la dosificación de Vytorin[®] no debe ser mayor de 10/20 mg/día.

En los pacientes que estén tomando amlodipino concomitantemente con Vytorin[®], las dosis de Vytorin[®] no debe exceder 10/40 mg/día.

La seguridad y efectividad de la administración de Vytorin[®] con fibratos, excepto con fenofibrato, no han sido estudiadas. Por lo tanto la combinación de VYTORIN[®] con fibratos, excepto por el fenofibrato, debe evitarse.

Contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de este producto.
- Enfermedad hepática activa o aumento persistente inexplicable de las transaminasas séricas.
- Embarazo y lactancia.
- Cuando se administre Vytorin® con fenofibrato, por favor referirse a la información para prescripción de fenofibrato.
- La administración concomitante de inhibidores potentes del CYP3A4 (p.ej., itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, Inhibidores de la proteasa de HIV, boceprevir, telaprevir, eritromicina, claritromicina, telitromicina nefazodona, y medicamentos que contienen cobicistat).
- La administración concomitante de gemfibrozilo, ciclosporina, o danazol.

Advertencias y Precauciones:

Cuando se administre Vytorin® con fenofibrato, por favor referirse a la información para prescripción de fenofibrato.

La dosis máxima de simvastatina sola o en combinación es 40 mg, en cualquier circunstancia. Sin embargo, los pacientes que estén recibiendo en la actualidad 80 mg de simvastatina pueden continuar el tratamiento siempre y cuando estén controlados y no hayan manifestado efectos adversos relacionados con la miopatía.

Miopatía/rabdomiólisis:

Simvastatina, al igual que otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, causa ocasionalmente miopatía que se manifiesta como dolor, sensibilidad o debilidad muscular con creatina cinasa (CK) por encima de 10X el límite superior normal (ULN). La miopatía algunas veces toma forma de rabdomiólisis con o sin insuficiencia renal aguda secundaria a la mioglobinuria, y han ocurrido fatalidades raras. El riesgo de miopatía se aumenta por los altos niveles de la actividad inhibitoria de la HMG-CoA reductasa en plasma. Los factores predisponentes de miopatía incluyen avanzada edad (≥ 65 años), sexo femenino, hipotiroidismo no controlado, y deterioro renal.

Al igual que con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, el riesgo de miopatía/rabdomiólisis se relaciona con la dosis de simvastatina. En la base de

datos de un estudio clínico en el cual 41.413 pacientes fueron tratados con simvastatina, de los cuales 24.747 (aproximadamente el 60%) fueron vinculados en estudios con una mediana de seguimiento de al menos 4 años, la incidencia de miopatía fue aproximadamente 0,03%, 0,08% y 0,61% en 20, 40 y 80 mg/día, respectivamente. En estos estudios, los pacientes se monitorearon cuidadosamente y se excluyeron algunos productos medicinales con interacción.

En un estudio clínico en los cuales pacientes con historia de infarto de miocardio se trataron con simvastatina 80 mg/día (media del seguimiento 6,7 años), la incidencia de miopatía fue aproximadamente 1,0% en comparación con 0,02% para pacientes en 20 mg/día. Aproximadamente la mitad de estos casos de miopatía ocurrieron durante el primer año de tratamiento. La incidencia de miopatía durante cada año de tratamiento subsecuente fue aproximadamente 0,1%.

El riesgo de miopatía es mayor en pacientes tratados con 80 mg de simvastatina si se compara con otras terapias basadas en estatinas con similar eficacia en la reducción del LDL-C. Por lo tanto, la dosis de simvastatina 80 mg al día aplica para los pacientes que la reciben en la actualidad, están controlados y no han manifestado efectos adversos relacionados con miopatía. En pacientes que toman una dosis de Vytorin® de 10/80 mg para quienes es necesario un agente de interacción, debe utilizarse una dosis más baja de ezetimiba/simvastatina o un régimen alternativo de estatina/ezetimiba con menor potencial de interacciones fármaco-fármaco.

Todos los pacientes que inician tratamiento con simvastatina, o aquellos cuya dosis de Vytorin® está siendo aumentada, deben ser advertidos del riesgo de miopatía e informados de que deben reportar inmediatamente cualquier dolor, sensibilidad o debilidad muscular inexplicable. El tratamiento con Vytorin® debe suspenderse inmediatamente si la miopatía es diagnosticada o sospechada. La presencia de estos síntomas, y un nivel de CK > 10 veces el límite superior normal indican miopatía. En la mayoría de los casos, cuando el tratamiento fue suspendido oportunamente, los síntomas musculares y los aumentos de CK se resolvieron. Evaluaciones de CK periódicas pueden considerarse en pacientes que inician tratamiento con Vytorin® o en aquellos cuya dosis está siendo aumentada. Evaluaciones periódicas de CK se recomiendan para pacientes que están titulados en la dosis de 10/80 mg. No hay garantía de que ese monitoreo evitará la miopatía.

Muchos de los pacientes que han desarrollado rabdomiolisis durante el tratamiento con simvastatina habían tenido historias médicas complicadas, incluyendo insuficiencia renal por lo general como consecuencia de diabetes mellitus de larga data. Estos pacientes merecen una vigilancia más estricta. El tratamiento con simvastatina debe interrumpirse temporalmente unos cuantos días antes a una cirugía mayor programada y cuando se produce alguna condición médica o quirúrgica importante.

En el estudio Reducción Mejorada de los Desenlaces: Ensayo Internacional sobre la Eficacia de Vytorin® (IMPROVE-IT), 18.144 pacientes con EC se aleatorizaron para recibir Vytorin® 10/40 mg diarios (n=9067) o simvastatina 40 mg diarios (n=9077). Durante una mediana de seguimiento de 6,0 años, la incidencia de miopatía fue de 0,2% para Vytorin® y 0,1% para simvastatina, donde miopatía se definió como una debilidad o dolor muscular inexplicable con una CK sérica ≥ 10 veces el ULN o dos observaciones consecutivas de CK ≥ 5 y < 10 veces el ULN. La incidencia de rabdomiólisis fue de 0,1% para Vytorin® y 0,2% para simvastatina, donde rabdomiólisis se definió como una debilidad o dolor muscular inexplicable con una CK sérica ≥ 10 veces el ULN con evidencia de lesión renal, ≥ 5 X ULN y < 10 X ULN sobre dos ocasiones consecutivas con evidencia de daño renal o CK ≥ 10.000 U/L sin evidencia de daño renal.

En un estudio clínico de 9000 pacientes con enfermedad renal crónica, fueron elegidos al azar, para la administración de Vytorin® 10/20 mg/día (n=4650) o placebo (n=4620) (seguimiento promedio de 4.9 años), la incidencia de miopatía/rabdomiólisis fue de 0.2% para Vytorin® y del 0.1% para el placebo.

En un estudio clínico en el cual pacientes en alto riesgo de enfermedad cardiovascular fueron tratados con simvastatina 40 mg/día (mediana de seguimiento de 3.9 años), la incidencia de miopatía fue aproximadamente 0.05% para pacientes no Chinos (n=7367) en comparación con 0.24% para pacientes Chinos (n=5468). Dado que la única población asiática evaluada en este estudio clínico era China, se debe tener precaución cuando se prescribe Vytorin® a pacientes asiáticos y debe emplearse la dosis necesaria más baja.

Interacciones Farmacológicas:

Debido a que Vytorin® contiene simvastatina, el riesgo de miopatía/rabdomiólisis aumenta por el uso concomitante de Vytorin® con:

Medicamentos Contraindicados:

- **Inhibidores potentes de la CYP3A4:** El uso concomitante con medicamentos etiquetados como que tienen un efecto inhibitorio potente en el CYP3A4 a dosis terapéuticas (p. ej., itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inhibidores de la proteasa del VIH, boceprevir, telaprevir, nefazodona, o medicamentos que contengan cobicistat) está contraindicado. Si el tratamiento a corto plazo con inhibidores potentes del CYP3A4 es inevitable, la terapia con Vytorin® debe ser suspendida durante el curso del tratamiento.
- **Gemfibrozilo, ciclosporina, o danazol:** El uso concomitante de estos medicamentos con Vytorin® está contraindicado.

Otros medicamentos:

- **Ácido fusídico:** Los pacientes que estén siendo tratados con ácido fusídico de forma concomitante con simvastatina pueden tener un riesgo incrementado de miopatía/rabdomiólisis; No se recomienda la administración concomitante con ácido fusídico. En pacientes en los cuales el uso de ácido fusídico sistémico se considera esencial, Vytorin® debe discontinuarse durante todo el tratamiento con ácido fusídico. En circunstancias excepcionales, donde es necesario el uso sistémico prolongado del ácido fusídico, p.ej., para el tratamiento de infecciones graves, la necesidad de la administración concomitante de Vytorin® y el ácido fusídico debe ser considerada solo en una base de caso por caso bajo estrecha supervisión médica
- **Amiodarona:** En un estudio clínico se reportó miopatía en 6% de los pacientes que recibieron 80 mg diarios de simvastatina y amiodarona. La dosis de Vytorin® no debe exceder 10/20 mg al día en pacientes que estén recibiendo medicación concomitante con amiodarona.
- **Bloqueadores de los canales de calcio:**

Verapamilo o Diltiazem: Los pacientes en tratamiento con Diltiazem tratados concomitantemente con simvastatina en dosis de 80 mg tienen un riesgo incrementado de miopatía. La dosis de Vytorin® no debe exceder 10/20 mg al día en pacientes que reciben medicación concomitante con verapamilo o diltiazem.

Amlodipino: En un estudio clínico, los pacientes que están en tratamiento con amlodipino concomitantemente con simvastatina 80 mg tienen un riesgo ligeramente incrementado de miopatía. La dosis de Vytorin® no debe exceder 10/40 mg al día en pacientes que reciben de forma concomitante medicación con amlodipino.

Lomitapide: La dosis de Vytorin® no debe exceder 10/40 mg al día en pacientes con HoFH que reciben de forma concomitante medicamentos con Lomitapida.

- **Inhibidores moderados del CYP3A4**

Los pacientes que están tomando otros medicamentos etiquetados como que tienen un efecto inhibitorio del CYP3A4 moderado concomitantemente con Vytorin® particularmente las dosis más altas de Vytorin® pueden tener un riesgo incrementado de miopatía. Cuando se administra de forma concomitante Vytorin® con un inhibidor moderado del CYP3A4, puede ser necesario un ajuste de la dosis de Vytorin®.

- **Fenofibrato:** En un estudio en el cual fue coadministrado Vytorin® 10/20 mg al día y fenofibrato 160 mg al día en 183 pacientes por más de 12 semanas, no hubo reportes de miopatía. Las dosis por encima de 10/20 mg de Vytorin® y fenofibrato no han sido estudiadas. Se debe tener precaución cuando se

prescribe Vytorin® y fenofibrato, ya que el fenofibrato puede ocasionar miopatía cuando se administra solo. En otro estudio de 12 semanas, en el cual 411 pacientes recibieron simvastatina 20 mg/día y fenofibrato 160 mg/día, la coadministración también fue bien tolerada. Si se sospecha colestiasis en un paciente que recibe Vytorin® y fenofibrato, los estudios de la vesícula biliar están indicados y puede considerarse una terapia alternativa de reducción de lípidos.

- **Otros Fibratos:** La seguridad y efectividad de Vytorin® administrado con fibratos, excepto fenofibrato no han sido estudiadas. Por tanto, el uso concomitante de Vytorin® y fibratos, excepto fenofibrato, debería evitarse. El uso concomitante de gemfibrozilo está contraindicado.
- **Niacina ($\geq 1\text{g/día}$):** Se han observado casos de miopatía/rabdomiólisis con simvastatina coadministrada con dosis modificadoras de lípidos ($\geq 1\text{g/día}$) de niacina. En un estudio clínico (mediana de seguimiento de 3.9 años) que involucró pacientes en alto riesgo de enfermedad cardiovascular y con niveles bien controlados de LDL-C con simvastatina 40mg/día con o sin ezetimiba 10 mg, no hubo un incremento en el beneficio de los resultados cardiovasculares con la adición de dosis modificantes de lípidos ($\geq 1\text{g/día}$) de niacina. Por tanto, el beneficio del uso combinado de simvastatina con niacina debe ser cuidadosamente sopesado contra los riesgos potenciales de la combinación. En adición, en este estudio, la incidencia de miopatía fue aproximadamente 0.24% para pacientes Chinos tomando simvastatina 40 mg o ezetimiba/simvastatina 10/40 mg en comparación con 1.24% para pacientes Chinos tomando simvastatina 40 mg o ezetimiba/simvastatina 10/40 mg administrados de forma concomitante con niacina/laropiprant 2g/40 mg. Dado que la única población Asiática evaluada en este estudio fue China, y que la incidencia de miopatía es más alta en pacientes Chinos, que en pacientes no Chinos. La administración concomitante de Vytorin® con dosis modificantes de lípidos de niacina ($\geq 1\text{g/día}$) no se recomienda en pacientes Asiáticos.
- **Anticoagulantes:** Si Vytorin® se añade a la terapia con warfarina, otro anticoagulante cumarínico, o fluindiona, el Radio Normalizado Internacional (INR, por sus siglas en inglés) debe ser monitoreado de forma apropiada.

Enzimas hepáticas:

En estudios controlados en pacientes a los que se les coadministraron ezetimiba y simvastatina se han observado aumentos sucesivos de las transaminasas (al triple o más del límite superior de sus valores normales).

En IMPROVE-IT, 18.144 pacientes con ECC se aleatorizaron para recibir Vytorin® 10/40 mg diarios (n=9067) o simvastatina 40 mg diarios (n=9077). Durante una mediana de seguimiento de 6,0 años, la incidencia de elevaciones consecutivas de las transaminasas (≥ 3 X ULN) fue de 2,5% para Vytorin® y 2,3% para simvastatina.

En un estudio clínico de 9000 pacientes con enfermedad renal crónica, fueron elegidos al azar, para la administración de Vytorin® 10/20 mg/día (n=4650) o placebo (n=4620) (seguimiento promedio de 4.9 años), la incidencia de aumentos sucesivos de las transaminasas (al triple o más del límite superior de sus valores normales) fue de 0.7% para Vytorin® y del 0.6% para el placebo.

Se recomienda hacer pruebas del funcionamiento hepático antes de iniciar el tratamiento con Vytorin® y después cuando esté clínicamente indicado. En los pacientes en los que se mantenga la dosificación de 10/80 mg diarios se deben realizar pruebas del funcionamiento hepático periódicamente (por ejemplo, cada seis meses) durante un año. Se debe prestar especial atención a los pacientes que presenten aumentos de las concentraciones de las transaminasas séricas; en ellos, las mediciones se deben repetir tempranamente y con mayor frecuencia. Si las concentraciones de las transaminasas siguen aumentando, particularmente si llegan al triple del límite normal superior y son persistentes, se debe suspender la administración del medicamento. Note que ALT puede ser producida por el músculo, sin embargo el aumento de ALT con CK puede indicar miopatía.

Ha habido raros reportes postmercado de falla hepática fatal y no fatal en pacientes que toman estatinas, incluyendo simvastatina. Si ocurre daño hepático grave con síntomas clínicos y/o hiperbilirrubinemia o ictericia durante el tratamiento con Vytorin®, interrumpa de inmediato la terapia. Si no se encuentra una etiología alternativa no reinicie Vytorin®.

Vytorin® se debe usar con precaución en los pacientes que toman cantidades considerables de alcohol o que tienen antecedentes de enfermedad hepática. Las enfermedades hepáticas activas y los aumentos persistentes de las transaminasas son contraindicaciones para el uso de Vytorin®.

Insuficiencia hepática

Debido a que se desconocen los efectos de la exposición aumentada a ezetimiba en los pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa, no se recomienda tratar con Vytorin® a esos pacientes.

Indicaciones:

Hipercolesterolemia primaria.

Terapia adyuvante a la dieta para la reducción del colesterol total elevado (C total), colesterol de lipoproteína de baja densidad (C-LDL), apolipoproteína B (Apo B),

triglicéridos (TG), y colesterol de lipoproteína no de alta densidad (C-no HDL), y aumento del colesterol de lipoproteína de alta densidad (C-HDL) en adultos y adolescentes (10 a 17 años de edad) con hipercolesterolemia primaria (familiar heterocigótica y no familiar) o hiperlipidemia mixta.

Se puede agregar Fenofibrato a Vytorin® en pacientes adultos con hiperlipidemia mixta que requieren reducción adicional en TG y C-no HDL y aumento en el C-HDL.

Hipercolesterolemia familiar homocigótica (HoFH): Reducción de los niveles de colesterol total y C-LDL en adultos y adolescentes (10 a 17 años de edad) con HoFH. Los pacientes también pueden recibir tratamientos adyuvantes (por ejemplo, aféresis del LDL).

Prevención secundaria de enfermedad cardiovascular en pacientes con enfermedad coronaria: Reducción del riesgo de eventos cardiovasculares (muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal, accidente cerebrovascular no fatal, hospitalización por angina inestable, o la necesidad de revascularización), en pacientes con enfermedad coronaria (EC).

En cuanto a la indicación “Prevención de eventos cardiovasculares mayores en enfermedad renal crónica” la Sala considera que la evidencia allegada no es suficiente para determinar la verdadera utilidad y la relación riesgo/beneficio del producto de la referencia en esta indicación, teniendo en cuenta los resultados obtenidos en los estudios presentados y los criterios de inclusión de los pacientes en el estudio.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto y la Información para prescribir a las indicaciones conceptuadas.

3.2. ESTUDIOS FARMACOCINÉTICOS

3.2.1. INMUFEN 500mg TABLETAS

Expediente : 20099014
 Radicado : 2015123441
 Fecha : 18/09/2015
 Interesado : Rb Pharmaceuticals S.A.S.
 Fabricante : Alkem Laboratoriees Ltd

Composición: Micofenolato mofetil ph. Eur 500 mg

Forma farmacéutica: Tableta recubierta.

Indicaciones: Indicado en combinación con Ciclosporina y Corticosteroides para la profilaxis de rechazo de trasplante agudo en paciente que reciben trasplante alogénico renal, cardíaco o hepático.

Contraindicaciones: Se han observado reacciones de hipersensibilidad a Micofenolato de Mofetilo tabletas recubiertas por 500mg. Por lo tanto, Micofenolato de Mofetilo tabletas recubiertas por 500mg, está contraindicado en pacientes con una hipersensibilidad a Micofenolato de Mofetilo o Ácido Micofenólico.

Micofenolato de Mofetilo está contraindicado en mujeres que estén amamantando.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora evaluación Estudio de Bioequivalencia para el Micofenolato Mofetilo en Tabletas por 500 mg perteneciente a alkem laboratories ltd., india; para solicitud de Registro Sanitario. Se adjunta Inserto para revisión de información

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los estudios de bioequivalencia para este producto frente al producto Cellcept de Roche.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto radicado bajo número 2015123441, para el producto de la referencia.

3.2.2. ENATIA 50 mg TABLETAS

Expediente : 20090215
 Radicado : 2015112257 - 2015027529
 Fecha : 27/08/2015
 Interesado : Altadis Farmacéutica S.A.S
 Fabricante : West Pharma - Produções de Especialidades Farmacéuticas S.A.

Composición: Bicalutamida 50 mg
 Bicalutamida 150 mg

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Prostatectomía radical o radioterapia en pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado con alto riesgo de progresión de la enfermedad

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Está contraindicado en mujeres y niños.

Está contraindicado en administración concomitante de terfenadina, astemizol o cisaprida.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No.2015007558 del 10 de julio de 2015, generado por concepto emitido mediante Acta No. 10 de 2015, numeral 3.2.6 para continuar con la aprobación del estudio farmacocinético.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presento respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 10 de 2015, numeral 3.2.6., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los estudios de bioequivalencia para este producto en la concentración de 50 mg frente al producto Casodex de Astrazeneca S.A.S.

Sin embargo, la Sala recomienda negar los perfiles comparativos para la concentración de 150mg, ya que en este caso la bioexención por proporcionalidad de dosis no está suficientemente soportada, teniendo en cuenta la solubilidad del fármaco. Así mismo, para la Sala no están claras las razones por las cuales no se presentó un estudio in vivo para la concentración de 150 mg y perfiles de disolución comparativos para la de 50mg.

Por otro lado el uso de tensoactivos en los perfiles de disolución presentados deben estar claramente justificado lo cual no es el caso, ya que la única razón mencionada es la baja solubilidad de la bicalutamida.

3.2.3. KLAFEDOL GEL IBUPROFENO 5%

Expediente : 20083710
 Radicado : 2014133678
 Fecha : 31/08/2015
 Interesado : BCN Medical S.A

Principio activo: Ibuprofeno 5g 100 gramos de gel

Forma farmacéutica: Gel Tópico

Indicaciones: Analgésico indicado en dolor muscular, dolor articular, golpes esguinces y torceduras.

Contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los componentes de la fórmula, pacientes a quienes el ácido acetil salicílico y otros antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), les causen reacciones alérgicas, ataque asmático, urticaria o rinitis aguda. No aplicar sobre heridas abiertas, evitar el contacto con los ojos y mucosas.

El Grupo Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos conceptuar sobre la información farmacológica allegada, correspondiente a los estudios de permeabilidad dérmica 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 trámite de Registro Sanitario.

3.2.4. TAMFENAX 20 mg

Expediente : 20099221
 Radicado : 2015125965
 Fecha : 24/09/2015
 Interesado : Pisa Farmacéutica de Colombia S.A.
 Fabricante : Laboratorios Pisa S.A. de C.V.

Composición: Cada tableta contiene 20mg de tamoxifeno.

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Tamoxifeno está indicado en el manejo de enfermedades oncológicas y no oncológicas:

-Indicaciones no Oncológicas:

- Trastornos Mamarios no malignos.
- Ginecomastia.
- Mastalgia.
- Infertilidad anovulatoria.
- Osteoporosis.

-Indicaciones Oncológicas

- Tratamiento adyuvante en mujeres con cáncer de mama.

- Tratamiento neoadyuvante en mujeres con cáncer de mama operables o no seguidas de tratamiento estándar.
- Tratamiento paliativo de mujeres con cáncer mama metastásico.
- Tratamiento de cáncer endometrial.
- Reducción en la incidencia de cáncer de mama en mujeres con alto riesgo.

Tratamiento de otros cánceres (hepatocarcinoma) en conjunto con quimioterapia.

Contraindicaciones: El uso de Tamoxifeno está contraindicado durante el embarazo y en caso de hipersensibilidad al producto o cualquiera de sus componentes.

Advertencias:

- En ocasiones ha sido reportado que en pacientes tratadas con Tamoxifeno por cáncer de mama presentan una reducción de plaquetas, siendo generalmente de 50,000 – 100,000 / mm³, por lo que se recomienda practicar recuentos sanguíneos y análisis de los parámetros hepáticos.
- En pacientes que en la actualidad o con anterioridad han tomado Tamoxifeno y presenten sangrado vaginal anormal, deben informar de manera inmediata a su médico para su investigación oportuna.
- El Tamoxifeno no deberá ser empleado durante el embarazo, así como en el manejo de otras neoplasias malignas, no hormono-dependientes.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios farmacocinéticos para el principio activo Tamoxifeno.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe aclarar los siguientes puntos para el producto de la referencia:

1. Indicar cuál es el tamaño del lote industrial para el producto de la referencia.
2. Indicar por qué el intervalo obtenido para C_{máx} está por fuera del límite de 80% - 125%.
3. Aclarar por qué se excluyeron los resultados de dos voluntarios por tratarse de datos outlier.
4. El estudio fue realizado en 2009 por lo cual el interesado debe declarar que no se han realizado cambios en el proceso de fabricación o garantizar que no han afectado el proceso de absorción del fármaco.

5. Allegar los datos primarios para la elaboración de las curvas de las 9 corridas analíticas. La tabla 17 no es clara y no especifica si los resultados corresponden a promedios, ni cuantas inyecciones se realizaron por muestra.

6. Allegar los resultados de AUC de cero a infinito ya que solo se adjuntó el dato de cero a t.

7. Allegar los soportes correspondientes a la validación del sistema ya que sólo se adjuntó la del método.

3.2.5. EXEMESTANO

Expediente : 20099985
 Radicado : 2015132545
 Fecha : 07/10/2015
 Interesado : Vitalchem Laboratories de Colombia S.A
 Fabricante : EirGen Pharma

Composición: Cada tableta recubierta contiene 25mg de Exemestano

Forma farmacéutica: Tableta Recubierta

Indicaciones: Tratamiento de segunda línea de cáncer avanzado de seno en mujeres con estado posmenopáusico natural o inducido en el cual la enfermedad haya progresado después de la terapia antiestrogénica.

Tratamiento hormonal de tercera línea de cáncer de seno avanzado en mujeres con estado postmenopáusico natural o inducido cuya enfermedad haya progresado después de tratamientos con antiestrógenos ya sean con esteroides de la aromatasa o progestina.

Tratamiento coadyuvante de mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama incipiente de estado desconocido o positivo a receptores estrogénicos, con el fin de reducir el riesgo de recidiva (distante y locorregional) y de cáncer contralateral.

Tratamiento del cáncer de mama avanzado en mujeres posmenopáusicas cuya enfermedad muestra avance después de tratamiento con tamoxifeno.

Tratamiento de primera línea del cáncer de mama avanzado en mujeres posmenopáusicas

Contraindicaciones: Exemestano está contraindicado en Hipersensibilidad al medicamento o a cualquiera de sus componentes. Embarazo, lactancia. El medicamento

no debe administrarse a mujeres en estado endocrino premenopáusico. No debe administrarse concomitantemente con medicamentos que contengan estrógenos. Debe administrarse con precaución en pacientes que reciban medicamentos metabolizados por citocromo P450.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aprobación del estudio de bioequivalencia para el producto Exemestano 25 mg Tabletas Recubiertas.

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:

1. Por qué en el formulario (folio 17) se indica que la póliza de aseguramiento de los participantes “no aplica”.
2. Dado que el estudio fue realizado en 2009 el interesado debe declarar los cambios realizados en el proceso de fabricación y garantizar que no han afectado el proceso de absorción del fármaco.

3.2.6. FRAMEBIN

Expediente : 20100205
 Radicado : 2015134300
 Fecha : 10/09/2015
 Interesado : Pisa Farmacéutica de Colombia S.A.
 Fabricante : Laboratorios Pisa S.A. de C.V.

Composición:

Cada cápsula contiene 1mg de Tacrolimus
 Cada cápsula contiene 5mg de Tacrolimus

Forma farmacéutica: cápsula

Indicaciones: Tacrolimus está indicado para la profilaxis del rechazo de órganos en pacientes que recibieron trasplante alogénico de hígado o riñón. Se recomienda que se utilice de manera concomitante con corticoesteroides.

Contraindicaciones: Está contraindicado su uso en pacientes con hipersensibilidad al tacrolimus

Advertencias: La hipertensión es un efecto secundario común del tacrolimus. Puede requerirse de terapia antihipertensiva y el control de la misma puede realizarse con cualquiera de los agentes antihipertensivos. Sin embargo los bloqueadores de los canales de calcio deben ser manejados cuidadosamente debido a la interferencia que pueden tener con el metabolismo del tacrolimus, lo cual pudiera requerir de una reducción de la dosis de este último.

El uso de tacrolimus en pacientes con trasplante hepático puede asociarse con un aumento en el riesgo de desarrollar insuficiencia renal relacionada con altos niveles en sangre de tacrolimus. Estos pacientes deberán ser estrechamente monitoreados y realizar los ajustes necesarios.

Debido a que se ha llegado a reportar una hipertrofia del miocardio en pacientes que usan tacrolimus, generalmente transitoria al disminuir la dosis o discontinuar la terapia, en los casos de desarrollo de insuficiencia renal o manifestaciones clínicas de disfunción ventricular, se deberá considerar una reducción en la dosis de tacrolimus.

Se deberá advertir a las pacientes acerca del riesgo potencial durante el embarazo y del aumento de riesgos de desarrollo de neoplasias.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aprobación del estudio de bioequivalencia entre Framebin 1mg, 5mg y Prograf 5mg cápsulas.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe alcarar los siguientes puntos:

1. **Certificar que no se han realizado cambios en el proceso de fabricación y que no han afectado el proceso de absorción del fármaco, teniendo en cuenta que el estudio fue realizado en 2009.**
2. **Indicar cuál es el tamaño del lote industrial para el producto de la referencia.**
3. **Aclarar a qué pH fueron realizados los perfiles de disolución comparativos allegados en el folio 63 y siguientes. Se deben realizarse a pH que comprenda el rango entre 1,2, 4,5 y 6,8 y en el medio de control de calidad si no coincide con alguno de los anteriores.**
4. **Allegar cromatogramas y datos primarios correspondientes a la validación de la metodología analítica, ya que sólo se adjuntaron los resultados.**

3.2.7. JALRA® 50 mg TABLETAS (COMPRIMIDOS)

Expediente : 20005969
 Radicado : 2014032934
 Fecha : 2014/03/21
 Interesado : Merck S.A.

Composición: Cada tableta contiene 50 mg de vildagliptina

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Jalra® está indicado en monoterapia como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en los pacientes con diabetes de tipo 2.

En biterapia con metformina, una sulfonilúrea (SU), una tiazolidindiona (TZD) o con insulina, cuando la dieta, el ejercicio y la monoterapia con un antidiabético no permitan conseguir un control adecuado de la glucemia.

Jalra® también está indicado en asociación con la metformina para el tratamiento inicial de la diabetes de tipo 2 en pacientes que no han conseguido un control adecuado con la dieta y el ejercicio solamente y que presentan hemoglobina glicosilada entre 7,6 y 9.

En triterapia con una sulfonilúrea y metformina cuando la dieta y el ejercicio más la biterapia con tales fármacos no permitan conseguir un control adecuado de la glicemia.

Contraindicaciones: Pacientes con hipersensibilidad conocida a la Vildagliptina o cualquiera de los excipientes. No sirve como sucedáneo de la insulina en pacientes que necesitan insulina. No debe utilizarse en pacientes con diabetes tipo 1 o para el tratamiento de la cetoacidosis diabética. Los comprimidos de Jalra® contienen lactosa por lo que no se recomienda la administración a pacientes con trastornos hereditarios inusuales de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa o absorción deficiente de glucosa o galactosa. No se recomienda la utilización en pacientes con enfermedades renal terminal de hemodiálisis ni en pacientes embarazadas o lactando.

Generales: Jalra® no es un sustituto de la insulina para pacientes que necesitan insulina, ni debe administrarse a los pacientes con diabetes de tipo 1 o con cetoacidosis diabética.

Disfunción hepática: No se recomienda el uso de Jalra® en pacientes con disfunción hepática, incluidos los que tienen valores de ALT o AST previos al tratamiento más de 2,5 veces mayores que el LSN.

Supervisión de las enzimas hepáticas: Se han comunicado casos esporádicos de disfunción hepática (incluso hepatitis). En esos casos, los pacientes eran generalmente

asintomáticos, no hubo secuelas clínicas y las pruebas de la función hepática volvieron a dar resultados normales tras suspender el tratamiento. Es necesario efectuar pruebas de la función hepática antes de empezar el tratamiento con Jalra®. Deben efectuarse pruebas de la función hepática cada tres meses durante el primer año de tratamiento con Jalra® y luego periódicamente. Los pacientes que presenten aumentos de las transaminasas deben someterse a una segunda evaluación hepática de confirmación y luego a pruebas de la función hepática regulares hasta la normalización de los valores. Se recomienda retirar el tratamiento con Jalra® si la elevación de AST o ALT es persistentemente igual o superior a tres veces el límite superior de la normalidad (LSN). Los pacientes con signos de ictericia u otros signos indicativos de disfunción hepática deben suspender el tratamiento con Jalra® y consultar inmediatamente al médico. No se debe reanudar el tratamiento con Vildagliptina tras la retirada de Jalra® y la normalización de la función hepática.

Insuficiencia cardíaca: Un ensayo clínico de la Vildagliptina efectuado en pacientes con insuficiencia cardíaca de las clases funcionales I-III de la nyha reveló que el tratamiento con Vildagliptina no se asociaba a una alteración del funcionamiento del ventrículo izquierdo ni a un agravamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) preexistente en comparación con el placebo. La experiencia clínica en pacientes de la clase funcional III de la nyha tratados con Vildagliptina sigue siendo escasa y los resultados no son concluyentes.

No existen antecedentes de uso de la Vildagliptina en ensayos clínicos con pacientes de la clase funcional IV de la nyha, de modo que no se recomienda el uso de Jalra® en dichos pacientes.

El grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos y Productos Biológicos, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y productos Biológicos emitir concepto sobre la información presentada como respuesta al Auto No. 205004755 de 27/04/2015. En el cual se transcribe el concepto dado en Acta No. 03 de 2015 (3.2.17) para el producto Jalra® 50mg.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los perfiles de disolución comparativos presentados para la adición de planta farmacéutica.

3.2.8. NIQUITIN PARCHE TRANSDERMICO 7 mg. ETAPA 3

Expediente : 19903733
 Radicado : 2014051532
 Fecha : 2014/05/02

Interesado : Glaxosmithkline Colombia S.A.

Composición: Nicotina 36mg Parche 7 cm2

Forma farmacéutica: Transdermicos

Indicaciones: Para el alivio de los síntomas producidos por la suspensión del uso del tabaco, como el "deseo" o la ansiedad por el cigarro, incluyendo la que experimentan los fumadores en las mañanas y la disforia o depresión, irritabilidad, frustración y enojo, inquietud, pereza, dificultad de concentración, relacionados también con dejar de fumar.

Contraindicaciones: No deberá emplearse en no fumadores, menores de 18 años, en casos de hipersensibilidad a cualquier componente de la fórmula, ni simultáneamente con otro producto que contenga nicotina.

El grupo técnico de medicamentos de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Comisión Revisora conceptuar sobre los perfiles de disolución, allegados por el interesado mediante radicado No. 2015004263 del 19/01/2015 en respuesta al auto del escrito radicado bajo el número de la referencia. Esta información es extensiva para el radicado 2014051534 del 02/05/2014 correspondiente al expediente 19903732 para la cual de igual manera se solicita la emisión de concepto.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe presentar la validación de la metodología analítica y el protocolo del estudio ya que solo se adjuntan los resultados del mismo.

3.2.9. TRATOBEN 2.5 mg

Expediente : 20099153
 Radicado : 2015125561
 Fecha : 23/09/2015
 Interesado : Pisa Farmacéutica de Colombia S.A.
 Fabricante : Laboratorios pisa S.A. de C.V

Composición: Cada tableta contiene 2.5mg de Metotrexato.

Forma farmacéutica: Tabletas

Indicaciones: Enfermedades neoplásicas: Metotrexato está indicado solo o en combinación con otras drogas, en la terapia de mantenimiento de diferentes afecciones neoplásicas como leucemias linfoblásticas agudas, leucemias meníngeas,

cariocarcinoma, tumores linfoblasticos, linfosarcomas, linfoma de Burkitt, sarcoma osteogénico y tumores de vejiga, cerebro, mama, cérvix, cabeza y cuello, pulmón, ovario y testículo. Otras enfermedades: Psoriasis, Artritis reumatoide, incluyendo artritis reumatoide juvenil de curso poliarticular.

Contraindicaciones: Metotrexato está contraindicado en embarazo, lactancia, alveolitis pulmonar y disfunciones hepáticas y/o renales.

Advertencias: No se debe administrar Metotrexato durante el embarazo y la lactancia. Se debe evitar el embarazo durante un periodo mínimo de tres meses después de recibir tratamiento con metotrexato.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación del Estudio Farmacocinético de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para el producto de la referencia.

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

3.2.10. LACOTEM

Expediente : 20101826
 Radicado : 2015151194
 Fecha : 13/11/2015
 Interesado : Industrial Farmacéutica Unión de Vértices de Tecnofarma S.A.

Composición: Cada comprimido contiene 200mg de Lacosamida.

Forma farmacéutica: Comprimido recubierto

Indicaciones: Terapia concomitante en el tratamiento de la crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en pacientes con epilepsia a partir de los 16 años.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo, a los cacahuates a la soja o a alguno de los excipientes. Bloqueo auriculoventricular (AV) de segundo o tercer grado conocido. Embarazo, lactancia, niños menores de 16 años.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación del Estudio de Bioequivalencia del producto Lacotem® (lacosamida 200 mg comprimidos recubiertos) frente al producto innovador Vimpat® (lacosamida 200 mg comprimidos recubiertos) y la Bioxencion para las

concentraciones del producto Lacotem® (lacosamida 50,100,150 mg) comprimidos recubiertos, para lo cual se allegan perfiles de Disolución comparativos en medios Biorelevantes así 200 mg vs 50 mg, 200 mg vs 100 mg , 200 mg vs 150.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe alcarar los siguientes puntos:

1. Explicar la razón por la cual no se presenta póliza de aseguramiento.
2. Allegar nuevamente la información correspondiente a la curva de calibración para perfiles de disolución, contenida en los folios 50, 59, 62, 63, 68, 71, 72, 73, 92, 93,94, 95, 101, 103, 104, 105 de la documentación allegada, ya que esta no es legible.
3. Adjuntar los resultados correspondientes al perfil de disolución comparativo entre la concentración de 200mg y la de 100mg, ya que no se encontraron en la documentación adjunta.
4. Para la comparación entre las concentraciones de 200mg y la de 150mg adjuntar nuevamente los datos del cálculo del f2 para el medio ácido, ya que los mismos son ilegibles.
5. Allegar los resultados del estudio de bioequivalencia in vivo completos, incluyendo los soportes cromatográficos de los voluntarios. La Sala recuerda que esta información debe ser legible.
6. Allegar la validación de la metodología analítica empleada tanto para el estudio in vivo como para el in vitro.

3.2.11. TIROXIN

Expediente : 19943979
 Radicado : 2015150715
 Fecha : 12/11/2015
 Interesado : Laboratorios Siegfried S.A.S.

Composición: Cada tableta contiene 157.5mg de Levotiroxina Sódica.

Forma farmacéutica: Tabletas.

Indicaciones: Suplemento de la hormona tiroidea.

Contraindicaciones: La levotiroxina está contraindicada en pacientes con tirotoxicosis subclínica (nivel suprimido de la TSH en suero y con niveles normales de t3 y t4) o tirotoxicosis manifiesta no tratadas de cualquier etiología y en pacientes con infarto agudo del miocardio. La levotiroxina está contraindicada en pacientes con insuficiencia suprarrenal sin tratamiento, ya que las hormonas de la tiroides pueden precipitar una crisis suprarrenal aguda al incrementar la depuración metabólica de los glucocorticoides. El tiroxin[®] está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a cualquier ingrediente inactivo presente en las tabletas del el tiroxin[®].

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aprobar el estudio de Bioequivalencia de levotiroxina sodica en forma de tabletas dos preparaciones comerciales; Eutirox[®] fabricado por laboratorios Merck, el cual se denominará como producto de referencia y Tiroxin[®] fabricado por Laboratorios Siegfried S.A.S., el cual se denomina producto prueba.

Lo anterior con el fin de dar cumplimiento al Acta No. 05 de 2014 numeral 3.11.1, y la circular 600-5724-14 de junio de 2015.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe alcarar los siguientes puntos:

1. Explicar la razón por la cual el porcentaje de extrapolación de AUC para T4 es superior al 95%, aun cuando no debería exceder el 20%. Por otro lado no se reporta el AUC de 0 a infinito para T3.
2. Justificar el tiempo de lavado seleccionado.
3. Explicar el efecto período y el efecto secuencia observado en el test de ANOVA para T3 y para T4.
4. Allegar los estudios de estabilidad de las muestras en las diferentes condiciones del ensayo como parte de la validación de la metodología analítica.

3.2.12. ARMOTRAZ[®]

Expediente : 20093868
 Radicado : 2015071092 / 2015143222
 Fecha : 26/10/2015
 Interesado : Raman Wattamwar
 Fabricante : Cipla LTD. Verna Salcete, GOA

Composición: Cada tableta recubierta con película contiene: anastrozol 1 mg

Forma farmacéutica: Tableta Recubierta

Indicaciones:

- Tratamiento de cáncer de seno avanzado con receptores hormonales positivos, en mujeres postmenopáusicas.
- Tratamiento ayudante en cáncer de seno invasivo temprano, con receptores hormonales positivos en mujeres postmenopáusicas.
- Tratamiento ayudante en cáncer de seno invasivo temprano, con receptores hormonales positivos, en mujeres postmenopáusicas que han recibido durante 2 o 3 años tratamiento coadyuvante con tamoxifen

Contraindicaciones:

Las tabletas de armozol están contraindicadas en:

- Mujeres embarazadas o lactantes
- Pacientes con hipersensibilidad conocida al Anastrozol o alguno de los excipientes

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2015010379, emitido mediante Acta No. 17 de 2015, numeral 3.2.4., en el sentido de allegar declaración por parte del fabricante que demuestran que no se han presentado cambios en el proceso o la composición del mismo, que puedan alterar el proceso farmacocinético. Lo anterior con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los estudios farmacocinéticos.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presento respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 17 de 2015, numeral 3.2.4., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los estudios de bioequivalencia para este producto frente al producto Arimidex de Astrazeneca

3.2.13. BRIOBALYN®

Expediente : 20083493
 Radicado : 2015075986 / 2015146584
 Fecha : 05/11/2015
 Interesado : Rimsa Colombia S.A.S
 Fabricante : Representaciones e investigaciones Médicas S.A. de C.V

Composición: Cada cápsula contiene Pregabalina 75 mg

Forma farmacéutica: Cápsula

Indicaciones: Coadyuvante de convulsiones parciales, con o sin generalización secundaria, en pacientes a partir de los 12 años de edad. Tratamiento del dolor neuropático periférico en adultos. Manejo de síndrome de fibromialgia. Para el manejo del trastorno de la ansiedad generalizada (TAG).

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida al principio activo o a cualquiera de los excipientes. Trastornos neuro-psiquiátricos y comportamiento de ideación suicida.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2015010742, emitido mediante Actas No. 17 de 2015, Numeral 3.2.7., en el sentido de allegar el informe final de resultados de la Evaluación de los perfiles de disolución comparativos entre los productos a referencia pH 6,8 y 7,4.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presento respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 17 de 2015, numeral 3.2.7., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los estudios de bioequivalencia para la concentración de 75 mg frente a la concentración de 150 mg, considerando que para esta última se presentaron estudios in vivo usando como referencia el producto Lyrica de Pfizer.

3.2.15. INDIVIR

Expediente : 20071510
 Radicado : 2013150744
 Fecha : 2013/02/18
 Interesado : Laboratorios Chalver de Colombia S.A.

Composición: Cada tableta contiene 2.5mg de Letrozol

Forma farmacéutica: tableta recubierta

Indicaciones: Adyuvante en el tratamiento de mujeres post menopáusicas con receptores positivos de cáncer temprano de seno.

Coadyuvante prolongado en el tratamiento hormono-dependiente de cáncer temprano de seno en mujeres post menopáusicas que han recibido terapia estándar previa con tamoxifeno por 5 años.

Tratamiento de primera línea en mujeres post menopáusicas en tratamiento hormono-dependiente de cáncer de seno avanzado.

Tratamiento en cáncer de seno avanzado en mujeres con desvío de estado menopáusico o artificialmente inducido después de progresión de la enfermedad o recaída que han sido previamente tratadas con terapia anti-estrógenos.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de sus excipientes. Estado endocrino pre menopáusico. Embarazo. Lactancia.

El interesado dio respuesta al concepto emitido por la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora Acta 02/2015 numeral 3.2.6. Concepto: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar los perfiles a disolución a los pHs de 4.5 y 6.8. Por último, la Sala recuerda allegar la validación de la metodología analítica, indicando el tamaño de lote del cual se tomaron las muestras para el ensayo y los datos de potencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, recomienda negar los perfiles de disolución comparativos por cuanto la validación de la metodología analítica está incompleta.

3.2.16. RASAGILINA

Expediente : 20101576
 Radicado : 2015148526
 Fecha : 09/11/2015
 Interesado : Xinetix Pharma S.A.S.
 Fabricante : Macleods Pharmaceuticals Ltd.

Composición: Cada tableta contiene 1mg de Rasagilina

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Tratamiento de la enfermedad idiopática de Parkinson (PD) en monoterapia (sin Levodopa) o en terapia coadyuvante (con Levodopa) en pacientes con fluctuaciones al final de la dosis.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a algunos de los excipientes. Tratamiento concomitante con otros inhibidores de la Monoamino-Oxidasa (MAO) o Peptidina. Deben transcurrir al menos 14 días entre la interrupción de la administración de Rasagilina y el inicio del tratamiento con inhibidores de la MAO o peptidina. Pacientes con insuficiencia hepática grave.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la Evaluación de estudio de bioequivalencia de Rasagilina 1mg en comparación con Azilect 1mg y perfiles de disolución de Rasagilina 0,5mg previo a la solicitud de registro sanitario.

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

3.2.17. TRILEPTAL 300 mg COMPRIMIDOS

Expediente : 19908543
 Radicado : 2015069980 / 2015147885
 Fecha : 06/11/2015
 Interesado : Novartis de Colombia S.A
 Fabricante : Novartis Pharma Stein A.G

Composición: Cada tableta contiene 300 mg de Oxcarbamazepina

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Está indicado para el tratamiento de convulsiones parciales (lo que incluye los tipos de convulsiones simples, complejas y parciales que se convierten en convulsiones secundariamente generalizadas) y de convulsiones tónico clónicas generalizadas en adultos y niños partir de 1 mes de edad.

Indicado como antiepiléptico de primera elección, ya sea en monoterapia o como tratamiento complementario.

Oxcarbamazepina puede remplazar a otros antiepilépticos cuando el tratamiento que se esté administrando no se logre un control suficiente de las convulsiones.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad: durante la comercialización del producto, se han descrito reacciones de hipersensibilidad de clase I (inmediata), como exantema, prurito, urticaria, angioedema y anafilaxia. Se han registrado casos de anafilaxia y angioedema con

afectación de la laringe, la glotis, los labios y los párpados tras la ingestión de la primera dosis o con dosis posteriores de Trileptal®.

Si un paciente sufre estas reacciones durante el tratamiento con Trileptal® se suspenderá la administración del medicamento y se instaurará un tratamiento alternativo. Se informará a los pacientes que hayan sufrido reacciones de hipersensibilidad a la carbamazepina que un 25-30% de ellos pueden padecer reacciones de hipersensibilidad con trileptal®. También pueden producirse reacciones de hipersensibilidad (que incluye las reacciones de hipersensibilidad con afectación multiorgánica) en pacientes sin antecedentes de hipersensibilidad a la carbamazepina. Tales reacciones pueden afectar la piel, el hígado, la sangre y el sistema linfático u otros órganos, individual o colectivamente, en el contexto de una reacción sistémica.

En general, trileptal debe retirarse de inmediato si aparecen signos y síntomas indicativos de reacciones de hipersensibilidad. - efectos dermatológicos: en muy raras ocasiones se han registrado reacciones cutáneas graves, como el síndrome de Stevens-Johnson, la necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell) y el eritema multiforme, asociadas al uso de Trileptal®. Los pacientes con reacciones cutáneas graves pueden necesitar hospitalización, ya que estas afecciones pueden ser peligrosas, aunque excepcionalmente lleguen a ser mortales. Se han registrado casos asociados a Trileptal® tanto en niños como en adultos. El tiempo mediano transcurrido hasta la aparición de la reacción fue de 19 días. Se han registrado varios casos aislados de recidiva de la reacción cutánea grave al reanudar la administración de Trileptal®.

Si un paciente tratado con Trileptal® presenta una reacción cutánea, se considerará la posibilidad de suspender su administración y de prescribir otro antiepiléptico. Farmacogenómica: se tienen cada vez más indicios de que diferentes alelos codificantes del antígeno leucocitario humano (HLA) guardan relación con las reacciones cutáneas adversas que pueden afectar a los pacientes propensos. - asociación con el alelo b*1502 del HLA: estudios retrospectivos efectuados en pacientes de ascendencia china han o de origen tailandés revelaron que existe una estrecha correlación entre las reacciones cutáneas (ssj/net) que se asocian al uso de la carbamazepina y la presencia del alelo b*1502 en estos pacientes. La oxcarbazepina y la carbamazepina tienen una estructura química similar, de modo que es posible que los pacientes portadores del alelo b*1502 corran asimismo un elevado riesgo de padecer reacciones cutáneas, como el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y la necrólisis epidérmica tóxica (NET), con la oxcarbazepina.

La frecuencia del alelo b*1502 oscila entre el 2 y el 12% en poblaciones de ascendencia china han y es aproximadamente igual al 8% en poblaciones tailandesas y superior al 15% en las filipinas y algunas poblaciones malasias. Se han registrado frecuencias alélicas de hasta el 2 y el 6% en corea e india, respectivamente. La frecuencia del alelo b*1502 es insignificante en personas de ascendencia europea, diversas poblaciones

africanas, pueblos indígenas del continente americano, poblaciones de origen hispano y en los nipones (inferior al 1%).

Las frecuencias alélicas enumeradas aquí representan el porcentaje de cromosomas que contienen el alelo de interés en la población especificada, lo cual significa que el porcentaje de pacientes que llevan una copia del alelo en al menos uno de los dos cromosomas (es decir, la "frecuencia de portadores") es casi el doble de la frecuencia alélica. Por lo tanto, el porcentaje de pacientes que pueden correr riesgo es aproximadamente el doble de la frecuencia alélica. En los pacientes con ancestros pertenecientes a poblaciones genéticamente propensas se debe analizar la presencia del alelo b*1502 antes de iniciar un tratamiento con trileptal®.

No debe administrarse a pacientes cuya prueba de detección de b*1502 ha dado resultados positivos, salvo si los beneficios justifican claramente los riesgos. El alelo b*1502 puede constituir un factor de riesgo de desarrollo de ssj/net en pacientes chinos que toman otros antiepilépticos asociados a SSJ/NET. Así pues, en los pacientes portadores de b*1502, hay que considerar la posibilidad de evitar el uso de otros fármacos asociados a SJS/NET si existen tratamientos alternativos igualmente aceptables. Por lo general, no se recomienda el cribado genético en pacientes que pertenecen a poblaciones con baja prevalencia de b*1502 o que ya utilizan trileptal®, pues el riesgo de SJS/NET se limita principalmente a los primeros meses de terapia, con independencia del estado (presencia o ausencia) del b*1502. - asociación con el alelo a*3101 del HLA: el alelo a*3101 puede constituir un factor de riesgo de desarrollo de reacciones cutáneas adversas tales como el SSJ, la NET, el exantema medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), la pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) y el exantema maculo-papuloso.

La frecuencia de este alelo varía sobremanera entre poblaciones étnicas: oscila entre el 2 y el 5% en las poblaciones europeas, es aproximadamente igual al 10% en la población nipona y es inferior al 5% en la mayoría de las poblaciones australianas, asiáticas, africanas y norteamericanas, pero a veces puede ser del 5-12%. Se ha estimado una frecuencia superior al 15% en algunas etnias de américa del sur (Argentina y Brasil), américa del norte (Navajo y Sioux de EE.UU. y Seri de Sonora, México) E india meridional (Tamil Nadu), y de entre el 10 y el 15% en otras etnias nativas de las mismas regiones. Las frecuencias alélicas enumeradas aquí representan el porcentaje de cromosomas que contienen el alelo de interés en la población especificada, lo cual significa que el porcentaje de pacientes que llevan una copia del alelo en al menos uno de los dos cromosomas (es decir, la "frecuencia de portadores") es casi el doble de la frecuencia alélica.

Por lo tanto, el porcentaje de pacientes que pueden correr riesgo es aproximadamente el doble de la frecuencia alélica. Algunos datos indican que el a*3101 se asocia a un mayor riesgo de padecer reacciones cutáneas adversas inducidas por la carbamazepina, p. ej.,

SJS, NET, DRESS o la menos grave pega y exantemas maculo papulosos. No se dispone de datos suficientes para recomendar una prueba de detección de la presencia del alelo a*3101 en los pacientes antes de iniciar el tratamiento con oxcarbazepina. El cribado genético generalmente no se recomienda en las personas que ya utilizan trileptal, pues el riesgo de SJS, NET, PEGA, DRESS y exantema maculo papuloso se limita principalmente a los primeros meses de terapia, con independencia del estado del a*3101.

Limitación del cribado genético: los resultados del cribado genético nunca deben sustituir la vigilancia clínica adecuada y el tratamiento adecuado del paciente. Muchos pacientes asiáticos portadores del b*1502 que reciban Trileptal® no padecerán SJS/NET y los pacientes que carecen de este alelo (cualquiera sea su etnia) no están exentos de padecer SJS/NET. Asimismo, muchos pacientes portadores del a*3101 que reciban trileptal® no padecerán SSJ, NET, DRESS, PEGA ni exantemas maculo papulosos y los pacientes que carecen de este alelo (cualquiera sea su etnia) no están exentos de padecer estas reacciones cutáneas graves. No se ha estudiado la función de otros factores posibles -como, la dosis de antiepiléptico, el cumplimiento del tratamiento, la co-medición, las enfermedades concurrentes y el nivel de monitorización dermatológica- en el desarrollo de estas reacciones cutáneas graves o la morbilidad que de ellas resulta.

- información para los profesionales sanitarios: si fuera necesario realizar una prueba para detectar la presencia del alelo b*1502 del HLA, se recomienda el genotipado de gran resolución. La prueba es positiva si se detectan uno o dos alelos b*1502 y es negativa si no se detecta ninguno. También se recomienda el genotipado de gran resolución para detectar la presencia del alelo a*3101 del HLA. La prueba es positiva si se detectan uno o dos alelos a*3101 y es negativa si no se detecta ninguno. Riesgo de agravamiento de las convulsiones: se ha comunicado un riesgo de agravamiento de las convulsiones con Trileptal®.

Ello se observa especialmente en niños, pero también puede ocurrir en los adultos. En caso de agravamiento de las convulsiones es necesario suspender la administración de Trileptal®. - hiponatremia: se han observado concentraciones séricas de sodio inferiores a 125 mmol/l, usualmente asintomáticas y que no exigen ajustes terapéuticos, hasta en el 2,7% de los pacientes tratados con trileptal®. La experiencia adquirida en los ensayos clínicos indica que las concentraciones séricas de sodio se normalizan después de reducir o de interrumpir la administración de trileptal® o de tratar al paciente de manera conservadora (p.ej., consumo de líquidos restringido). En pacientes con trastornos renales asociados a bajas concentraciones de sodio (p.ej., síndrome de secreción inadecuada de vasopresina [ADH]) o que reciben un tratamiento hiponatremiante simultáneo (p.ej., diuréticos, fármacos asociados a una secreción inadecuada de ADH), se deben valorar las concentraciones séricas de sodio antes de comenzar el tratamiento. De allí en más, se debe volver a determinar las concentraciones séricas de sodio al cabo de unas dos semanas de tratamiento y, luego, una vez por mes durante los primeros tres meses de terapia o según la necesidad clínica.

Estos factores de riesgo pueden ser especialmente importantes en los ancianos. Si el paciente comienza a utilizar hiponatremiantes mientras recibe tratamiento con trileptal®, debe seguirse un procedimiento idéntico al de los controles de la concentración de sodio. En general, si se perciben síntomas clínicos de hiponatremia durante el tratamiento con trileptal®, se puede determinar la concentración sérica de sodio. En otros pacientes dicha concentración puede valorarse cuando se les realicen los análisis usuales de laboratorio. Se debe pesar con periodicidad a todos los pacientes con insuficiencia cardiaca o insuficiencia cardiaca secundaria para determinar la existencia de una retención de líquido. En caso de retención de líquido o de empeoramiento de la enfermedad cardiaca, se debe controlar la concentración sérica de sodio.

La restricción del consumo de agua es una importante medida compensatoria de la hiponatremia. Dado que la oxcarbazepina puede provocar muy esporádicamente alteraciones de la conducción cardíaca, los pacientes con trastornos preexistentes de la conducción (p. ej., bloqueo auriculo - ventricular, arritmia) deben ser objeto de una observación cuidadosa. - hipotiroidismo: el hipotiroidismo es una reacción adversa extremadamente inusual a la oxcarbazepina. No obstante, en los pacientes pediátricos, dada la importancia de las hormonas tiroideas en el desarrollo infantil posterior al nacimiento, es aconsejable efectuar una prueba de la función tiroidea antes de comenzar el tratamiento con Trileptal®, especialmente en los menores de dos años de edad se recomienda la vigilancia de la función tiroidea en todos los pacientes pediátricos durante el tratamiento. - función hepática: se han comunicado casos muy esporádicos de hepatitis, que casi siempre se resolvieron favorablemente.

Ante la sospecha de hepatitis, se debe considerar la posibilidad de interrumpir el tratamiento con Trileptal®. Se debe tener cautela a la hora de administrar tratamiento a pacientes con disfunción hepática grave. Función renal: en los pacientes con disfunción renal (depuración de creatinina inferior a 30 ml/min) se debe tener cautela durante el tratamiento con Trileptal®, especialmente con respecto a la dosis inicial y el aumento de la dosis. - efectos hemáticos: desde la comercialización del producto se han notificado casos muy esporádicos de agranulocitosis, anemia aplásica y pancitopenia en pacientes tratados con trileptal.

Sin embargo, debido a la incidencia tan baja de estas reacciones y a la presencia de factores de confusión (p. ej., enfermedad preexistente, co-medicación), no se ha comprobado que exista una relación de causalidad. Se debe considerar la posibilidad de interrumpir el tratamiento si aparecen signos de depresión medular importante. - trastornos óseos: riesgo de trastorno de la densidad mineral ósea con el uso a largo plazo, que puede conducir al desarrollo de osteopenia, osteoporosis y fracturas. Durante el tratamiento a largo plazo se recomienda monitorear la densidad mineral ósea del paciente.- ideas de suicidio y conductas suicidas: se han comunicado ideas de suicidio y conductas suicidas en pacientes tratados con antiepilépticos en diversas indicaciones.

Un metanálisis de ensayos clínicos con antiepilépticos, aleatorizados y comparativos con placebo, reveló un ligero mayor riesgo de ideas y conductas suicidas. Se desconoce el mecanismo de este riesgo. Por consiguiente, hay que vigilar la manifestación de ideas y conductas suicidas en los pacientes y considerar la posibilidad de administrarles un tratamiento adecuado. Si aparecen tales muestras, se debe aconsejar a los pacientes (y a los cuidadores de los mismos) que busquen asesoramiento médico.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al concepto emitido En el Acta No. 17 de 2015, numeral 3.2.2., en el sentido de allegar carta emitida por Novartis Pharmaceuticals Corporation en la que declara que no se han presentado cambios en el proceso de manufacturación, ni en la composición, ni en los materiales de partida, ni en los cambios materiales de empaque que pudieran alterar el perfil farmacocinético, por lo anterior, no se han desarrollado nuevos estudios desde los conducidos durante el desarrollo clínico de la molécula con los que se evaluó y aprobó la inclusión en normas farmacológicas, con los que fue registrado por primera vez ante el instituto y posteriormente con los que se renovó el registro sanitario en el 2010.

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

Indicaciones: Está indicado para el tratamiento de convulsiones parciales (lo que incluye los tipos de convulsiones simples, complejas y parciales que se convierten en convulsiones secundariamente generalizadas) y de convulsiones tónico clónicas generalizadas en adultos y niños partir de 1 mes de edad.

Indicado como antiepiléptico de primera elección, ya sea en monoterapia o como tratamiento complementario.

Oxcarbamazepina puede reemplazar a otros antiepilépticos cuando el tratamiento que se esté administrando no se logre un control suficiente de las convulsiones.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad: durante la comercialización del producto, se han descrito reacciones de hipersensibilidad de clase I (inmediata), como exantema, prurito, urticaria, angioedema y anafilaxia. Se han registrado casos de anafilaxia y angioedema con afectación de la laringe, la glotis, los labios y los párpados tras la ingestión de la primera dosis o con dosis posteriores de Trileptal®.

Si un paciente sufre estas reacciones durante el tratamiento con Trileptal[®], se suspenderá la administración del medicamento y se instaurará un tratamiento alternativo. Se informará a los pacientes que hayan sufrido reacciones de hipersensibilidad a la carbamazepina que un 25-30% de ellos pueden padecer reacciones de hipersensibilidad con trileptal[®]. También pueden producirse reacciones de hipersensibilidad (que incluye las reacciones de hipersensibilidad con afectación multiorgánica) en pacientes sin antecedentes de hipersensibilidad a la carbamazepina. Tales reacciones pueden afectar la piel, el hígado, la sangre y el sistema linfático u otros órganos, individual o colectivamente, en el contexto de una reacción sistémica.

En general, trileptal debe retirarse de inmediato si aparecen signos y síntomas indicativos de reacciones de hipersensibilidad. - efectos dermatológicos: en muy raras ocasiones se han registrado reacciones cutáneas graves, como el síndrome de Stevens-Johnson, la necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell) y el eritema multiforme, asociadas al uso de Trileptal[®]. Los pacientes con reacciones cutáneas graves pueden necesitar hospitalización, ya que estas afecciones pueden ser peligrosas, aunque excepcionalmente lleguen a ser mortales. Se han registrado casos asociados a Trileptal[®] tanto en niños como en adultos. El tiempo mediano transcurrido hasta la aparición de la reacción fue de 19 días. Se han registrado varios casos aislados de recidiva de la reacción cutánea grave al reanudar la administración de Trileptal[®].

Si un paciente tratado con Trileptal[®] presenta una reacción cutánea, se considerará la posibilidad de suspender su administración y de prescribir otro antiepiléptico. Farmacogenómica: se tienen cada vez más indicios de que diferentes alelos codificantes del antígeno leucocitario humano (HLA) guardan relación con las reacciones cutáneas adversas que pueden afectar a los pacientes propensos. - asociación con el alelo b*1502 del HLA: estudios retrospectivos efectuados en pacientes de ascendencia china han o de origen tailandés revelaron que existe una estrecha correlación entre las reacciones cutáneas (ssj/net) que se asocian al uso de la carbamazepina y la presencia del alelo b*1502 en estos pacientes. La oxcarbazepina y la carbamazepina tienen una estructura química similar, de modo que es posible que los pacientes portadores del alelo b*1502 corran asimismo un elevado riesgo de padecer reacciones cutáneas, como el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y la necrólisis epidérmica tóxica (NET), con la oxcarbazepina.

La frecuencia del alelo b*1502 oscila entre el 2 y el 12% en poblaciones de ascendencia china han y es aproximadamente igual al 8% en poblaciones tailandesas y superior al 15% en las filipinas y algunas poblaciones malasia. Se han registrado frecuencias alélicas de hasta el 2 y el 6% en corea e india, respectivamente. La frecuencia del alelo b*1502 es insignificante en personas de ascendencia europea, diversas poblaciones africanas, pueblos indígenas del

continente americano, poblaciones de origen hispano y en los nipones (inferior al 1%).

Las frecuencias alélicas enumeradas aquí representan el porcentaje de cromosomas que contienen el alelo de interés en la población especificada, lo cual significa que el porcentaje de pacientes que llevan una copia del alelo en al menos uno de los dos cromosomas (es decir, la "frecuencia de portadores") es casi el doble de la frecuencia alélica. Por lo tanto, el porcentaje de pacientes que pueden correr riesgo es aproximadamente el doble de la frecuencia alélica. En los pacientes con ancestros pertenecientes a poblaciones genéticamente propensas se debe analizar la presencia del alelo b*1502 antes de iniciar un tratamiento con trileptal®.

No debe administrarse a pacientes cuya prueba de detección de b*1502 ha dado resultados positivos, salvo si los beneficios justifican claramente los riesgos. El alelo b*1502 puede constituir un factor de riesgo de desarrollo de ssj/net en pacientes chinos que toman otros antiepilépticos asociados a SSJ/NET. Así pues, en los pacientes portadores de b*1502, hay que considerar la posibilidad de evitar el uso de otros fármacos asociados a SJS/NET si existen tratamientos alternativos igualmente aceptables. Por lo general, no se recomienda el cribado genético en pacientes que pertenecen a poblaciones con baja prevalencia de b*1502 o que ya utilizan trileptal®, pues el riesgo de SJS/NET se limita principalmente a los primeros meses de terapia, con independencia del estado (presencia o ausencia) del b*1502. - asociación con el alelo a*3101 del HLA: el alelo a*3101 puede constituir un factor de riesgo de desarrollo de reacciones cutáneas adversas tales como el SSJ, la NET, el exantema medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), la pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) y el exantema maculopapuloso.

La frecuencia de este alelo varía sobremanera entre poblaciones étnicas: oscila entre el 2 y el 5% en las poblaciones europeas, es aproximadamente igual al 10% en la población nipona y es inferior al 5% en la mayoría de las poblaciones australianas, asiáticas, africanas y norteamericanas, pero a veces puede ser del 5-12%. Se ha estimado una frecuencia superior al 15% en algunas etnias de América del sur (Argentina y Brasil), América del norte (Navajo y Sioux de EE.UU. y Seri de Sonora, México) e India meridional (Tamil Nadu), y de entre el 10 y el 15% en otras etnias nativas de las mismas regiones. Las frecuencias alélicas enumeradas aquí representan el porcentaje de cromosomas que contienen el alelo de interés en la población especificada, lo cual significa que el porcentaje de pacientes que llevan una copia del alelo en al menos uno de los dos cromosomas (es decir, la "frecuencia de portadores") es casi el doble de la frecuencia alélica.

Por lo tanto, el porcentaje de pacientes que pueden correr riesgo es aproximadamente el doble de la frecuencia alélica. Algunos datos indican que el a*3101 se asocia a un mayor riesgo de padecer reacciones cutáneas adversas inducidas por la carbamazepina, p. ej., SJS, NET, DRESS o la menos grave pega y exantemas maculo papulosos. No se dispone de datos suficientes para recomendar una prueba de detección de la presencia del alelo a*3101 en los pacientes antes de iniciar el tratamiento con oxcarbazepina. El cribado genético generalmente no se recomienda en las personas que ya utilizan trileptal, pues el riesgo de SJS, NET, PEGA, DRESS y exantema maculo papuloso se limita principalmente a los primeros meses de terapia, con independencia del estado del a*3101.

Limitación del cribado genético: los resultados del cribado genético nunca deben sustituir la vigilancia clínica adecuada y el tratamiento adecuado del paciente. Muchos pacientes asiáticos portadores del b*1502 que reciban Trileptal® no padecerán SJS/NET y los pacientes que carecen de este alelo (cualquiera sea su etnia) no están exentos de padecer SJS/NET. Asimismo, muchos pacientes portadores del a*3101 que reciban trileptal® no padecerán SSJ, NET, DRESS, PEGA ni exantemas maculo papulosos y los pacientes que carecen de este alelo (cualquiera sea su etnia) no están exentos de padecer estas reacciones cutáneas graves. No se ha estudiado la función de otros factores posibles -como, la dosis de antiepiléptico, el cumplimiento del tratamiento, la co-medicación, las enfermedades concurrentes y el nivel de monitorización dermatológica- en el desarrollo de estas reacciones cutáneas graves o la morbilidad que de ellas resulta. - información para los profesionales sanitarios: si fuera necesario realizar una prueba para detectar la presencia del alelo b*1502 del HLA, se recomienda el genotipado de gran resolución. La prueba es positiva si se detectan uno o dos alelos b*1502 y es negativa si no se detecta ninguno. También se recomienda el genotipado de gran resolución para detectar la presencia del alelo a*3101 del HLA. La prueba es positiva si se detectan uno o dos alelos a*3101 y es negativa si no se detecta ninguno. **Riesgo de agravamiento de las convulsiones:** se ha comunicado un riesgo de agravamiento de las convulsiones con Trileptal®.

Ello se observa especialmente en niños, pero también puede ocurrir en los adultos. En caso de agravamiento de las convulsiones es necesario suspender la administración de Trileptal®. - hiponatremia: se han observado concentraciones séricas de sodio inferiores a 125 mmol/l, usualmente asintomáticas y que no exigen ajustes terapéuticos, hasta en el 2,7% de los pacientes tratados con trileptal®. La experiencia adquirida en los ensayos clínicos indica que las concentraciones séricas de sodio se normalizan después de reducir o de interrumpir la administración de trileptal® o de tratar al paciente de manera conservadora (p.ej., consumo de líquidos restringido). En pacientes con trastornos renales asociados a bajas concentraciones de sodio (p.ej., síndrome de secreción inadecuada de

vasopresina [ADH]) o que reciben un tratamiento hiponatremiante simultáneo (p.ej., diuréticos, fármacos asociados a una secreción inadecuada de ADH), se deben valorar las concentraciones séricas de sodio antes de comenzar el tratamiento. De allí en más, se debe volver a determinar las concentraciones séricas de sodio al cabo de unas dos semanas de tratamiento y, luego, una vez por mes durante los primeros tres meses de terapia o según la necesidad clínica.

Estos factores de riesgo pueden ser especialmente importantes en los ancianos. Si el paciente comienza a utilizar hiponatremiantes mientras recibe tratamiento con trileptal®, debe seguirse un procedimiento idéntico al de los controles de la concentración de sodio. En general, si se perciben síntomas clínicos de hiponatremia durante el tratamiento con trileptal®, se puede determinar la concentración sérica de sodio. En otros pacientes dicha concentración puede valorarse cuando se les realicen los análisis usuales de laboratorio. Se debe pesar con periodicidad a todos los pacientes con insuficiencia cardíaca o insuficiencia cardíaca secundaria para determinar la existencia de una retención de líquido. En caso de retención de líquido o de empeoramiento de la enfermedad cardíaca, se debe controlar la concentración sérica de sodio.

La restricción del consumo de agua es una importante medida compensatoria de la hiponatremia. Dado que la oxcarbazepina puede provocar muy esporádicamente alteraciones de la conducción cardíaca, los pacientes con trastornos preexistentes de la conducción (p. ej., bloqueo auriculo - ventricular, arritmia) deben ser objeto de una observación cuidadosa. - hipotiroidismo: el hipotiroidismo es una reacción adversa extremadamente inusual a la oxcarbazepina. No obstante, en los pacientes pediátricos, dada la importancia de las hormonas tiroideas en el desarrollo infantil posterior al nacimiento, es aconsejable efectuar una prueba de la función tiroidea antes de comenzar el tratamiento con Trileptal®, especialmente en los menores de dos años de edad se recomienda la vigilancia de la función tiroidea en todos los pacientes pediátricos durante el tratamiento. - función hepática: se han comunicado casos muy esporádicos de hepatitis, que casi siempre se resolvieron favorablemente.

Ante la sospecha de hepatitis, se debe considerar la posibilidad de interrumpir el tratamiento con Trileptal®. Se debe tener cautela a la hora de administrar tratamiento a pacientes con disfunción hepática grave. Función renal: en los pacientes con disfunción renal (depuración de creatinina inferior a 30 ml/min) se debe tener cautela durante el tratamiento con Trileptal®, especialmente con respecto a la dosis inicial y el aumento de la dosis. - efectos hemáticos: desde la comercialización del producto se han notificado casos muy esporádicos de agranulocitosis, anemia aplásica y pancitopenia en pacientes tratados con trileptal.

Sin embargo, debido a la incidencia tan baja de estas reacciones y a la presencia de factores de confusión (p. ej., enfermedad preexistente, co-medicación), no se ha comprobado que exista una relación de causalidad. Se debe considerar la posibilidad de interrumpir el tratamiento si aparecen signos de depresión medular importante. - trastornos óseos: riesgo de trastorno de la densidad mineral ósea con el uso a largo plazo, que puede conducir al desarrollo de osteopenia, osteoporosis y fracturas. Durante el tratamiento a largo plazo se recomienda monitorear la densidad mineral ósea del paciente.- ideas de suicidio y conductas suicidas: se han comunicado ideas de suicidio y conductas suicidas en pacientes tratados con antiepilépticos en diversas indicaciones. Un metanálisis de ensayos clínicos con antiepilépticos, aleatorizados y comparativos con placebo, reveló un ligero mayor riesgo de ideas y conductas suicidas. Se desconoce el mecanismo de este riesgo. Por consiguiente, hay que vigilar la manifestación de ideas y conductas suicidas en los pacientes y considerar la posibilidad de administrarles un tratamiento adecuado. Si aparecen tales muestras, se debe aconsejar a los pacientes (y a los cuidadores de los mismos) que busquen asesoramiento médico

3.2.18. COSAMIDE

Expediente : 20102176
 Radicado : 2015155121
 Fecha : 20/11/2015
 Interesado : Xinetix Pharma S.A.S.
 Fabricante : MSN Laboratories Private Limited.

Composición: Cada tableta cubierta contiene 50mg de Lacosamide.

Forma farmacéutica: Tableta cubierta

Indicaciones: Terapia concomitante en el tratamiento de la crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en pacientes con epilepsia a partir de los 16 años.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo, a los cacahuetes, a la soja o a alguno de los excipientes. Bloqueo aurículo-ventricular (AV) de segundo o tercer grado conocido. Embarazo, lactancia, niños menores de 16 años.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de Comisión Revisora la aprobación de los estudios farmacocinéticos del producto COSAMIDE (Lacosamida) Tabletas cubiertas 50mg, 100mg, 150mg y 200mg.

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

3.3. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

A) PRODUCTOS BIOLÓGICOS/BIOTECNOLÓGICOS

3.3.1. PRIVIGEN

Expediente : 20014500 / 20014504
 Radicado : 2014078819 / 2014078801
 Fecha : 27/10/2015
 Interesado : CSL Behring AG.

Composición: Cada 100 mL de solución inyectable contiene proteína humana (inmunoglobulina G (IgG) < 98 %) 10g.

Forma farmacéutica: Solución inyectable.

Indicaciones: Terapia de reemplazo en: síndromes de inmunodeficiencia primaria tales como: agammaglobulinemia e hipogammaglobulinemia congénitas, inmunodeficiencia común variable, síndrome de wiskott-aldrich, mieloma o leucemia linfática crónica con hipogammaglobulinemia secundaria grave e infecciones recurrentes, niños con infección de VIH congénita e infecciones recurrentes, inmunomodulación, púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) en niños o adultos con riesgo elevado de hemorragia o antes de una intervención quirúrgica, para corregir el recuento de plaquetas, síndrome de guillain-barré · síndrome de kawasaki, alotrasplante de médula ósea.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o al excipiente. Hipersensibilidad a la inmunoglobulina homóloga, especialmente en los casos de baja incidencia de la deficiencia de IGA, en los que el paciente presenta anticuerpos contra la IGA. Pacientes con hiperprolinemia. Esta es una enfermedad muy poco frecuente que solamente afecta a pocas familias a nivel mundial.

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

- Modificación de indicaciones.
- Inserto versión 04_Mayo de 2013

Nuevas indicaciones:

Terapia de reemplazo en:

- Síndromes de inmunodeficiencia primaria (IDP) tales como:
 - agammaglobulinemia e hipogammaglobulinemia congénitas
 - inmunodeficiencia común variable
 - inmunodeficiencia combinada grave
 - síndrome de Wiskott_Aldrich
- Mieloma o leucemia linfocítica crónica con hipogammaglobulinemia secundaria grave e infecciones recurrentes.
- Niños con SIDA congénito e infecciones recurrentes.
- Inmunomodulación
- Púrpura trombocitopénica inmunológica (PTI) en niños o adultos con riesgo elevado de hemorragia o antes de una intervención quirúrgica, para corregir el recuento de plaquetas.
- Síndrome de Guillain_Barré
- Enfermedad de Kawasaki
- Polineuropatía Desmielinizante Inflamatoria Crónica (CIDP) en adultos, niños y adolescentes (0 a 18 años de edad)
- Alotrasplante de médula ósea

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

- **Modificación de indicaciones.**
- **Inserto versión 04_Mayo de 2013**

Nuevas indicaciones:

Terapia de reemplazo en:

- **Síndromes de inmunodeficiencia primaria (IDP) tales como:**
 - **agammaglobulinemia e hipogammaglobulinemia congénitas**
 - **inmunodeficiencia común variable**
 - **inmunodeficiencia combinada grave**
 - **síndrome de Wiskott_Aldrich**
- **Mieloma o leucemia linfocítica crónica con hipogammaglobulinemia secundaria grave e infecciones recurrentes.**
- **Niños con SIDA congénito e infecciones recurrentes.**

Inmunomodulación

- **Púrpura trombocitopénica inmunológica (PTI) en niños o adultos con riesgo elevado de hemorragia o antes de una intervención quirúrgica, para corregir el recuento de plaquetas.**
- **Síndrome de Guillain_Barré**
- **Enfermedad de Kawasaki**
- **Polineuropatía Desmielinizante Inflamatoria Crónica (CIDP) en adultos, niños y adolescentes (0 a 18 años de edad)**

Alotrasplante de médula ósea

3.3.2. MAGNION

Expediente : 20046397
 Radicado : 2015152972
 Fecha : 18/11/2015
 Interesado : Laboratorios Synthesis S.A.S

Composición: Cada vial contiene toxina botulínica tipo A 100 UI

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Oftalmología: Blefaroespasma esencial benigno o asociado a Distonía, estrabismo o distonía focal. Tratamiento de líneas glabellares moderadas y severas.

Contraindicaciones: Magnion® debe ser administrado por un profesional médico con la debida calificación y experiencia para su uso, siguiendo las dosis y frecuencia de administración recomendadas.

- **Embarazo:** No se dispone de datos suficientes sobre el uso de la toxina botulínica en mujeres embarazadas. Los estudios de reproducción en animales con toxina botulínica han mostrado que existe toxicidad. Se desconoce el riesgo potencial en humanos, por lo tanto no se recomienda el uso de Magnion® durante el embarazo.
- **Lactancia:** Se desconoce si la toxina botulínica tipo A se excreta en la leche materna, por lo que no se recomienda el uso de Magnion® durante la lactancia.
- **Pediatría:** No se ha demostrado la eficacia y seguridad de la toxina botulínica tipo A en el tratamiento de blefaroespasma y líneas glabellares en menores de 18 años, por lo que no se recomienda el uso de Magnion® en la población adolescente y pediátrica.
- **Geriatría:** Los estudios de Magnion® han sido en poblaciones adultas hasta los 75 años, en donde todos los pacientes independientemente de la edad han recibido la misma dosificación, sin embargo se recomienda en este grupo de personas la menor dosis efectiva.

- **Oftalmología:** En los tejidos blandos del párpado se puede producir equimosis fácilmente. Este efecto se reduce aplicando presión inmediata en el sitio de inyección. Debido a la actividad anticolinérgica de la toxina botulínica tipo A, se deberá tener especial precaución cuando se decida tratar con Magnión® a pacientes con riesgo de Glaucoma de ángulo cerrado. El parpadeo reducido debido a la inyección de toxina botulínica tipo A en el músculo orbicular, puede conducir a lesión corneal. Se debe comprobar cuidadosamente la sensibilidad de la cornea en aquellos ojos que hayan sido operados previamente, para no inyectar en la región del párpado inferior y evitar el ectropión. Se debe verificar y tratar cualquier defecto epitelial en la zona. En presencia de alguno de estos casos, puede ser necesario el uso de gotas protectoras, pomadas, lentes de contacto blandos o el cierre del ojo mediante parches u otros medios.
- La toxina botulínica tipo A puede producir posibles efectos de debilidad muscular remota al sitio de inyección. Los síntomas pueden incluir debilidad muscular, disfagia, neumonía por aspiración, trastornos del habla y depresión respiratoria. Estas reacciones pueden ser potencialmente fatales. Los pacientes que presenten alguno de estos síntomas después de la administración de Magnion® deben acudir de inmediato a un centro asistencial y consultar con un médico.
- Pacientes con historia de trastornos neurológicos subyacentes, disfagia o aspiración, si requieren ser tratados con Magnion® debe ser bajo extrema precaución por un médico especialista y solo si los beneficios superan los riesgos.
- Se han notificado raramente reacciones de hipersensibilidad graves y/o inmediatas que incluyen anafilaxia, enfermedad del suero, urticaria, edema de tejidos blandos y disnea con el uso de toxina botulínica tipo A. Algunas de estas reacciones se han descrito con el uso de toxina botulínica tipo A sola o junto con otros productos asociados a otras reacciones similares. Si se producen tales reacciones tras la aplicación de Magnion® se debe interrumpir el tratamiento e instituir una terapia médica apropiada.
- Algunos pacientes tratados con dosis terapéuticas de toxina botulínica tipo A pueden experimentar debilidad muscular exagerada. Los pacientes con trastornos neurológicos subyacentes, presentan un riesgo mayor de sufrir este tipo de reacciones adversas.
- Se debe tener extrema precaución en la administración de Magnion® en pacientes con neuropatías motoras periféricas (esclerosis lateral amiotrófica) o en pacientes con trastornos de la transmisión neuromuscular (Miastenia Gravis, Eaton-Labert), ya que este tipo de personas pueden tener una sensibilidad aumentada a la toxina botulínica tipo A, lo que puede dar lugar a debilidad muscular excesiva y por consiguiente presentan un riesgo aumentado de efectos sistémicos clínicamente significativos como disfagia o insuficiencia respiratoria grave, aun cuando se usen dosis terapéuticas usuales, por lo cual no se recomienda el uso de Magnion® en este tipo de pacientes.

- Se debe tener precaución al administrar Magnion® cuando exista inflamación en el sitio de la inyección propuesto o cuando exista excesiva debilidad o atrofia en el músculo diana.
- Las fluctuaciones del efecto clínico durante el uso repetido de la toxina botulínica tipo A pueden ser debidas a los distintos procedimientos de reconstitución del contenido del vial, intervalos de inyección, músculos inyectados y las variaciones propias de los valores de potencia derivados del método biológico empleado.
- La formación de anticuerpos neutralizantes a la toxina botulínica tipo A, puede reducir la eficacia del tratamiento, ya que inactiva la actividad biológica de este principio activo. Los resultados de algunos estudios sugieren que las inyecciones de toxina botulínica tipo A a intervalos más frecuentes o en dosificaciones más altas, pueden tener un incremento en la incidencia de formación de anticuerpos.
- Magnion® contiene albumina sérica humana. Cuando se administran medicamentos preparados a partir de suero o plasma, no se puede descartar completamente la posibilidad de enfermedades infecciosas causadas por la transmisión de agentes infecciosos. Para reducir el riesgo de transmisión de este tipo de entidades, se aplican controles estrictos en la selección de los donantes de sangre y de sus donaciones, tomando las precauciones necesarias y adecuadas, incluyendo procesos de inactivación de virus en los procesos de producción.
- Como con cualquier otro tipo de inyección, se pueden producir lesiones asociadas al procedimiento de inoculación, como infección, dolor, inflamación, parestesia, hipoestesia, hinchazón, edema, eritema y/o hemorragia o hematoma localizados. El dolor asociado al pinchazo con la aguja y la ansiedad, puede dar lugar a respuestas vaso-vagales (síncope o hipotensión).
- Se debe tener cuidado al realizar inyecciones de Magnion® cerca de estructuras anatómicas vulnerables.
- No se puede predecir a priori el efecto de la toxina botulínica tipo A, sobre la capacidad de conducir o utilizar maquinaria. Sus efectos solo se pueden evaluar después del tratamiento

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

- Modificación de indicaciones.
- Modificación de Precauciones y advertencias

Nuevas Indicaciones: Oftalmología: Blefaroespasma esencial benigno o asociado a Distonía, estrabismo o distonía focal. Tratamiento de líneas glabellares moderadas y severas. Tratamiento coadyuvante o alternativo en Parálisis cerebral, Espasticidad, Distonías y/o Mioclonias que cursen con fenómenos distónicos.

Nuevas Precauciones y advertencias: Magnion® debe ser administrado por un profesional médico con la debida calificación y experiencia para su uso, siguiendo las dosis y frecuencia de administración recomendadas.

- Embarazo: No se dispone de datos suficientes sobre el uso de la toxina botulínica en mujeres embarazadas. Los estudios de reproducción en animales con toxina botulínica han mostrado que existe toxicidad. Se desconoce el riesgo potencial en humanos, por lo tanto no se recomienda el uso de Magnion® durante el embarazo.
- Lactancia: Se desconoce si la toxina botulínica tipo A se excreta en la leche materna, por lo que no se recomienda el uso de Magnion® durante la lactancia.
- Pediatría: Magnion® ha sido utilizado con éxito durante el tratamiento de la espasticidad asociada a parálisis cerebral en niños desde los 2 a los 10 años de edad. La dosis total administrada y la periodicidad del tratamiento, dependen de la evolución del cuadro clínico y del criterio médico. No se ha demostrado la eficacia y seguridad de la toxina botulínica tipo A en el tratamiento de blefaroespasma y líneas glabellares en menores de 18 años, por lo que no se recomienda el uso de Magnion® en la población adolescente y pediátrica, con este tipo de objetivo terapéutico.
- Geriatria: Los estudios de Magnion® han sido en poblaciones adultas hasta los 75 años, en donde todos los pacientes independientemente de la edad han recibido la misma dosificación, sin embargo se recomienda en este grupo de personas la menor dosis efectiva.
- Oftalmología: En los tejidos blandos del párpado se puede producir equimosis fácilmente. Este efecto se reduce aplicando presión inmediata en el sitio de inyección. Debido a la actividad anticolinérgica de la toxina botulínica tipo A, se deberá tener especial precaución cuando se decida tratar con Magnion® a pacientes con riesgo de Glaucoma de ángulo cerrado. El parpadeo reducido debido a la inyección de toxina botulínica tipo A en el músculo orbicular, puede conducir a lesión corneal. Se debe comprobar cuidadosamente la sensibilidad de la cornea en aquellos ojos que hayan sido operados previamente, para no inyectar en la región del párpado inferior y evitar el ectropión. Se debe verificar y tratar cualquier defecto epitelial en la zona. En presencia de alguno de estos casos, puede ser necesario el uso de gotas protectoras, pomadas, lentes de contacto blandos o el cierre del ojo mediante parches u otros medios.
- La toxina botulínica tipo A puede producir posibles efectos de debilidad muscular remota al sitio de inyección. Los síntomas pueden incluir debilidad muscular, disfagia, neumonía por aspiración, trastornos del habla y depresión respiratoria. Estas reacciones pueden ser potencialmente fatales. Los pacientes que presenten alguno de estos síntomas después de la administración de Magnion® deben acudir de inmediato a un centro asistencial y consultar con un médico.
- Pacientes con historia de trastornos neurológicos subyacentes, disfagia o aspiración, si requieren ser tratados con Magnion® debe ser bajo extrema precaución por un médico especialista y solo si los beneficios superan los riesgos.

- Se han notificado raramente reacciones de hipersensibilidad graves y/o inmediatas que incluyen anafilaxia, enfermedad del suero, urticaria, edema de tejidos blandos y disnea con el uso de toxina botulínica tipo A. Algunas de estas reacciones se han descrito con el uso de toxina botulínica tipo A sola o junto con otros productos asociados a otras reacciones similares. Si se producen tales reacciones tras la aplicación de Magnion® se debe interrumpir el tratamiento e instituir una terapia médica apropiada.
- Algunos pacientes tratados con dosis terapéuticas de toxina botulínica tipo A pueden experimentar debilidad muscular exagerada. Los pacientes con trastornos neurológicos subyacentes, presentan un riesgo mayor de sufrir este tipo de reacciones adversas.
- Se debe tener extrema precaución en la administración de Magnion® en pacientes con neuropatías motoras periféricas (esclerosis lateral amiotrófica) o en pacientes con trastornos de la transmisión neuromuscular (Miastenia Gravis, Eaton-Labert), ya que este tipo de personas pueden tener una sensibilidad aumentada a la toxina botulínica tipo A, lo que puede dar lugar a debilidad muscular excesiva y por consiguiente presentan un riesgo aumentado de efectos sistémicos clínicamente significativos como disfagia o insuficiencia respiratoria grave, aun cuando se usen dosis terapéuticas usuales, por lo cual no se recomienda el uso de Magnion® en este tipo de pacientes.
- Se debe tener precaución al administrar Magnion® cuando exista inflamación en el sitio de la inyección propuesto o cuando exista excesiva debilidad o atrofia en el músculo diana.
- Las fluctuaciones del efecto clínico durante el uso repetido de la toxina botulínica tipo A pueden ser debidas a los distintos procedimientos de reconstitución del contenido del vial, intervalos de inyección, músculos inyectados y las variaciones propias de los valores de potencia derivados del método biológico empleado.
- La formación de anticuerpos neutralizantes a la toxina botulínica tipo A, puede reducir la eficacia del tratamiento, ya que inactiva la actividad biológica de este principio activo. Los resultados de algunos estudios sugieren que las inyecciones de toxina botulínica tipo A a intervalos más frecuentes o en dosificaciones más altas, pueden tener un incremento en la incidencia de formación de anticuerpos.
- Magnion® contiene albumina sérica humana. Cuando se administran medicamentos preparados a partir de suero o plasma, no se puede descartar completamente la posibilidad de enfermedades infecciosas causadas por la transmisión de agentes infecciosos. Para reducir el riesgo de transmisión de este tipo de entidades, se aplican controles estrictos en la selección de los donantes de sangre y de sus donaciones, tomando las precauciones necesarias y adecuadas, incluyendo procesos de inactivación de virus en los procesos de producción.
- Como con cualquier otro tipo de inyección, se pueden producir lesiones asociadas al procedimiento de inoculación, como infección, dolor, inflamación, parestesia, hipoestesia, hinchazón, edema, eritema y/o hemorragia o hematoma localizados. El

dolor asociado al pinchazo con la aguja y la ansiedad, puede dar lugar a respuestas vaso-vagales (síncope o hipotensión).

- Se debe tener cuidado al realizar inyecciones de Magnion® cerca de estructuras anatómicas vulnerables.
- No se puede predecir a priori el efecto de la toxina botulínica tipo A, sobre la capacidad de conducir o utilizar maquinaria. Sus efectos solo se pueden evaluar después 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:

- **Modificación de Indicaciones**
- **Modificación de Precauciones y Advertencias**

Las cuales en adelante a figuraran:

Indicaciones: Oftalmología: Blefaroespasmio esencial benigno o asociado a Distonía, estrabismo o distonía focal. Tratamiento de líneas glabellares moderadas y severas. Tratamiento coadyuvante o alternativo en Parálisis cerebral, Espasticidad, Distonías y/o Mioclonias que cursen con fenómenos distónicos.

Precauciones y advertencias: Magnion® debe ser administrado por un profesional médico con la debida calificación y experiencia para su uso, siguiendo las dosis y frecuencia de administración recomendadas.

- **Embarazo:** No se dispone de datos suficientes sobre el uso de la toxina botulínica en mujeres embarazadas. Los estudios de reproducción en animales con toxina botulínica han mostrado que existe toxicidad. Se desconoce el riesgo potencial en humanos, por lo tanto no se recomienda el uso de Magnion® durante el embarazo.
- **Lactancia:** Se desconoce si la toxina botulínica tipo A se excreta en la leche materna, por lo que no se recomienda el uso de Magnion® durante la lactancia.
- **Pediatría:** Magnion® ha sido utilizado con éxito durante el tratamiento de la espasticidad asociada a parálisis cerebral en niños desde los 2 a los 10 años de edad. La dosis total administrada y la periodicidad del tratamiento, dependen de la evolución del cuadro clínico y del criterio médico. No se ha demostrado la eficacia y seguridad de la toxina botulínica tipo A en el tratamiento de blefaroespasmio y líneas glabellares en menores de 18 años, por lo que no se recomienda el uso de Magnion® en la población adolescente y pediátrica, con este tipo de objetivo terapéutico.

- **Geriatría:** Los estudios de Magnion® han sido en poblaciones adultas hasta los 75 años, en donde todos los pacientes independientemente de la edad han recibido la misma dosificación, sin embargo se recomienda en este grupo de personas la menor dosis efectiva.
- **Oftalmología:** En los tejidos blandos del párpado se puede producir equimosis fácilmente. Este efecto se reduce aplicando presión inmediata en el sitio de inyección. Debido a la actividad anticolinérgica de la toxina botulínica tipo A, se deberá tener especial precaución cuando se decida tratar con Magnion® a pacientes con riesgo de Glaucoma de ángulo cerrado. El parpadeo reducido debido a la inyección de toxina botulínica tipo A en el músculo orbicular, puede conducir a lesión corneal. Se debe comprobar cuidadosamente la sensibilidad de la cornea en aquellos ojos que hayan sido operados previamente, para no inyectar en la región del párpado inferior y evitar el ectropión. Se debe verificar y tratar cualquier defecto epitelial en la zona. En presencia de alguno de estos casos, puede ser necesario el uso de gotas protectoras, pomadas, lentes de contacto blandos o el cierre del ojo mediante parches u otros medios.
- La toxina botulínica tipo A puede producir posibles efectos de debilidad muscular remota al sitio de inyección. Los síntomas pueden incluir debilidad muscular, disfagia, neumonía por aspiración, trastornos del habla y depresión respiratoria. Estas reacciones pueden ser potencialmente fatales. Los pacientes que presenten alguno de estos síntomas después de la administración de Magnion® deben acudir de inmediato a un centro asistencial y consultar con un médico.
- Pacientes con historia de trastornos neurológicos subyacentes, disfagia o aspiración, si requieren ser tratados con Magnion® debe ser bajo extrema precaución por un médico especialista y solo si los beneficios superan los riesgos.
- Se han notificado raramente reacciones de hipersensibilidad graves y/o inmediatas que incluyen anafilaxia, enfermedad del suero, urticaria, edema de tejidos blandos y disnea con el uso de toxina botulínica tipo A. Algunas de estas reacciones se han descrito con el uso de toxina botulínica tipo A sola o junto con otros productos asociados a otras reacciones similares. Si se producen tales reacciones tras la aplicación de Magnion® se debe interrumpir el tratamiento e instituir una terapia médica apropiada.
- Algunos pacientes tratados con dosis terapéuticas de toxina botulínica tipo A pueden experimentar debilidad muscular exagerada. Los pacientes con trastornos neurológicos subyacentes, presentan un riesgo mayor de sufrir este tipo de reacciones adversas.
- Se debe tener extrema precaución en la administración de Magnion® en pacientes con neuropatías motoras periféricas (esclerosis lateral amiotrófica) o en pacientes con trastornos de la transmisión neuromuscular (Miastenia

Gravis, Eaton-Labert), ya que este tipo de personas pueden tener una sensibilidad aumentada a la toxina botulínica tipo A, lo que puede dar lugar a debilidad muscular excesiva y por consiguiente presentan un riesgo aumentado de efectos sistémicos clínicamente significativos como disfagia o insuficiencia respiratoria grave, aun cuando se usen dosis terapéuticas usuales, por lo cual no se recomienda el uso de Magnion® en este tipo de pacientes.

- Se debe tener precaución al administrar Magnion® cuando exista inflamación en el sitio de la inyección propuesto o cuando exista excesiva debilidad o atrofia en el músculo diana.
- Las fluctuaciones del efecto clínico durante el uso repetido de la toxina botulínica tipo A pueden ser debidas a los distintos procedimientos de reconstitución del contenido del vial, intervalos de inyección, músculos inyectados y las variaciones propias de los valores de potencia derivados del método biológico empleado.
- La formación de anticuerpos neutralizantes a la toxina botulínica tipo A, puede reducir la eficacia del tratamiento, ya que inactiva la actividad biológica de este principio activo. Los resultados de algunos estudios sugieren que las inyecciones de toxina botulínica tipo A a intervalos más frecuentes o en dosificaciones más altas, pueden tener un incremento en la incidencia de formación de anticuerpos.
- Magnion® contiene albumina sérica humana. Cuando se administran medicamentos preparados a partir de suero o plasma, no se puede descartar completamente la posibilidad de enfermedades infecciosas causadas por la transmisión de agentes infecciosos. Para reducir el riesgo de transmisión de este tipo de entidades, se aplican controles estrictos en la selección de los donantes de sangre y de sus donaciones, tomando las precauciones necesarias y adecuadas, incluyendo procesos de inactivación de virus en los procesos de producción.
- Como con cualquier otro tipo de inyección, se pueden producir lesiones asociadas al procedimiento de inoculación, como infección, dolor, inflamación, parestesia, hipoestesia, hinchazón, edema, eritema y/o hemorragia o hematoma localizados. El dolor asociado al pinchazo con la aguja y la ansiedad, puede dar lugar a respuestas vaso-vagales (síncope o hipotensión).
- Se debe tener cuidado al realizar inyecciones de Magnion® cerca de estructuras anatómicas vulnerables.
- No se puede predecir a priori el efecto de la toxina botulínica tipo A, sobre la capacidad de conducir o utilizar maquinaria. Sus efectos solo se pueden evaluar después del tratamiento.

B) PRODUCTOS DE SINTESIS

3.3.3. OLYSIO

Expediente : 20085307
 Radicado : 2015112824
 Fecha : 28/08/2015
 Interesado : Janssen Cilag S.A.

Composición: Simeprevir Sal Sodica Equivalente A Simeprevir Base

Forma farmacéutica: Capsula dura

Indicaciones: Simeprevir Está Indicado Para El Tratamiento De Hepatitis Crónica C (Chc) Infección Genotipo 1 O Genotipo 4, En Combinación Con Peginterferón Alfa Y Ribavirina, En Adultos Con Enfermedad Hepática Compensada (Incluyendo Cirrosis) Con O Sin Co-Infección Por El Virus 1 De La Inmunodeficiencia Humana (Hiv 1) Quienes Son Pacientes Sin Tratamiento Previo O Que Han Fracasado En Terapia De Interferón Previa (Pegilado O No Pegilado) Con O Sin Ribavirina.

Contraindicaciones: Las contraindicaciones a peginterferón alfa y ribavirina también aplican al tratamiento de combinación con simeprevir.

precauciones: las concentraciones de rna de hcv se deberán monitorear a las semanas 4 y 12 y según esté indicado clínicamente. se recomienda usar un ensayo cuantitativo sensible para rna de hcv para el monitoreo de las concentraciones de rna de hcv durante el tratamiento.

consultar en una información para prescribir de peginterferón alfa y ribavirina para los requerimientos de análisis de laboratorio iniciales, en el tratamiento y pos tratamiento incluyendo hematología, bioquímica (incluyendo enzimas hepáticas y bilirrubina), y requerimientos de prueba de embarazo.

la seguridad y eficacia de simeprevir no ha sido estudiada en pacientes que han fracasado con terapia previa con simeprevir u otros antivirales de acción directa contra hcv.

los datos clínicos son insuficientes para soportar el uso de simeprevir en pacientes con genotipos hcv 2, 3, 5 o 6. la seguridad y eficacia de simeprevir solo o en combinación con peginterferón alfa y ribavirina para el tratamiento de la infección por hcv en pacientes co-infectados con hbv, no ha sido estudiada.

la seguridad y eficacia de simeprevir solo o en combinación con peginterferón alfa y ribavirina no ha sido estudiada en pacientes con trasplante de órganos.

un riesgo al recién nacido/lactante que no se puede excluir. se debe tomar una decisión si se suspende la lactancia o se suspende/abstiene de la terapia con simeprevir, tomando en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio de la terapia para la madre.

advertencias:

usar las medidas adecuadas para protección solar durante el tratamiento con olysio®. evitar la exposición excesiva al sol y el uso de dispositivos de bronceado durante el tratamiento con olysio®. simeprevir no se debe administrar como monoterapia. simeprevir debe ser prescrita en combinación tanto con peginterferón alfa y ribavirina. la información para prescribir para peginterferón alfa y ribavirina debe por lo tanto ser consultada antes de iniciar la terapia con simeprevir.

las advertencias y precauciones relacionadas a peginterferón alfa y ribavirina también aplican al tratamiento de combinación con simeprevir. las pacientes en edad fértil y los pacientes masculinos con compañeras en edad fértil deben usar dos formas efectivas anticonceptivas durante el tratamiento con simeprevir en combinación con peginterferón alfa y ribavirina y después de completar el tratamiento por una duración que esté especificada en la información para prescribir para ribavirina. la co- administración de simeprevir con sustancias que inducen o inhiben moderadamente o fuertemente al citocromo p450 3a (cyp3a) no está recomendada ya que esto puede dar lugar a una exposición significativamente más baja o mayor de simeprevir, respectivamente.

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

- Modificación de las indicaciones
- Modificación de dosificación.
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Inserto versión Julio 2015.
- Información para prescribir versión Julio 2015.

Nuevas indicaciones

Olysio está indicado en combinación con otros medicamentos para el tratamiento de la hepatitis C crónica (HCC) en pacientes adultos.

Nueva Dosificación

Olysio no se debe administrar en monoterapia. Olysio Se debe utilizar en combinación con otros medicamentos para el tratamiento de la HCC.

Consulte también las fichas técnicas de los medicamentos que se utilizan en combinación con Olysio para sus específicas instrucciones de dosificación.

Dosis – Adultos (≥ 18 años)

La dosis recomendada de Olysio es una cápsula de 150 mg una vez al día, tomada con alimentos.

El/los medicamento(s) recomendado(s) para administración concomitante y la duración del tratamiento para la terapia combinada con Olysio se detalla en la tabla 1 y 2.

Tabla 1: Duración recomendada del tratamiento combinado con OLYSIO más sofosbuvir en pacientes con infección por VHC genotipos 1 o 4, con o sin experiencia terapéutica previa¹ que están mono infectados o cocon infección por VHC/VIH

Población de pacientes	Duración del tratamiento
Pacientes sin cirrosis	12 semanas de OLYSIO + sofosbuvir
Pacientes con cirrosis	24 semanas de OLYSIO + sofosbuvir
Se pueden considerar 12 semanas de OLYSIO + sofosbuvir en pacientes que tienen albúmina sérica ≥ 40 g/L previa al tratamiento.	
¹ Los pacientes con experiencia terapéutica previa incluyen pacientes recidivantes previos, respondedores parciales previos y respondedores nulos previos luego de tratamiento previo con interferón (pegilado o no pegilado), con o sin ribavirina (ver Propiedades farmacodinámicas).	

Tabla 2: Duración recomendada del tratamiento combinado con OLYSIO con peginterferón alfa más ribavirina en pacientes con infección por VHC genotipos 1 o 4, con o sin experiencia terapéutica previa¹ mono infectados o cocon infección por VHC/VIH.

Población de pacientes	Duración del tratamiento
Pacientes nunca antes tratados o recidivantes previos	
Con o sin cirrosis, que no están coinfectados con el VIH	12 semanas de OLYSIO + peginterferón alfa + ribavirina seguidas de un periodo adicional de 12 semanas de peginterferón alfa + ribavirina (Duración total del tratamiento, 24 semanas) ²
Sin cirrosis, que están coinfectados con VIH	12 semanas de OLYSIO + peginterferón alfa + ribavirina seguidas de un periodo adicional de 36 semanas de peginterferón alfa + ribavirina (Duración total del tratamiento, 48 semanas) ²
Con cirrosis, que están coinfectados con VIH	12 semanas de OLYSIO + peginterferón alfa + ribavirina seguidas de un periodo adicional de 36 semanas de peginterferón alfa + ribavirina (Duración total del tratamiento, 48 semanas) ²
Pacientes no respondedores previos (incluidos respondedores parciales y nulos)	
Con o sin cirrosis, con o sin co-infección por VIH	12 semanas de OLYSIO + peginterferón alfa + ribavirina seguidas de un periodo adicional de 36 semanas de peginterferón alfa + ribavirina (Duración total del tratamiento, 48 semanas) ²
¹ La experiencia terapéutica previa incluye pacientes recidivantes previos, respondedores parciales previos y respondedores nulos previos luego de tratamiento previo con interferón (pegilado o no pegilado), con o sin ribavirina (ver Propiedades farmacodinámicas).	
² Duración recomendada de tratamiento siempre y cuando el paciente no cumpla una regla de detención (véase la Tabla 3).	

Tabla 3: Reglas de interrupción del tratamiento en los pacientes que reciben Olysio en combinación con peginterferón alfa y ribavirina con respuesta virológica insuficiente durante el tratamiento

RNA de HCV

Semana 4 del tratamiento: ≥ 25 UI/MI

Semana 12 del tratamiento: : ≥ 25 IU/mL ¹

Semana 24 del tratamiento: ≥ 25 IU/mL ¹

¹ Se recomienda la re-evaluación de RNA de HCV en caso de RNA de HCV ≥ 25 IU/mL después del RNA de HCV no detectable para confirmar las concentraciones de RNA de HCV antes de suspender el tratamiento de HCV.

Ajuste de la dosis o interrupción del tratamiento de los medicamentos utilizados en combinación con Olysio para el tratamiento de la HCC

En caso de que se produzcan reacciones adversas, posiblemente relacionadas con los medicamentos utilizados en combinación con Olysio para el tratamiento de la HCC, que requieren el ajuste de la dosis o la interrupción del/los medicamento(s), consulte las indicaciones que aparecen en las respectivas fichas técnicas de estos medicamentos.

Si por cualquier motivo se retiran los otros medicamentos utilizados en combinación con Olysio para el tratamiento de la HCC, también se deberá interrumpir el tratamiento con Olysio. Olysio no debería ser usado como monoterapia.

Contraindicaciones:

Las contraindicaciones de los medicamentos coadministrados con Olysio para el tratamiento de HCC también aplican para el uso de Olysio en terapia combinada. Consultar la información para prescribir respectiva para una lista de esas contraindicaciones.

Precauciones: Las concentraciones de RNA de HCV se deberán monitorear a las semanas 4 y 12 y según esté indicado clínicamente. Se recomienda usar un ensayo cuantitativo sensible para RNA de HCV para el monitoreo de las concentraciones de RNA de HCV durante el tratamiento.

Consultar a la información para prescribir de peginterferón alfa y ribavirina para los requerimientos de análisis de laboratorio iniciales, en el pre-tratamiento y post-tratamiento incluyendo hematología, bioquímica (incluyendo enzimas hepáticas y bilirrubina), y requerimientos de prueba de embarazo.

La seguridad y eficacia de Simeprevir no ha sido estudiada en pacientes que han fracasado con terapia previa con Simeprevir u otros antivirales de acción directa contra HCV.

Los datos clínicos son insuficientes para soportar el uso de Simeprevir en pacientes con genotipos HCV 2, 3, 5 o 6. La seguridad y eficacia de Simeprevir solo o en combinación con peginterferón alfa y ribavirina para el tratamiento de la infección por HCV en pacientes co-infectados con HBV, no ha sido estudiada.

La seguridad y eficacia de Olysio para el tratamiento de la infección por HCV en pacientes co-infectados con HBV no ha sido estudiada.

La seguridad y eficacia de Olysio no ha sido estudiada en pacientes con trasplante de órganos.

Administración concomitante de Olysio con ciclosporina no se recomienda ya que esto conduce a significativamente mayor exposición de simeprevir.

Un riesgo al recién nacido / lactante que no se puede excluir. Se debe tomar una decisión si se suspende la lactancia o se suspende / abstiene de la terapia con Olysio, tomando en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio de la terapia para la madre.

Advertencias: Usar las medidas adecuadas para protección solar durante el tratamiento con Olysio®. Evitar la exposición excesiva al sol y el uso de dispositivos de bronceado durante el tratamiento con Olysio®.

Simeprevir NO se debe administrar como monoterapia. Olysio no se debe administrar en monoterapia y Olysio se deberá prescribir en combinación con otros medicamentos para el tratamiento de la HCC.

Consulte las fichas técnicas de los medicamentos administrados de forma conjunta antes de comenzar un tratamiento con Olysio.

Las advertencias y precauciones relativas a estos medicamentos son igualmente válidas para su uso en el tratamiento combinado con Olysio.

Descompensación hepática y fracaso hepático

Se han notificado casos de descompensación hepática y fracaso hepático pos-comercialización, incluidos casos mortales, en los pacientes tratados con Olysio en combinación con peginterferón alfa y ribavirina y en combinación con sofosbuvir. La mayoría de los casos fueron reportados en pacientes con cirrosis avanzada y / o descompensada que están en mayor riesgo de descompensación hepática o insuficiencia hepática. Debido a que estos eventos han sido reportados voluntariamente durante la práctica clínica, no se puede estimar la frecuencia y no se ha establecido una relación causal entre el tratamiento con Olysio y estos eventos.

En los estudios clínicos de Olysio, Se observaron aumentos modestos en los niveles de bilirrubina sin afectar la función hepática y en general no se asociaron con elevaciones de las transaminasas hepáticas. Por lo tanto, en los pacientes que tienen un alto riesgo de tener descompensación hepática o fracaso hepático, se deben vigilar los análisis de función hepática antes y según se indique desde un punto de vista clínico durante el tratamiento combinado con Olysio.

Uso de Olysio en pacientes infectados con VHC genotipo 1a

Olysio en combinación con peginterferon alfa and ribavirin

La eficacia de simeprevir en combinación con peginterferón alfa y ribavirina se reduce sustancialmente en los pacientes infectados con hepatitis C genotipo 1a que presentan polimorfismo basal Q80K en NS3 en comparación con los pacientes con hepatitis C genotipo 1a sin polimorfismo Q80K en NS3 (see Propiedades farmacodinámicas). Es altamente recomendable realizar el test de detección de la presencia del polimorfismo Q80K en los pacientes con VHC genotipo 1a cuando se valore iniciar un tratamiento con Olysio en combinación con peginterferón alfa y ribavirina.

En ausencia de información Q80K, los pacientes pueden ser manejados mediante la utilización de las normas de tratamiento de suspensión . La razón SVR para la Semana 4 y los niveles HCV RNA son presentados en la sección Propiedades Farmacodinámicas. Olysio en combinación con sofosbuvir

En pacientes con infección por VHC genotipo 1 con cirrosis, puede considerarse el examen de polimorfismo Q80K antes de iniciar el tratamiento con Olysio en combinación con sofosbuvir.

En pacientes con infección por VHC genotipo 1 sin cirrosis, la eficacia de Olysio en combinación con sofosbuvir a la duración recomendada del tratamiento de 12 semanas no se vio afectada por la presencia de polimorfismo NS3 Q80K .

Cuando Olysio es usado con ribavirina, las pacientes en edad fértil y los pacientes masculinos con compañeras en edad fértil deben usar dos formas efectivas anticonceptivas durante el tratamiento y después de completar el tratamiento por una duración que este especificada en la información para prescribir para ribavirina

La co-administración de Olysio con sustancias que inducen o inhiben moderadamente o fuertemente al citocromo P450 3A (CYP3A) no está recomendada ya que esto puede dar lugar a una exposición significativamente mas baja o mayor de Olysio, respectivamente.

No se recomienda la administración de amiodarona con Olysio en combinación con sofosbuvir. Se han reportado casos de bradicardia sintomática y los casos que requieren la intervención de marcapasos cuando amiodarona es coadministrado con sofosbuvir en combinación con otro antiviral VHC de acción directa, incluyendo Olysio. La bradicardia generalmente ocurrió en cuestión de horas o días, pero los casos se han observado hasta 2 semanas después de iniciar el tratamiento contra el VHC. La bradicardia se resuelve generalmente después de la interrupción del tratamiento del VHC. Los pacientes que también toman bloqueadores beta, o aquellos con comorbilidades cardíacas subyacentes y / o enfermedad hepática avanzada pueden tener un riesgo mayor para la bradicardia sintomática con la administración conjunta de la amiodarona. El mecanismo para el efecto bradicardia es desconocida

Reacciones adversas: Olysio debe ser administrado con otros medicamentos para el tratamiento de la HCC. Consultar a la información para prescribir de los otros productos respecto a sus reacciones adversas respectivas.

La Tabla 5 enlista las reacciones adversas de gravedad al menos moderada (\geq Grado 2) reportadas en pacientes durante las 12 semanas de tratamiento con Olysio de 150 mg una vez al día o el placebo en combinación con peginterferón alfa y ribavirina en los 3 estudios de Fase 3 combinados (Estudios C208, C216 y HPC3007). Las reacciones adversas se enlistan por clase de órgano o sistema (SOC) y frecuencia. No se identificaron reacciones adversas adicionales en los otros estudios clínicos.

Tabla 5: Reacciones Adversas de Gravedad al Menos Moderada (Grados 2 a 4)¹ Reportadas en Pacientes Adultos con Infección por HCV Genotipo 1 (Estudios de Fase 3 Acumulados C208, C216 y HPC3007; Primeras 12 Semanas de Tratamiento; Análisis en Población con Intención de Tratar)

Clase de Órgano o Sistema, Término Agrupado	OLYSIO [®]		Placebo ⁺	
	Peginterferón alfa + Ribavirina N=781 n (%)	Peginterferón alfa + Ribavirina N=397 n (%)	Peginterferón alfa + Ribavirina N=397 n (%)	Placebo ⁺ N=397 n (%)
Trastornos Gastrointestinales				
Estreñimiento ²	2 (0.3%)		2 (0.5%)	
Trastornos hepatobiliares				
Bilirrubina elevada en sangre ³	42 (5.4%)		9 (2.3%)	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Erupción ⁴	59 (7.6%)		15 (3.8%)	
Prurito ⁵	24 (3.1%)		3 (0.8%)	
Reacción de fotosensibilidad ⁶	6 (0.8%)		0 (0.0%)	

¹ De acuerdo con la escala de graduación de toxicidad de la OMS.

² Término agrupado 'estreñimiento' incluyó el término preferente estreñimiento.

³ Término agrupado 'bilirrubina elevada en sangre' incluyó los términos preferentes bilirrubina conjugada elevada, bilirrubina elevada en sangre, bilirrubina no conjugada elevada en sangre e hiperbilirubinemia.

⁴ El término agrupado 'erupción' incluyó los términos preferentes ampolla, erupción medicamentosa, eritema, eritema del párpado, erupción exfoliativa, eritema generalizado, macula, eritema palmar, pápula, pitiriasis rosca, erupción polimorfa por la luz solar, erupción, erupción eritematosa, erupción folicular, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculopapular, erupción morbiliforme, erupción papular, erupción prurítica, erupción pustular, eritema escrotal, exfoliación de la piel, irritación de la piel, reacción cutánea, erupción cutánea tóxica, erupción umbilical y erupción vasculítica.

⁵ Término agrupado 'prurito' incluyó los términos preferentes prurito en el párpado, prurigo, prurito y prurito generalizado.

⁶ Término agrupado 'reacción de fotosensibilidad' incluyó los términos preferentes fotodermatitis, reacción de fotosensibilidad, dermatitis solar y quemadura solar.

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

- **Modificación de las indicaciones**
- **Modificación de dosificación.**
- **Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.**
- **Inserto versión Julio 2015.**
- **Información para prescribir versión Julio 2015.**

Nuevas indicaciones

Olysis está indicado en combinación con otros medicamentos para el tratamiento de la hepatitis C crónica (HCC) en pacientes adultos.

Nueva Dosificación

Olysis no se debe administrar en monoterapia. Olysis Se debe utilizar en combinación con otros medicamentos para el tratamiento de la HCC.

Consulte también las fichas técnicas de los medicamentos que se utilizan en combinación con Olysis para sus específicas instrucciones de dosificación.

Dosis – Adultos (≥ 18 años)

La dosis recomendada de Olysis es una cápsula de 150 mg una vez al día, tomada con alimentos.

El/los medicamento(s) recomendado(s) para administración concomitante y la duración del tratamiento para la terapia combinada con Olysis se detalla en la tabla 1 y 2.

Tabla 1: Duración recomendada del tratamiento combinado con OLYSIO más sofosbuvir en pacientes con infección por VHC genotipos 1 o 4, con o sin experiencia terapéutica previa¹ que están mono infectados o cocon infección por VHC/VIH

Población de pacientes	Duración del tratamiento
Pacientes sin cirrosis	12 semanas de OLYSIO + sofosbuvir
Pacientes con cirrosis	24 semanas de OLYSIO + sofosbuvir
Se pueden considerar 12 semanas de OLYSIO + sofosbuvir en pacientes que tienen albúmina sérica ≥ 40 g/L previa al tratamiento.	
¹ Los pacientes con experiencia terapéutica previa incluyen pacientes recidivantes previos, respondedores parciales previos y respondedores nulos previos luego de tratamiento previo con interferón (pegilado o no pegilado), con o sin nbavirina (ver Propiedades farmacodinámicas).	

Tabla 2: Duración recomendada del tratamiento combinado con OLYSIO con peginterferón alfa más ribavirina en pacientes con infección por VHC genotipos 1 o 4, con o sin experiencia terapéutica previa¹ mono infectados o cocon infección por VHC/VIH.

Población de pacientes	Duración del tratamiento
Pacientes nunca antes tratados o recidivantes previos	
Con o sin cirrosis, que no están coinfectados con el VIH	12 semanas de OLYSIO + peginterferón alfa + nbavirina seguidas de un periodo adicional de 12 semanas de peginterferón alfa + nbavirina (Duración total del tratamiento, 24 semanas) ²
Sin cirrosis, que están coinfectados con VIH	12 semanas de OLYSIO + peginterferón alfa + nbavirina seguidas de un periodo adicional de 36 semanas de peginterferón alfa + nbavirina (Duración total del tratamiento, 48 semanas) ²
Con cirrosis, que están coinfectados con VIH	12 semanas de OLYSIO + peginterferón alfa + nbavirina seguidas de un periodo adicional de 36 semanas de peginterferón alfa + nbavirina (Duración total del tratamiento, 48 semanas) ²
Pacientes no respondedores previos (incluidos respondedores parciales y nulos)	
Con o sin cirrosis, con o sin co-infección por VIH	12 semanas de OLYSIO + peginterferón alfa + nbavirina seguidas de un periodo adicional de 36 semanas de peginterferón y nbavirina (Duración total del tratamiento, 48 semanas) ²
¹ La experiencia terapéutica previa incluye a pacientes recidivantes previos, respondedores parciales previos y respondedores nulos previos luego de tratamiento previo con interferón (pegilado o no pegilado), con o sin nbavirina (ver Propiedades farmacodinámicas).	
² Duración recomendada de tratamiento siempre y cuando el paciente no cumpla una regla de detención (véase la Tabla 3).	

Tabla 3: Reglas de interrupción del tratamiento en los pacientes que reciben Olysis en combinación con peginterferón alfa y ribavirina con respuesta virológica insuficiente durante el tratamiento

RNA de HCV

Semana 4 del tratamiento: ≥ 25 UI/MI

Semana 12 del tratamiento: : ≥ 25 IU/mL ¹

Semana 24 del tratamiento: ≥ 25 IU/mL ¹

¹ Se recomienda la re-evaluación de RNA de HCV en caso de RNA de HCV ≥ 25 IU/mL después del RNA de HCV no detectable para confirmar las concentraciones de RNA de HCV antes de suspender el tratamiento de HCV.

Ajuste de la dosis o interrupción del tratamiento de los medicamentos utilizados en combinación con Olysis para el tratamiento de la HCC

En caso de que se produzcan reacciones adversas, posiblemente relacionadas con los medicamentos utilizados en combinación con Olysis para el tratamiento de la HCC, que requieren el ajuste de la dosis o la interrupción del/los medicamento(s), consulte las indicaciones que aparecen en las respectivas fichas técnicas de estos medicamentos.

Si por cualquier motivo se retiran los otros medicamentos utilizados en combinación con Olysis para el tratamiento de la HCC, también se deberá interrumpir el tratamiento con Olysis. Olysis no debiera ser usado como monoterapia.

Contraindicaciones:

Las contraindicaciones de los medicamentos coadministrados con Olysio para el tratamiento de HCC también aplican para el uso de Olysio en terapia combinada. Consultar la información para prescribir respectiva para una lista de esas contraindicaciones.

Precauciones: Las concentraciones de RNA de HCV se deberán monitorear a las semanas 4 y 12 y según esté indicado clínicamente. Se recomienda usar un ensayo cuantitativo sensible para RNA de HCV para el monitoreo de las concentraciones de RNA de HCV durante el tratamiento.

Consultar a la información para prescribir de peginterferón alfa y ribavirina para los requerimientos de análisis de laboratorio iniciales, en el pre-tratamiento y post-tratamiento incluyendo hematología, bioquímica (incluyendo enzimas hepáticas y bilirrubina), y requerimientos de prueba de embarazo.

La seguridad y eficacia de Simeprevir no ha sido estudiada en pacientes que han fracasado con terapia previa con Simeprevir u otros antivirales de acción directa contra HCV.

Los datos clínicos son insuficientes para soportar el uso de Simeprevir en pacientes con genotipos HCV 2, 3, 5 o 6. La seguridad y eficacia de Simeprevir solo o en combinación con peginterferón alfa y ribavirina para el tratamiento de la infección por HCV en pacientes co-infectados con HBV, no ha sido estudiada.

La seguridad y eficacia de Olysio para el tratamiento de la infección por HCV en pacientes co-infectados con HBV no ha sido estudiada.

La seguridad y eficacia de Olysio no ha sido estudiada en pacientes con trasplante de órganos.

Administración concomitante de Olysio con ciclosporina no se recomienda ya que esto conduce a significativamente mayor exposición de simeprevir.

Un riesgo al recién nacido / lactante que no se puede excluir. Se debe tomar una decisión si se suspende la lactancia o se suspende / abstiene de la terapia con Olysio, tomando en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio de la terapia para la madre.

Advertencias: Usar las medidas adecuadas para protección solar durante el tratamiento con Olysio®. Evitar la exposición excesiva al sol y el uso de dispositivos de bronceado durante el tratamiento con Olysio®.

Simeprevir NO se debe administrar como monoterapia. Olysio no se debe administrar en monoterapia y Olysio se deberá prescribir en combinación con otros medicamentos para el tratamiento de la HCC.

Consulte las fichas técnicas de los medicamentos administrados de forma conjunta antes de comenzar un tratamiento con Olysio.

Las advertencias y precauciones relativas a estos medicamentos son igualmente válidas para su uso en el tratamiento combinado con Olysio.

Descompensación hepática y fracaso hepático

Se han notificado casos de descompensación hepática y fracaso hepático pos-comercialización, incluidos casos mortales, en los pacientes tratados con Olysio en combinación con peginterferón alfa y ribavirina y en combinación con sofosbuvir. La mayoría de los casos fueron reportados en pacientes con cirrosis avanzada y / o descompensada que están en mayor riesgo de descompensación hepática o insuficiencia hepática. Debido a que estos eventos han sido reportados voluntariamente durante la práctica clínica, no se puede estimar la frecuencia y no se ha establecido una relación causal entre el tratamiento con Olysio y estos eventos.

En los estudios clínicos de Olysio, Se observaron aumentos modestos en los niveles de bilirrubina sin afectar la función hepática y en general no se asociaron con elevaciones de las transaminasas hepáticas. Por lo tanto, en los pacientes que tienen un alto riesgo de tener descompensación hepática o fracaso hepático, se deben vigilar los análisis de función hepática antes y según se indique desde un punto de vista clínico durante el tratamiento combinado con Olysio.

Uso de Olysio en pacientes infectados con VHC genotipo 1a

Olysio en combinación con peginterferon alfa and ribavirin

La eficacia de simeprevir en combinación con peginterferón alfa y ribavirina se reduce sustancialmente en los pacientes infectados con hepatitis C genotipo 1a que presentan polimorfismo basal Q80K en NS3 en comparación con los pacientes con hepatitis C genotipo 1a sin polimorfismo Q80K en NS3 (see Propiedades farmacodinámicas). Es altamente recomendable realizar el test de detección de la presencia del polimorfismo Q80K en los pacientes con VHC genotipo 1a cuando se valore iniciar un tratamiento con Olysio en combinación con peginterferón alfa y ribavirina.

En ausencia de información Q80K, los pacientes pueden ser manejados mediante la utilización de las normas de tratamiento de suspensión . La razón SVR para la Semana 4 y los niveles HCV RNA son presentados en la sección Propiedades Farmacodinámicas.

Olysio en combinación con sofosbuvir

En pacientes con infección por VHC genotipo 1 con cirrosis, puede considerarse el examen de polimorfismo Q80K antes de iniciar el tratamiento con Olysio en combinación con sofosbuvir.

En pacientes con infección por VHC genotipo 1 sin cirrosis, la eficacia de Olysio en combinación con sofosbuvir a la duración recomendada del tratamiento de 12 semanas no se vio afectada por la presencia de polimorfismo NS3 Q80K .

Cuando Olysio es usado con ribavirina, las pacientes en edad fértil y los pacientes masculinos con compañeras en edad fértil deben usar dos formas efectivas anticonceptivas durante el tratamiento y después de completar el tratamiento por una duración que este especificada en la información para prescribir para ribavirina

La co-administración de Olysio con sustancias que inducen o inhiben moderadamente o fuertemente al citocromo P450 3A (CYP3A) no está recomendada ya que esto puede dar lugar a una exposición significativamente mas baja o mayor de Olysio, respectivamente.

No se recomienda la administración de amiodarona con Olysio en combinación con sofosbuvir. Se han reportado casos de bradicardia sintomática y los casos que requieren la intervención de marcapasos cuando amiodarona es coadministrado con sofosbuvir en combinación con otro antiviral VHC de acción directa, incluyendo Olysio. La bradicardia generalmente ocurrió en cuestión de horas o días, pero los casos se han observado hasta 2 semanas después de iniciar el tratamiento contra el VHC. La bradicardia se resuelve generalmente después de la interrupción del tratamiento del VHC. Los pacientes que también toman bloqueadores beta, o aquellos con comorbilidades cardíacas subyacentes y / o enfermedad hepática avanzada pueden tener un riesgo mayor para la bradicardia sintomática con la administración conjunta de la amiodarona. El mecanismo para el efecto bradicardia es desconocida

Reacciones adversas: Olysio debe ser administrado con otros medicamentos para el tratamiento de la HCC. Consultar a la información para prescribir de los otros productos respecto a sus reacciones adversas respectivas.

La Tabla 5 enlista las reacciones adversas de gravedad al menos moderada (\geq Grado 2) reportadas en pacientes durante las 12 semanas de tratamiento con Olysio de 150 mg una vez al día o el placebo en combinación con peginterferón alfa y ribavirina en los 3 estudios de Fase 3 combinados (Estudios C208, C216 y HPC3007). Las reacciones adversas se enlistan por clase de órgano o sistema (SOC) y frecuencia. No se identificaron reacciones adversas adicionales en los otros estudios clínicos.

Tabla 5: Reacciones Adversas de Gravedad al Menos Moderada (Grados 2 a 4)¹ Reportadas en Pacientes Adultos con Infección por HCV Genotipo 1 (Estudios de Fase 3 Acumulados C208, C216 y HPC3007; Primeras 12 Semanas de Tratamiento; Análisis en Población con Intención de Tratar)

Clase de Órgano o Sistema, Término Agrupado	OLYSIO + Peginterferón alfa + Ribavirina N=781 n (%)	Placebo + Peginterferón alfa + Ribavirina N=397 n (%)
	Trastornos Gastrointestinales	
Estreñimiento ²	2 (0.3%)	2 (0.5%)
Trastornos hepato biliares		
Bilirrubina elevada en sangre ³	42 (5.4%)	9 (2.3%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Erupciones ⁴	59 (7.6%)	15 (3.8%)
Prurito ⁵	24 (3.1%)	3 (0.8%)
Reacción de fotosensibilidad ⁶	6 (0.8%)	0 (0.0%)

¹ De acuerdo con la escala de graduación de toxicidad de la OMS.
² Término agrupado 'estreñimiento' incluyó el término preferente estreñimiento.
³ Término agrupado 'bilirrubina elevada en sangre' incluyó los términos preferentes bilirrubina conjugada elevada, bilirrubina elevada en sangre, bilirrubina no conjugada elevada en sangre e hiperbilirrubinemia.
⁴ El término agrupado 'erupción' incluyó los términos preferentes ampolla, erupción medicamentosa, eritema, eritema del párpado, erupción exfoliativa, eritema generalizado, mácula, eritema palmar, pápula, pitiriasis rosea, erupción polimorfa por la luz solar, erupción, erupción eritematosa, erupción folicular, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculopapular, erupción morbiliforme, erupción papular, erupción prurítica, erupción pustular, eritema escrotal, exfoliación de la piel, irritación de la piel, reacción cutánea, erupción cutánea tóxica, erupción umbilical y erupción vasculítica.
⁵ Término agrupado 'prurito' incluyó los términos preferentes prurito en el párpado, prurigo, prurito y prurito generalizado.
⁶ Término agrupado 'reacción de fotosensibilidad' incluyó los términos preferentes fotodermatitis, reacción de fotosensibilidad, dermatitis solar y quemadura solar.

3.3.4. NICOTEARs®

Expediente : 20078038
 Radicado : 2015071304
 Fecha : 27/10/2015
 Interesado : Distribuidora Sicmafarma S.A.S

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

Forma farmacéutica: Solución Oftálmica

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

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquier componente de la fórmula.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al auto No. 2015011503 generado por concepto emitido en el Acta No. 17 de 2015, numeral 3.1.2.2., en el sentido de informar que se ajustan a la siguiente indicación:

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

Así mismo allegan el inserto con radicado No. 2015071304 para su aprobación.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 17 de 2015, numeral 3.1.2.2., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la modificación de indicaciones para el producto de la referencia, así:

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

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto con radicado No. 2015071304, para el producto de la referencia.

3.3.5. FAZOL

Expediente : 38770
 Radicado : 2015138144
 Fecha : 19/10/2015
 Interesado : Grunenthal Colombiana S.A.

Composición: Cada tableta contiene 200mg de Ketoconazol.

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Micosis superficiales y mucocutáneas causadas por gérmenes sensibles al ketoconazol en las siguientes patologías tinea capitis, foliculitis por malassezia y candidiasis mucocutánea crónica cuando no ha habido respuesta a otros tratamientos.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al ketoconazol, embarazo, lactancia, insuficiencia hepática, niños menores de dos (2) años de edad.

Precauciones y advertencias:

1. Se debe usar ketoconazol por vía oral, cuando los beneficios potenciales superen el riesgo, tal es el caso del tratamiento de ciertas micosis que ponen en peligro la vida de los pacientes y no se tengan opciones alternativas terapéuticas o estas no se toleren.

2. Es esencial que previamente se evalúe la función hepática, antes de iniciar tratamiento con ketoconazol y se monitoree el uso oral, por lo que se debe tener en cuenta lo siguiente:

A. Antes de iniciar el tratamiento oral de ketoconazol se deben realizar pruebas de laboratorio iniciales de referencia, los cuales deben incluir: alt (alaninoaminotransferasa), ast (aspartatoaminotransferasa), bilirrubina total, fosfatasa alcalina, y tiempos de coagulación (PT, PTT, INR).

B. Durante la toma de ketoconazol, se debe controlar la ALT en suero semanalmente. Si los valores de ALT aumentan a un nivel por encima del límite normal superior o 30% sobre el valor de referencia, o sí el paciente tiene síntomas de función hepática anormal, se debe interrumpir el tratamiento con ketoconazol y se debe hacer una serie completa de pruebas hepáticas. Se deben repetir las pruebas hepáticas para asegurar la normalización de los valores.

C. Tener en cuenta que se ha reportado hepatotoxicidad con el reinicio de ketoconazol de uso oral.

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

- Modificación de indicaciones.
- Modificación de contraindicaciones.
- Inseto Versión 1.0 de 24/09/2015, basado en IPP versión 1.0 de 24/09/2015.
- Información para prescribir versión 1.0 de 24/09/2015.

Nuevas Indicaciones:

Fazol® tabletas debe utilizarse solamente cuando otra terapia antifúngica eficaz no está disponible o no es tolerada y considerar que los beneficios potenciales superen los riesgos potenciales.

Fazol® (ketoconazol) tabletas está indicado para el tratamiento de las siguientes infecciones micóticas sistémicas en los pacientes en quienes han fracasado o han presentado intolerancia a otras terapias: blastomicosis, coccidioidomicosis, histoplasmosis, cromomicosis y paracoccidioidomicosis.

Fazol® tabletas no debe utilizarse para la meningitis micótica porque tiene pobre penetración en el líquido cefalorraquídeo. Tampoco debe utilizarse en infecciones fúngicas de la piel o las uñas.

Nuevas contraindicaciones: Enfermedad Hepática

El uso de Fazol® tabletas está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática aguda o crónica.

Hipersensibilidad

Fazol® está contraindicado en pacientes que han demostrado hipersensibilidad al fármaco.

Insuficiencia suprarrenal

Fazol se encuentra contraindicado en pacientes con insuficiencia suprarrenal.

Se encuentra contraindicado su uso en embarazo y lactancia y en niños menores de 2 años.

Coadministración con varios sustratos de la enzima CYP3A4 con Fazol® tabletas.

La coadministración con ketoconazol puede provocar concentraciones plasmáticas elevadas de estos fármacos y puede aumentar o prolongar los efectos terapéuticos y los eventos adversos. Por ejemplo, las concentraciones plasmáticas mayores de algunos de estos fármacos pueden conducir a prolongación del intervalo QT y taquiarritmias ventriculares, incluyendo casos de torsades de pointes, una arritmia potencialmente fatal.

Advertencias:

- Se debe usar ketoconazol por vía oral, cuando los beneficios potenciales superen el riesgo, tal es el caso del tratamiento de ciertas micosis que ponen en peligro la vida de los pacientes y no se tengan opciones alternativas terapéuticas o estas no se toleren.
- Es esencial que previamente se evalúe la función hepática, antes de iniciar tratamiento con Ketoconazol y se monitorice el uso oral, por lo que se debe tener en cuenta lo siguiente:
 - Antes de iniciar el tratamiento oral de ketoconazol se deben realizar pruebas de laboratorio iniciales de referencia, los cuales deben incluir: ALT (alaninoaminotransferasa), AST (aspartatoaminotransferasa), bilirrubina total, fosfatasa alcalina, y tiempos de coagulación (PT, PTT, INR).
 - Durante la toma de ketoconazol, se debe controlar la ALT en suero semanalmente. Si los valores de ALT aumentan a un nivel por encima del límite normal superior o 30% sobre el valor de referencia, o si el paciente tiene síntomas de función hepática anormal, se debe interrumpir el tratamiento con ketoconazol y se debe hacer una serie completa de pruebas hepáticas.
 - Se deben repetir las pruebas hepáticas para asegurar la normalización de los valores.
 - Tener en cuenta que se ha reportado hepatotoxicidad con el reinicio de ketoconazol de uso oral.
 - No usar ketoconazol oral en pacientes con antecedentes de daño hepático.
 - No usar ketoconazol oral en pacientes con insuficiencia suprarrenal

Se deben evitar otros medicamentos hepatotóxicos y las bebidas alcohólicas durante los tratamientos con ketoconazol de uso oral.

El ketoconazol disminuye la producción de corticoesteroides, lo que puede llevar a insuficiencia suprarrenal, de acuerdo a esto, se debe vigilar la función suprarrenal en pacientes con insuficiencia suprarrenal o función suprarrenal comprometida y en pacientes bajo estrés durante periodos prolongados (cirugía mayor, cuidados intensivos, entre otros).

Reportar los eventos adversos asociados a ketoconazol al Programa Nacional de Farmacovigilancia del INVIMA al correo invimafv@invima.gov.co utilizando el formato de reporte FORAM.

Advertencias y precauciones especiales de uso

Fazol® tabletas debe utilizarse solamente cuando no esté disponible o no sea tolerada otra terapia antifúngica eficaz y cuando se considere que los beneficios potenciales superan los riesgos potenciales.

Generales

Fazol® tabletas ha demostrado reducir los niveles séricos de testosterona. Una vez que se ha sido discontinuado el tratamiento con Fazol® tabletas, los niveles de testosterona sérica retornan a los valores basales. Los niveles de testosterona se reducen con dosis de 800 mg por día y se suprimen con 1600 mg por día. Las manifestaciones clínicas de las concentraciones de testosterona disminuida pueden incluir ginecomastia, impotencia y oligospermia.

Hepatotoxicidad

Con el uso de ketoconazol oral, se ha producido hepatotoxicidad seria, incluyendo casos con un desenlace fatal o necesidad de trasplante hepático. Algunos pacientes no tenían factores de riesgo evidentes de enfermedad hepática. La hepatotoxicidad seria fue reportada por los pacientes que reciben altas dosis durante períodos cortos de tratamiento y pacientes que recibieron dosis bajas durante largo tiempo.

La lesión hepática usualmente, pero no siempre, es reversible con la discontinuación del tratamiento con Fazol® tabletas. Se han reportado casos de hepatitis en niños.

Al inicio de la terapia, se deben solicitar exámenes de laboratorio (como SGGT, fosfatasa alcalina, ALT, AST, bilirrubina total (TBL), tiempo de protrombina (PT), Relación Internacional de Normalización (INR) y exámenes de hepatopatía viral). Los pacientes deben ser advertidos contra el consumo de alcohol mientras estén en tratamiento. Si es posible, debe evitarse el uso de otros fármacos potencialmente hepatotóxicos en los pacientes que reciben Fazol® tabletas.

El reconocimiento rápido de la lesión hepática es esencial. Durante el curso del tratamiento, la ALT sérica debe controlarse semanalmente durante la duración del tratamiento. Si los valores de ALT aumentan a un nivel por encima del límite superior de lo normal o el 30 por ciento por encima de la basal, o si el paciente desarrolla síntomas, debe interrumpirse el tratamiento con ketoconazol y debe obtenerse un conjunto completo de pruebas hepáticas. Los exámenes del hígado deben repetirse para asegurar la normalización de los valores. Se ha reportado hepatotoxicidad al reiniciar el tratamiento con ketoconazol oral. Si se decide reiniciar ketoconazol oral, se debe monitorear al paciente con frecuencia para detectar cualquier lesión hepática recurrente del fármaco.

Prolongación del Intervalo QT e Interacciones Farmacológicas que Conducen a Prolongación del Intervalo QT

Ketoconazol puede prolongar el intervalo QT. Está contraindicada la administración concomitante de ketoconazol con los siguientes fármacos: dofetilida, cisaprida, pimozida y quinidina. Ketoconazol puede provocar concentraciones plasmáticas elevadas de estos fármacos que pueden prolongar el intervalo QT, a veces dando por resultado disritmias ventriculares que amenazan la vida tales como torsades de pointes.

Insuficiencia Suprarrenal

Fazol® tabletas disminuye la secreción suprarrenal de los corticoides a dosis de 400 mg y superiores. Este efecto no es compartido con otros azoles. No debe excederse la dosis recomendada de 200 mg a 400 mg al día.

Debe vigilarse la función adrenal en pacientes con insuficiencia suprarrenal o con función suprarrenal límite y en pacientes sometidos a períodos prolongados de estrés (cirugía mayor, cuidados intensivos, etc.).

Reacciones Adversas Asociadas con Usos No Aprobados

Ketoconazol se ha utilizado en dosis altas para el tratamiento del cáncer avanzado de próstata y el síndrome de Cushing, cuando han fallado otras opciones de tratamiento. La seguridad y la eficacia de ketoconazol no han sido establecidas en estos contextos y el uso de ketoconazol para estas indicaciones no está aprobado por la FDA.

En un ensayo clínico que involucró a 350 pacientes con cáncer prostático metastásico, se reportaron once muertes dentro de dos semanas del inicio del tratamiento con dosis altas de tabletas de ketoconazol (1200 mg/día). No fue posible conocer de la información disponible, si la muerte estaba relacionada con terapia con ketoconazol o con la insuficiencia suprarrenal en estos pacientes con enfermedad subyacente seria.

Aumento de la Sedación

La administración concomitante de Fazol® tabletas con midazolam oral, triazolam oral o alprazolam ha dado lugar a concentraciones plasmáticas elevadas de estos fármacos. Esto puede potenciar y prolongar los efectos hipnóticos y sedantes, especialmente con dosis repetidas o la administración crónica de estos agentes. Está contraindicada la administración concomitante de Fazol® tabletas con alprazolam, midazolam oral o triazolam oral.

Miopatía

Está contraindicada la administración concomitante de Fazol® tabletas con los inhibidores de la enzima HMG-CoA reductasa metabolizados por el CYP3A4 tales como simvastatina y lovastatina

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

- **Modificación de Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias**

Las cuales figurarán en adelante:

Contraindicaciones:

- **Enfermedad Hepática:** El uso de Fazol® tabletas está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática aguda o crónica.
- **Hipersensibilidad:** Fazol® está contraindicado en pacientes que han demostrado hipersensibilidad al fármaco.
- **Insuficiencia suprarrenal:** Fazol se encuentra contraindicado en pacientes con insuficiencia suprarrenal.
- **Se encuentra contraindicado su uso en embarazo y lactancia y en niños menores de 2 años.**
- **Coadministración con varios sustratos de la enzima CYP3A4 con Fazol® tabletas:** La coadministración con ketoconazol puede provocar concentraciones plasmáticas elevadas de estos fármacos y puede aumentar o prolongar los efectos terapéuticos y los eventos adversos. Por ejemplo, las concentraciones plasmáticas mayores de algunos de estos fármacos pueden conducir a prolongación del intervalo QT y taquiarritmias ventriculares, incluyendo casos de torsades de pointes, una arritmia potencialmente fatal.

Advertencias:

Se debe usar ketoconazol por vía oral, cuando los beneficios potenciales superen el riesgo, tal es el caso del tratamiento de ciertas micosis que ponen en peligro la vida de los pacientes y no se tengan opciones alternativas terapéuticas o estas no se toleren.

Es esencial que previamente se evalúe la función hepática, antes de iniciar tratamiento con Ketoconazol y se monitorice el uso oral, por lo que se debe tener en cuenta lo siguiente:

- **Antes de iniciar el tratamiento oral de ketoconazol se deben realizar pruebas de laboratorio iniciales de referencia, los cuales deben incluir: ALT**

(alaninoaminotransferasa), AST (aspartatoaminotransferasa), bilirrubina total, fosfatasa alcalina, y tiempos de coagulación (PT, PTT, INR).

- Durante la toma de ketoconazol, se debe controlar la ALT en suero semanalmente. Si los valores de ALT aumentan a un nivel por encima del límite normal superior o 30% sobre el valor de referencia, o si el paciente tiene síntomas de función hepática anormal, se debe interrumpir el tratamiento con ketoconazol y se debe hacer una serie completa de pruebas hepáticas.
- Se deben repetir las pruebas hepáticas para asegurar la normalización de los valores.
- Tener en cuenta que se ha reportado hepatotoxicidad con el reinicio de ketoconazol de uso oral.
- No usar ketoconazol oral en pacientes con antecedentes de daño hepático.
- No usar ketoconazol oral en pacientes con insuficiencia suprarrenal

Se deben evitar otros medicamentos hepatotóxicos y las bebidas alcohólicas durante los tratamientos con ketoconazol de uso oral.

El ketoconazol disminuye la producción de corticoesteroides, lo que puede llevar a insuficiencia suprarrenal, de acuerdo a esto, se debe vigilar la función suprarrenal en pacientes con insuficiencia suprarrenal o función suprarrenal comprometida y en pacientes bajo estrés durante periodos prolongados (cirugía mayor, cuidados intensivos, entre otros).

Reportar los eventos adversos asociados a ketoconazol al Programa Nacional de Farmacovigilancia del INVIMA al correo invimafv@invima.gov.co utilizando el formato de reporte FORAM.

Advertencias y precauciones especiales de uso:

Fazol® tabletas debe utilizarse solamente cuando no esté disponible o no sea tolerada otra terapia antifúngica eficaz y cuando se considere que los beneficios potenciales superan los riesgos potenciales.

Generales:

Fazol® tabletas ha demostrado reducir los niveles séricos de testosterona. Una vez que se ha sido discontinuado el tratamiento con Fazol® tabletas, los niveles de testosterona sérica retornan a los valores basales. Los niveles de testosterona se reducen con dosis de 800 mg por día y se suprimen con 1600 mg por día. Las manifestaciones clínicas de las concentraciones de testosterona disminuida pueden incluir ginecomastia, impotencia y oligospermia.

Hepatotoxicidad:

Con el uso de ketoconazol oral, se ha producido hepatotoxicidad seria, incluyendo casos con un desenlace fatal o necesidad de trasplante hepático. Algunos pacientes no tenían factores de riesgo evidentes de enfermedad hepática. La hepatotoxicidad seria fue reportada por los pacientes que reciben altas dosis durante períodos cortos de tratamiento y pacientes que recibieron dosis bajas durante largo tiempo.

La lesión hepática usualmente, pero no siempre, es reversible con la discontinuación del tratamiento con Fazol® tabletas. Se han reportado casos de hepatitis en niños.

Al inicio de la terapia, se deben solicitar exámenes de laboratorio (como SGGT, fosfatasa alcalina, ALT, AST, bilirrubina total (TBL), tiempo de protrombina (PT), Relación Internacional de Normalización (INR) y exámenes de hepatopatía viral). Los pacientes deben ser advertidos contra el consumo de alcohol mientras estén en tratamiento. Si es posible, debe evitarse el uso de otros fármacos potencialmente hepatotóxicos en los pacientes que reciben Fazol® tabletas.

El reconocimiento rápido de la lesión hepática es esencial. Durante el curso del tratamiento, la ALT sérica debe controlarse semanalmente durante la duración del tratamiento. Si los valores de ALT aumentan a un nivel por encima del límite superior de lo normal o el 30 por ciento por encima de la basal, o si el paciente desarrolla síntomas, debe interrumpirse el tratamiento con ketoconazol y debe obtenerse un conjunto completo de pruebas hepáticas. Los exámenes del hígado deben repetirse para asegurar la normalización de los valores. Se ha reportado hepatotoxicidad al reiniciar el tratamiento con ketoconazol oral. Si se decide reiniciar ketoconazol oral, se debe monitorear al paciente con frecuencia para detectar cualquier lesión hepática recurrente del fármaco.

Prolongación del Intervalo QT e Interacciones Farmacológicas que Conducen a Prolongación del Intervalo QT:

Ketoconazol puede prolongar el intervalo QT. Está contraindicada la administración concomitante de ketoconazol con los siguientes fármacos: dofetilida, cisaprida, pimozida y quinidina. Ketoconazol puede provocar concentraciones plasmáticas elevadas de estos fármacos que pueden prolongar el intervalo QT, a veces dando por resultado disritmias ventriculares que amenazan la vida tales como torsades de pointes.

Insuficiencia Suprarrenal:

Fazol® tabletas disminuye la secreción suprarrenal de los corticoides a dosis de 400 mg y superiores. Este efecto no es compartido con otros azoles. No debe excederse la dosis recomendada de 200 mg a 400 mg al día.

Debe vigilarse la función adrenal en pacientes con insuficiencia suprarrenal o con función suprarrenal límite y en pacientes sometidos a períodos prolongados de estrés (cirugía mayor, cuidados intensivos, etc.).

Reacciones Adversas Asociadas con Usos No Aprobados:

Ketoconazol se ha utilizado en dosis altas para el tratamiento del cáncer avanzado de próstata y el síndrome de Cushing, cuando han fallado otras opciones de tratamiento. La seguridad y la eficacia de ketoconazol no han sido establecidas en estos contextos y el uso de ketoconazol para estas indicaciones no está aprobado por la FDA.

En un ensayo clínico que involucró a 350 pacientes con cáncer prostático metastásico, se reportaron once muertes dentro de dos semanas del inicio del tratamiento con dosis altas de tabletas de ketoconazol (1200 mg/día). No fue posible conocer de la información disponible, si la muerte estaba relacionada con terapia con ketoconazol o con la insuficiencia suprarrenal en estos pacientes con enfermedad subyacente seria.

Aumento de la Sedación:

La administración concomitante de Fazol® tabletas con midazolam oral, triazolam oral o alprazolam ha dado lugar a concentraciones plasmáticas elevadas de estos fármacos. Esto puede potenciar y prolongar los efectos hipnóticos y sedantes, especialmente con dosis repetidas o la administración crónica de estos agentes. Está contraindicada la administración concomitante de Fazol® tabletas con alprazolam, midazolam oral o triazolam oral.

Miopatía:

Está contraindicada la administración concomitante de Fazol® tabletas con los inhibidores de la enzima HMG-CoA reductasa metabolizados por el CYP3A4 tales como simvastatina y lovastatina.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto y la información para prescribir a las indicaciones aprobadas en el Registro Sanitario o allegar los estudios y evidencias que soporten la indicación solicitada (infección micótica sistémica), la respectiva dosificación para dicha indicación y la

información que justifique la eficacia y seguridad del producto frente a las alertas que se han emitido a nivel internacional.

Por ultimo, la Sala se encuentra a la espera de la respuesta a al llamado a revisión de oficio emitido mediante Acta No. 13 de 2014 numeral 3.6.1 y ratificado en Acta No. 24 de 2015 numeral 3.7.2.

3.3.6. ADEMPAS® 2.0 mg

Expediente : 20071183
 Radicado : 2015137158
 Fecha : 16/10/2015
 Interesado : Bayer S.A.

Composición: Cada comprimido recubierto contiene 2mg de Riociguat.

Forma farmacéutica: Comprimidos Recubiertos.

Indicaciones: Tratamiento de pacientes adultos con hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC) grupo 4 de la OMS.

Tratamiento de pacientes adultos con hipertensión arterial pulmonar (HAP) grupo 1 de la OMS.

Contraindicaciones: Adempas® está contraindicado durante el embarazo. La administración conjunta de Adempas con nitratos o con donadores de óxido nítrico (tal como nitrito de amilo) de cualquier forma está contraindicada.

Precauciones y advertencias: inhibidores de la pde-5
 Debe evitarse la administración concomitante de riociguat con inhibidores de la pde-5 (tales como sildenafilo, tadalafilo y vardenafilo).

Aunque el riociguat y los inhibidores de la pde-5 son moduladores del GMPC intracelular con diferentes mecanismos de acción, ambos compuestos son vasodilatadores desde el punto de vista clínico. Cuando se elevan los niveles del GMPC al combinar ambas sustancias, cabe esperar un efecto aditivo sobre la presión arterial sistémica.

En algunos pacientes, el uso concomitante de estas dos clases de fármacos puede reducir la presión arterial de forma significativa, dando lugar a una hipotensión sintomática.

Enfermedad venooclusiva pulmonar

Los vasodilatadores pulmonares pueden empeorar significativamente el estado cardiovascular de los pacientes con enfermedad venooclusiva pulmonar (EVOP). Por consiguiente, no se recomienda la administración de Adempas® a dichos pacientes. En el caso de que aparezcan signos de edema pulmonar, debe considerarse la posibilidad de que exista una EVOP concomitante, por lo que debe suspenderse el tratamiento con Adempas®.

Hemorragia de las vías respiratorias

En los pacientes con hipertensión pulmonar es más probable que aparezcan hemorragias de las vías respiratorias, especialmente en aquellos que reciben tratamiento con anticoagulantes.

El riesgo de hemorragias graves o mortales de las vías respiratorias puede aumentar aún más con el tratamiento con adempas, especialmente cuando hay factores de riesgo, tales como episodios recientes de hemoptisis grave, incluidos los episodios tratados por embolización de arterias bronquiales. El profesional encargado debe valorar de forma periódica la relación riesgo-beneficio en cada paciente individual.

Acción vasodilatadora

Adempas® tiene propiedades vasodilatadoras, que pueden dar lugar a una disminución de la presión arterial. Antes de recetar adempas, el médico debe sopesar cuidadosamente si los pacientes con ciertos trastornos subyacentes pueden verse perjudicado por dichos efectos vasodilatadores (p. Ej., pacientes tratados con antihipertensivos, o que presentan hipotensión en reposo, hipovolemia, obstrucción severa del flujo del ventrículo izquierdo o disfunción autonómica).

Uso concomitante con otros medicamentos

No se recomienda el uso concomitante de riociguat con inhibidores potentes de rutas metabólicas múltiples de CYP y GP-P/BCRP, tales como los antimicóticos azólicos (p. Ej., ketoconazol, itraconazol) o los inhibidores de la proteasa del VIH (p. Ej., ritonavir), debido a un marcado aumento en la exposición al riociguat.

El uso concomitante de riociguat con inhibidores potentes del cyp1a1, tales como el inhibidor de la tirosina-cinasa, erlotinib, e inhibidores potentes de la GP-P/BCRP, tales como el inmunosupresor ciclosporina a, puede aumentar la exposición al riociguat. Estos fármacos deben utilizarse con precaución. La presión arterial debe vigilarse, y debe considerarse una disminución de la dosis de riociguat.

Grupos de pacientes no estudiados

Adempas® no ha sido estudiado con los siguientes grupos de pacientes, por lo que no se recomienda su administración a:

- pacientes con presión arterial sistólica < 95 mm hg al inicio del tratamiento
- pacientes con insuficiencia hepática intensa (grado c de child-pugh)

-pacientes con depuración de creatinina < 15 ml/min o sometidos a diálisis.

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

- Modificación de indicaciones.
- Inserto versión 2 del 19 de Septiembre de 2013 revisión Colombia Octubre 2015.
- Información Para Prescribir versión 2 del 19 de Septiembre de 2013 revisión Colombia Octubre 2015.

Nuevas indicaciones:

Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC, grupo 4 de la OMS):

Adempas está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con:

- HPTEC inoperable,
- HPTEC persistente o recurrente tras el tratamiento quirúrgico para mejorar la capacidad de ejercicio.

Hipertensión arterial pulmonar (HAP, grupo 1 de la OMS):

Adempas[®] está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con HAP para mejorar la capacidad de ejercicio.

La eficacia se demostró en pacientes tratados con Riociguat como monoterapia o en combinación con antagonistas de los receptores de la Endotelina o Prostanoides.

Los estudios que demostraron la eficacia incluían de forma predominante a pacientes con clases funcionales II-III de la OMS y etiologías de HAP idiopática o hereditaria, o HAP relacionada con enfermedad del tejido conectivo.

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

- Inserto versión 2 del 19 de Septiembre de 2013 revisión Colombia Octubre 2015.
- Información Para Prescribir versión 2 del 19 de Septiembre de 2013 revisión Colombia Octubre 2015.
- Modificación de indicaciones las cuales en adelante figurarán:

Indicaciones:

Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC, grupo 4 de la OMS):
Adempas® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con:

- HPTEC inoperable,
- HPTEC persistente o recurrente tras el tratamiento quirúrgico para mejorar la capacidad de ejercicio.

Hipertensión arterial pulmonar (HAP, grupo 1 de la OMS):

Adempas® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con HAP para mejorar la capacidad de ejercicio.

La eficacia se demostró en pacientes tratados con Riociguat como monoterapia o en combinación con antagonistas de los receptores de la Endotelina o Prostanoides.

Los estudios que demostraron la eficacia incluían de forma predominante a pacientes con clases funcionales II-III de la OMS y etiologías de HAP idiopática o hereditaria, o HAP relacionada con enfermedad del tejido conectivo.

3.3.7. VALCOTE "I.V." ÁCIDO VALPRÓICO 500 mg/5 mL.

Expediente : 224609
 Radicado : 2015063818
 Fecha : 06/11/2015
 Interesado : Abbott Laboratories de Colombia S.A.

Composición: Cada vial de 5mL contiene 500mg de Ácido valproico.
 Forma farmacéutica: Solución inyectable.

Indicaciones: El valproato de sodio inyectable está indicado como una alternativa intravenosa cuando no es factible utilizar temporalmente la vía de administración oral, en las siguientes condiciones:

El valproato de sodio inyectable está indicado como monoterapia y como terapia coadyuvante, en el tratamiento de pacientes con crisis parciales complejas, que se presentan ya sea en forma aislada o en asociación con otros tipos de crisis.

El valproato de sodio inyectable también está indicado para uso como terapia única y como terapia complementaria, en el tratamiento de pacientes con crisis de ausencia

simple y compleja y como terapia coadyuvante en pacientes con múltiples tipos de crisis, que incluyen las crisis de ausencia.

Contraindicaciones: el valproato sódico no debe ser administrado a pacientes con enfermedad hepática o con disfunción hepática significativa.

El valproato sódico está contraindicado en pacientes en quienes se sepa tengan desordenes mitocondriales causados por mutaciones en la DNA polimerasa mitocondrial (POLG, ej: síndrome de alpers o alpers-huttenlocher y niños menores a dos años de edad en quienes se sospeche desordenes relacionados con POLG).

El valproato sódico está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al fármaco.

El valproato sódico está contraindicado en pacientes con trastornos conocidos del ciclo de la urea.

Valproato sódico está contraindicado para profilaxis de cefalea por migraña en mujeres embarazadas.

El valproato sódico está contraindicado en pacientes con porfiria.

Precauciones y advertencias:

- Hepatotoxicidad:

Se presentó insuficiencia hepática, con resultado fatal en pacientes que recibieron ácido valpróico. Estos incidentes se presentaron generalmente durante los primeros seis meses de tratamiento. La hepatotoxicidad seria o fatal puede estar precedida de síntomas inespecíficos, tales como malestar, debilidad, letargo, edema facial, anorexia y vómito. En pacientes con epilepsia, también se puede presentar una pérdida del control de la crisis. Los pacientes deberán ser monitoreados estrechamente por la aparición de estos síntomas. Deberán realizarse pruebas de la función hepática, antes de la terapia y posteriormente, a intervalos frecuentes, especialmente durante los primeros seis meses de la terapia con el valproato. Los médicos, sin embargo, no deberán confiar únicamente en la bioquímica sérica, dado que estas pruebas pueden no estar anormales en todos los casos, sino que también deberán considerar los resultados de una cuidadosa evaluación de la historia clínica y el examen físico.

Se deberá tener precaución al administrar productos con valproato de sodio a pacientes con un historial de enfermedad hepática previa.

Los pacientes que reciben múltiples agentes anticonvulsivantes, (antiepilépticos) los niños, aquellos con trastornos metabólicos congénitos, con trastornos convulsivos severos acompañados por retardo mental y aquellos con enfermedad cerebral orgánica, pueden estar en un riesgo especial. La experiencia ha demostrado que los niños menores de dos años, están en un riesgo considerablemente mayor de desarrollar hepatotoxicidad fatal, especialmente aquellos con las condiciones antes mencionadas. Cuando se usa el valproato de sodio en este grupo de pacientes, esto deberá hacerse con extrema cautela y como agente único. Se deberán sopesar los beneficios de la terapia frente a los riesgos.

El uso del valproato de sodio no ha sido estudiado en niños menores de dos años de edad. En niños mayores, la experiencia en epilepsia con productos a base de valproato, ha mostrado que la incidencia de hepatotoxicidad fatal se reduce considerablemente en los grupos de pacientes progresivamente mayores.

El fármaco deberá discontinuarse inmediatamente en presencia de disfunción hepática significativa, sospechada o aparente. En algunos casos, la disfunción hepática ha progresado a pesar de la discontinuación del fármaco.

Divalproato de sodio está contraindicado en pacientes que tengan desórdenes mitocondriales conocidos causados por mutaciones en la DNA polimerasa mitocondrial? (POLG; ej.: síndrome de alpers-huttenlocher síndrome) y niños menores a dos años de edad en quienes se sospeche que tengan un desorden asociado a POLG.

La falla hepática inducida por valproato y la muertes asociadas al hígado se han reportado en pacientes con síndromes neurometabólicos hereditarios causados por mutaciones en el gen para la DNA polimerasa? Mitocondrial (POLG) (ej.: síndrome de alpers-huttenlocher) en una tasa mayor que los pacientes sin estos síndromes.

Los desórdenes relacionados a la POLG deben sospecharse en pacientes con historia familiar o síntomas sugestivos de desórdenes relacionados a la POLG, incluyendo pero no limitados a encefalopatía inexplicada, epilepsia refractaria (focal, mioclónica) estatus epiléptico como presentación, retrasos del desarrollo, retraso psicomotor, neuropatía axonal sensorimotora, miopatía cerebelar, ataxia, oftalmoplegía, o migraña complicada con aura occipital. Testear mutaciones de POLG debe realizarse acorde a la práctica clínica vigente para el diagnóstico de dichos desórdenes.

En pacientes mayores a dos años de edad, en quienes clínicamente se sospeche alguna enfermedad mitocondrial hereditaria, el divalproato de sodio solo debe ser usado después que otros anticonvulsivantes han fallado. Este grupo de pacientes deben ser monitorizados estrictamente durante el tratamiento con el divalproato de sodio por el desarrollo de lesiones hepáticas agudas mediante seguimiento clínico y monitoreo paraclínico de función hepática.

- Pancreatitis:

Se han reportado casos de pancreatitis con amenaza a la vida, tanto en niños como en adultos que recibieron valproato. Algunos de estos casos se han descrito como hemorrágicos con progresión rápida desde los síntomas iniciales hasta la muerte. Algunos casos ocurrieron poco después del uso inicial, así como después de muchos años de uso. La tasa basada en los casos reportados excede la esperada para la población general y ha habido casos en los cuales la pancreatitis recurrió después de un nuevo tratamiento con valproato. En los estudios clínicos, hubo dos casos de pancreatitis sin etiología alternativa en 2,416 pacientes, representando 1,044 pacientes-años de experiencia.

Se deberá alertar a los pacientes y sus cuidadores que el dolor abdominal, náusea, vómito y/o anorexia, pueden ser síntomas de pancreatitis que requieren de rápida evaluación médica. Si se diagnostica pancreatitis, generalmente se deberá discontinuar el valproato. Deberá iniciarse tratamiento alternativo para la condición médica subyacente, según indicación clínica.

- Trastornos del ciclo de la urea (TCU):

Se ha reportado encefalopatía hiperamonémica, algunas veces fatal, luego de la iniciación de la terapia con valproato, en pacientes con trastornos del ciclo de la urea, un grupo de anomalías genéticas poco comunes, particularmente por deficiencia de la ornitina trans-carbamilasa.

Antes de comenzar la terapia con valproato, debiera ser considerada una evaluación por tcu en los siguientes pacientes: 1) aquellos con antecedentes de coma o encefalopatía inexplicable, encefalopatía asociada con carga proteica, encefalopatía relacionada con embarazo o post parto, retraso mental inexplicable o historia de glutamina o amonio plasmático elevado; 2) aquellos con letargo y vómitos cíclicos, episodios de irritabilidad extrema, ataxia, bajo nitrógeno de urea en sangre (BUN), supresión proteica; 3) aquellos con antecedentes familiares de TCU o antecedentes familiares de muertes inexplicables en niños (particularmente hombres); 4) aquellos con otros signos o síntomas de TCU. Los pacientes que desarrollan síntomas de encefalopatía hiperamonémica inexplicable mientras reciben terapia con el valproato, deben recibir rápido tratamiento (incluyendo discontinuación de la terapia con el valproato) y ser evaluados por trastornos subyacentes del ciclo de la urea.

- comportamiento e ideas suicidas:

Se ha reportado un incremento en el riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas, en pacientes que toman un (FAES) para cualquier indicación. Se observó aumento del riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas con los faes antes de una semana luego del comienzo del tratamiento y persistió durante el tratamiento evaluado. El riesgo relativo por pensamiento o comportamiento suicida, fue más alto en los estudios clínicos para epilepsia que en los estudios clínicos para condiciones

psiquiátricas u otras condiciones, pero las diferencias en el riesgo absoluto fueron similares para las indicaciones de epilepsia y psiquiátricas.

Los pacientes tratados con un FAE para cualquier indicación deben ser vigilados por la aparición o el empeoramiento de la depresión, pensamientos o comportamientos suicidas y/o cualquier cambio inusual en el estado de ánimo o de comportamiento.

Cualquiera que considere la prescripción del valproato de sodio inyectable o cualquier otro FAE, debe sopesar el riesgo de los pensamientos o comportamientos suicidas frente al riesgo de la enfermedad no tratada. La epilepsia y muchas otras enfermedades para las cuales se prescriben los FAES, están en sí mismo asociadas con morbilidad y con un incremento del riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas. Si los pensamientos y comportamientos suicidas surgen durante el tratamiento, el médico debe considerar si la aparición de estos síntomas, en cualquier paciente dado, puede estar relacionada con la enfermedad que se está tratando.

Los pacientes, sus cuidadores y sus familias deben ser advertidos que los FAE aumenta el riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas y deben ser advertidos de la necesidad de estar alertas por la aparición o empeoramiento de los signos y síntomas de depresión, cualquier cambio inusual en el estado de ánimo o comportamiento o aparición de ideas suicidas, comportamiento suicida o pensamientos para autolesión. Toda conducta preocupante debe reportarse inmediatamente a los profesionales en atención médica.

- Interacción con los antibióticos tipo Carbapenem:

Los antibióticos tipo Carbapenem (tales como, Ertapenem, Imipenem, Meropenem) pueden reducir las concentraciones del ácido Valproico en suero a niveles subterapéuticos, resultando en pérdida del control de la crisis. Las concentraciones séricas del ácido Valproico, deben controlarse frecuentemente después de iniciar la terapia con los antibióticos Carbapenem. Debe considerarse una terapia alterna antibacteriana o anticonvulsiva, si las concentraciones del ácido Valproico en suero bajan significativamente o si se deteriora el control de la crisis.

- somnolencia en los ancianos:

En un estudio multicentrico, doble ciego del Valproato en pacientes de edad avanzada con demencia (edad promedio de 83 años), las dosis aumentaron en 125 mg/día hasta una dosis propuesta de 20 mg/kg/día.

Una proporción más alta de pacientes con Valproato presentó somnolencia, en comparación con el placebo y aunque no hubo una diferencia estadísticamente significativa, hubo una mayor proporción de pacientes con deshidratación. Las discontinuaciones por somnolencia también fueron significativamente superiores que con el placebo. En algunos pacientes con somnolencia (aproximadamente la mitad), se

asoció con una menor ingesta nutricional y pérdida de peso. Había una tendencia en los pacientes que experimentaron estos eventos ya que presentaban una menor concentración basal de albúmina, menor depuración del valproato y bun más alto. En los pacientes ancianos, la dosificación debería aumentarse más lentamente y con monitoreo frecuente de la ingesta de líquidos y alimentos, deshidratación, somnolencia y otros eventos adversos. Se deberá considerar la reducción de la dosis o la discontinuación del valproato en pacientes con una menor ingesta de alimentos o líquidos y en pacientes con excesiva somnolencia.

- Trombocitopenia:

La frecuencia de efectos adversos (especialmente niveles elevados de enzimas hepáticas y trombocitopenia) puede tener relación con la dosis. En un estudio clínico del divalproato de sodio como monoterapia en pacientes con epilepsia, 34/126 pacientes (27%) que recibieron aproximadamente 50 mg/kg/día, en promedio, tuvieron al menos una cifra de plaquetas = $75 \times 10^9/l$. Aproximadamente la mitad de estos pacientes discontinuaron el tratamiento, retornando el recuento de plaquetas a niveles normales. En los pacientes restantes, el recuento de plaquetas se normalizó mientras se continuaba con el tratamiento. En este estudio, la probabilidad de trombocitopenia pareció aumentar significativamente a concentraciones del valproato = 110 $\mu G/ML$ (en mujeres) O = 135 $\mu G/ML$ (EN HOMBRES). El beneficio terapéutico, que puede acompañar las dosis más altas, debería por lo tanto ser sopesado frente a la posibilidad de una mayor incidencia de efectos adversos.

- Crisis post-traumáticas:

Se realizó un estudio para evaluar el efecto del valproato, administrado por vía intravenosa (iv), en la prevención de las crisis post-traumáticas en pacientes con trauma agudo de cráneo. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir valproato iv, administrado por una semana (seguido por productos orales de valproato, ya fuera por uno o seis meses, según la asignación aleatoria al tratamiento) o fenitoína iv, administrada por una semana (seguida por el placebo).

En este estudio se encontró que la incidencia de muerte fue mayor en los dos grupos asignados al tratamiento con valproato, comparada con la tasa de los pacientes asignados al grupo de tratamiento con fenitoína iv (13% versus 8.5%, respectivamente).

Muchos de estos pacientes estuvieron críticamente enfermos, con lesiones múltiples y/o severas y la evaluación de las causas de muerte no sugirió ninguna causa específica relacionada con el fármaco. Además, en ausencia de un control concomitante con placebo, durante la semana inicial de la terapia endovenosa, es imposible determinar si la tasa de mortalidad en los pacientes tratados con valproato, fue mayor o menor que la que se esperaba en un grupo similar, no tratado con valproato, o si la tasa observada en

los pacientes tratados con fenitoína iv, fue inferior de lo que se esperaba. No obstante, hasta que no se cuente con más información, es prudente no utilizar el valproato de sodio en pacientes con trauma agudo de cráneo para la profilaxis de las crisis post-traumáticas.

- Mujeres con potencial de quedar embarazadas:

Debido al riesgo del feto de malformaciones congénitas mayores (incluyendo defectos del tubo neural) el ácido valproico debe ser considerado en mujeres con potencial de quedar embarazadas solamente que el riesgo haya sido extensamente discutida con la paciente y sopesada versus los beneficios potenciales del tratamiento.

Esto es especialmente importante cuando el uso de valproato es considerado para tratar una condición que usualmente no este asociada con lesión permanente o muerte (ej: migraña).

La mujeres con potencial de quedar embarazadas deben usar un método anticonceptivo eficaz mientras usan valproato.

- Uso en el embarazo:

Desde que el uso del divalproato se ha asociado a ciertos defectos de defectos congénitos, las mujeres en edad reproductiva que estén considerando de uso de divalproato de sodio deben ser aconsejadas acerca de los riesgos asociados al uso de divalproato de sodio durante el embarazo.

Valproato está contraindicado para la profilaxis de migraña durante el embarazo.

La mujeres que sufran de epilepsia o trastorno bipolar que estén embarazadas o planeen quedar embarazadas no deben ser tratadas con valproato a no ser que otras terapias hayan fallado en obtener un adecuado control sintomático o son de otra manera inaceptables. En aquellas mujeres, los beneficios del tratamiento con valproato durante el embarazo aún pesan más que los riesgos.

La medicación antiepiléptica no debe discontinuarse de manera abrupta en pacientes en quienes la medicación esté siendo administrada para evitar convulsiones mayores por la fuerte posibilidad de precipitar un estatus epiléptico con hipoxia concomitante y amenaza la vida. En casos individuales donde la severidad y frecuencia del desorden convulsivo sea tal que no pongan en riesgo para el paciente, discontinuar la droga debe ser considerado antes de y durante el embarazo. Sin embargo, no puede decirse con ninguna seguridad que incluso convulsiones menores no pongan algún riesgo para el embrión o feto en desarrollo.

- Hiperamonemia:

Se ha reportado hiperamonemia, en asociación con la terapia con valproato y puede estar presente a pesar de las pruebas de la función hepática normales. En pacientes que

desarrollan episodios inexplicables de letargo y vómitos o cambios en su estado mental, debería ser considerada la encefalopatía hiperamonémica y medir el nivel de amonio. También debe considerarse la hiperamonemia en pacientes que presentan hipotermia. Si el amonio aumenta, la terapia de valproato debe ser discontinuada. Deben iniciarse intervenciones apropiadas para el tratamiento de la hiperamonemia y dichos pacientes deben someterse a investigación por trastornos subyacentes del ciclo de la urea.

Las elevaciones asintomáticas del amonio son más comunes y cuando se presentan requieren estrecho control de los niveles de amonio plasmáticos. Si la elevación persiste, se debe considerar la discontinuación de la terapia con el valproato.

- Hiperamonemia y encefalopatía asociada al uso concomitante del topiramato:

La administración concomitante del topiramato y del ácido valproico ha sido asociada con hiperamonemia, con o sin encefalopatía, en los pacientes que han tolerado cualquiera de estos fármacos solos. En los síntomas clínicos de encefalopatía hiperamonémica, a menudo se incluyen alteraciones agudas en el nivel de la conciencia y/o en la función cognitiva, con letargo o vómitos. La hipotermia también puede ser una manifestación de hiperamonemia. En la mayoría de los casos, los síntomas y signos disminuyeron con la discontinuación de cualquiera de los fármacos. Este evento adverso no se debe a una interacción farmacocinética.

No se sabe si la monoterapia del topiramato se asocia con la hiperamonemia.

Los pacientes con fallas innatas del metabolismo o reducción de la actividad mitocondrial hepática, pueden estar en un riesgo mayor de hiperamonemia, con o sin encefalopatía. Aunque no haya sido estudiada, una interacción del topiramato y el ácido valproico puede exacerbar los defectos existentes o desenmascarar deficiencias en personas susceptibles.

- Hipotermia:

La hipotermia, definida como una baja no intencional en la temperatura del cuerpo $<35^{\circ}\text{C}$ (95°F), se ha reportado en asociación con la terapia con valproato, tanto en combinación, como en la ausencia de hiperamonemia. Esta reacción adversa también puede ocurrir en pacientes que usan topiramato concomitantemente con valproato, después de iniciar el tratamiento con topiramato o después de incrementar la dosis diaria del topiramato. Debe considerarse la interrupción del valproato en pacientes que desarrollan hipotermia, que puede manifestarse por una variedad de anormalidades clínicas, incluyendo letargo, confusión, coma y alteraciones significativas en otros sistemas de órganos principales, tales como los sistemas cardiovascular y respiratorio. El manejo clínico y la evaluación deben incluir el análisis de los niveles de amonio en sangre.

- Atrofia cerebral:

Existen reportes pos mercadeo de atrofia cerebral y cerebelar reversible e irreversible temporalmente asociado con el uso de productos de valproato. En algunos casos, los

pacientes se han recuperado con secuelas permanentes. Las funciones motoras y cognitivas de pacientes en valproato deben ser monitoreadas de manera rutinaria y el medicamento debe ser discontinuado ante la sospecha o signos aparentes de atrofia cerebral. Reportes de atrofia cerebral con varias formas de problemas neurológicos incluyendo retrasos del desarrollo y discapacidad psicomotora han sido reportados en niños que fueron expuestos in-útero a productos de valproato.

- general:

Debido a reportes de trombocitopenia, se recomiendan pruebas de inhibición de la fase secundaria de la agregación plaquetaria y de los parámetros de coagulación anormal (por ejemplo, fibrinógeno bajo), recuentos de plaquetas y pruebas de coagulación, antes de iniciar la terapia y a intervalos periódicos. Se recomienda que los pacientes que reciben valproato de sodio sean vigilados con recuento de plaquetas y parámetros de coagulación, antes de una cirugía planeada. En un estudio clínico del divalproato de sodio como monoterapia, en pacientes con epilepsia, 34/126 pacientes (27%) que recibieron aproximadamente 50 mg/kg/día en promedio, presentaron al menos una cifra de plaquetas = $75 \times 10^9/l$.

Aproximadamente la mitad de estos pacientes había discontinuado el tratamiento con el retorno de los recuentos de plaquetas a la normalidad.

En los pacientes restantes, los recuentos de plaquetas se normalizaron con la continuación del tratamiento. En este estudio, la probabilidad de trombocitopenia pareció aumentar significativamente a concentraciones totales del valproato = 110 $\mu G/ML$ (en mujeres) o = 135 $\mu G/ML$ (en hombres). La evidencia de hemorragia, hematomas o trastorno de la hemostasis/coagulación, es una indicación para la reducción de la dosificación o la discontinuación de la terapia.

Dado que el valproato de sodio puede interactuar con fármacos de administración concomitante, capaces de inducción enzimática, se recomienda la realización de determinaciones periódicas de la concentración plasmática del valproato y de los fármacos concomitantes, durante el curso temprano de la terapia.

El valproato se elimina parcialmente en la orina como un ceto-metabolito lo cual puede conducir a una interpretación falsa de la prueba de cetona en orina.

Existen reportes de pruebas alteradas de la función tiroidea asociadas con el valproato. La significancia clínica de las mismas se desconoce.

Existen estudios in vitro que sugieren que el valproato estimula la replicación de los virus del VIH y del cmv, bajo ciertas condiciones experimentales. La consecuencia clínica, si la hubiera, se desconoce. Adicionalmente, la relevancia de estos hallazgos in vitro es incierta para los pacientes que están recibiendo terapia antirretroviral supresora máxima.

A pesar de eso, se deberán tener presente estos datos, al interpretar los resultados del control regular de la carga viral, en pacientes infectados con el VIH que están recibiendo valproato o al realizar el seguimiento clínico de los pacientes infectados con el cmv.

Los pacientes con una deficiencia de palmitoiltransferasa carnitina subyacente (cpt) tipo ii deben ser advertidos del mayor riesgo de rabdomiolisis cuando se toma valproato.

- reacción de hipersensibilidad multi-órgano:

Raramente se han reportado reacciones de hipersensibilidad multi-órgano, en asociación temporal cercana después del inicio de la terapia con valproato, en pacientes adultos y pediátricos (el tiempo promedio para la detección es de 21 días; rango 1 a 40). Aunque ha habido un número limitado de reportes, muchos de estos casos resultaron en hospitalización y se reportó al menos una muerte.

Los signos y síntomas de estos trastornos eran diversos; sin embargo, los pacientes usualmente, aunque no exclusivamente, se presentaban con fiebre y erupción cutánea, asociados con el compromiso de otro sistema orgánico. Otras manifestaciones asociadas pueden incluir linfadenopatías, hepatitis, anormalidades en las pruebas de la función hepática, anormalidades hematológicas (por ejemplo, eosinofilia, trombocitopenia, neutropenia), prurito, nefritis, oliguria, síndrome hepatorenal, artralgia y astenia. Debido a que la expresión del trastorno es variable, pueden ocurrir otros signos y síntomas en los órganos, no observados aquí. Si se sospecha esta reacción, el valproato se debe discontinuar y comenzar un tratamiento alternativo. Aunque la existencia de sensibilidad cruzada con otros fármacos que producen este síndrome es confusa, la experiencia entre los fármacos asociados con hipersensibilidad multiorgánica sería una posibilidad.

- información para los pacientes:

Se deberá informar a los pacientes y sus cuidadores que el dolor abdominal, náusea, vómito y/o anorexia pueden ser síntomas de pancreatitis, por consiguiente requieren de una pronta evaluación médica adicional.

Los pacientes y sus cuidadores deben ser informados sobre los signos y síntomas asociados con la encefalopatía hiperamonémica e indicarles que deben informar al médico si se presenta alguno de estos síntomas.

Dado que el valproato de sodio puede producir depresión del sistema nervioso central (SNC), especialmente al ser combinado con otro depresor del SNC (por ejemplo, el alcohol), se deberá recomendar a los pacientes que no realicen actividades riesgosas, como conducir un vehículo u operar máquinas peligrosas, hasta que se demuestre que no sufren de somnolencia con el fármaco.

- uso pediátrico:

La experiencia con el valproato oral ha indicado que los niños menores de dos años, presentan un considerable mayor riesgo de desarrollar hepatotoxicidad fatal, especialmente aquellos con las condiciones antes mencionadas. No se ha estudiado la seguridad del valproato de sodio inyectable en niños menores de dos años de edad. Cuando se decide utilizar el valproato de sodio inyectable en este grupo de pacientes, deberá administrarse con extrema cautela y como agente único. Los beneficios de la terapia deberán ser sopesados frente a los riesgos.

En niños mayores de 2 años de edad, la experiencia en epilepsia ha indicado que la incidencia de hepatotoxicidad fatal se reduce considerablemente en grupos de niños progresivamente mayores.

Los niños más jóvenes, especialmente aquellos que reciben fármacos inductores de las enzimas, podrán requerir dosis de mantenimiento más elevadas para obtener las concentraciones propuestas del ácido valproico no ligado y total.

La variabilidad en la fracción libre limita la utilidad clínica del control de las concentraciones plasmáticas totales del ácido valproico. La interpretación de las concentraciones de ácido valproico en niños, deberá incluir la consideración de los factores que afectan el metabolismo hepático y la unión a las proteínas.

En los estudios clínicos no se identificaron preocupaciones con respecto a la seguridad en los 24 pacientes de 2 a 17 años, que recibieron el valproato de sodio inyectable.

La toxicología básica y las manifestaciones patológicas del valproato de sodio en ratas recién nacidas (4 días de edad) y jóvenes (14 días de edad) son similares a las observadas en ratas adultas jóvenes. Sin embargo, se han reportado hallazgos adicionales, incluyendo alteraciones renales en ratas jóvenes y alteraciones renales y displasia retinal en ratas recién nacidas. Estos hallazgos ocurrieron a la dosis de 240 mg/kg/día, una dosis aproximadamente equivalente a la dosis diaria máxima recomendada en seres humanos, sobre una base de mg/m².

No se observaron estos hallazgos a la dosis de 90 mg/kg, o 40% de la dosis diaria máxima en humanos, sobre una base de mg/m².

- uso geriátrico:

No se enrolaron pacientes mayores de 65 años en los estudios clínicos doble ciego, prospectivos, sobre manía asociada con enfermedad bipolar. En un estudio de revisión de casos con 583 pacientes, 72 pacientes (12%) eran mayores de 65 años de edad. Un porcentaje más alto de pacientes mayores de 65 años de edad reportó lesiones accidentales, infección, dolor, somnolencia y temblor. La discontinuación del valproato estuvo asociada ocasionalmente con estos últimos dos eventos. No está claro si estos

eventos indican un riesgo adicional o si resultan de enfermedades médicas preexistentes y del uso simultáneo de medicamentos entre estos pacientes.

Un estudio de pacientes ancianos con demencia reveló somnolencia relacionada con el fármaco y discontinuación por somnolencia. En estos pacientes se deberá reducir la dosis de inicio y se deberá considerar una reducción de la dosificación o la discontinuación del fármaco en pacientes con somnolencia excesiva.

En los estudios clínicos no se identificaron preocupaciones con respecto a la seguridad, en los 19 pacientes mayores a 65 años de edad que estaban recibiendo el valproato de sodio.

Este medicamento contiene 3.5 MMOL (141mg) de hidróxido de sodio por dosis. Esto debe ser tomado en consideración en los pacientes en dieta controlada de sodio.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la respuesta al requerimiento emitido en el Acta No. 14 de 2015, numeral 3.3.6 con aclaración en Acta No. 19 de 2015 numeral 3.12.11, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de indicaciones.
- Inserto versión SOLID 1000555839 R03/2015
- Información para prescribir R03/2015 basada en SOLID 1000555839

Nuevas indicaciones: El valproato de sodio inyectable está indicado como una alternativa intravenosa cuando no es factible utilizar temporalmente la vía de administración oral, en las siguientes condiciones: el valproato de sodio inyectable está indicado como monoterapia y como terapia coadyuvante, en el tratamiento de pacientes con crisis parciales complejas, que se presentan ya sea en forma aislada o en asociación con otros tipos de crisis. El valproato de sodio inyectable también está indicado para uso como terapia única y como terapia complementaria, en el tratamiento de pacientes con crisis de ausencia simple y compleja y como terapia coadyuvante en pacientes con múltiples tipos de crisis, que incluyen las crisis de ausencia.

Valcote intravenoso está indicado en las siguientes condiciones de estatus epiléptico en adultos:

Primera opción en status no convulsivo (Ausencias) como alternativa a Benzodiazepinas
 Segunda opción en status parcial o focal después de Benzodiazepinas
 Tercera opción en status generalizado después de la primera, Benzodiazepinas más Fenitoina, y la segunda opción Fenobarbital.

En niños el uso de ácido valproico intravenoso es el medicamento de elección en casos excepcionales. Valcote IV debe ser usado solo cuando se haya realizado un balance de riesgo beneficio y preferiblemente como monoterapia

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presentó respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 14 de 2015, numeral 3.3.6 y el Acta No. 19 de 2015 numeral 3.12.11, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Inserto versión SOLID 1000555839 R03/2015
- Información para prescribir R03/2015 basada en SOLID 1000555839
- Modificación de indicaciones las cuales en adelante figurarán:

Indicaciones:

El valproato de sodio inyectable está indicado como una alternativa intravenosa cuando no es factible utilizar temporalmente la vía de administración oral, en las siguientes condiciones:

El valproato de sodio inyectable está indicado como monoterapia y como terapia coadyuvante, en el tratamiento de pacientes con crisis parciales complejas, que se presentan ya sea en forma aislada o en asociación con otros tipos de crisis. El valproato de sodio inyectable también está indicado para uso como terapia única y como terapia complementaria, en el tratamiento de pacientes con crisis de ausencia simple y compleja y como terapia coadyuvante en pacientes con múltiples tipos de crisis, que incluyen las crisis de ausencia.

Valcote intravenoso está indicado en las siguientes condiciones de estatus epiléptico en adultos:

Primera opción en status no convulsivo (Ausencias) como alternativa a Benzodiacepinas.

Segunda opción en status parcial o focal después de las benzodiacepinas.

Tercera opción en status generalizado después de la primera, benzodiacepinas, fenitoina y la segunda opción fenobarbital.

En niños el uso de ácido valpróico intravenoso es el medicamento de elección en casos excepcionales. Valcote IV debe ser usado solo cuando se haya realizado un balance de riesgo beneficio y preferiblemente como monoterapia.

**3.3.8. AFINITOR 2.5 mg TABLETAS
AFINITOR 5 mg TABLETAS
AFINITOR 10 mg TABLETAS
AFINITOR 2 mg TABLETAS DISPERSABLES
AFINITOR 3 mg TABLETAS DISPERSABLES
AFINITOR 5 mg TABLETAS DISPERSABLES**

Expediente : 20032740 / 20015216 / 20015207 / 20066492 / 20066493 / 20066491
 Radicado : 2015153265 / 2015153314 / 2015153275 / 2015153276 / 2015153278 /
 2015153280.
 Fecha : 18/11/2015
 Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición:

Cada tableta contiene 2.5mg de Afinitor.
 Cada tableta contiene 5mg de Afinitor.
 Cada tableta contiene 10mg de Afinitor.
 Cada tableta Dispersable contiene 2mg de Afinitor.
 Cada tableta Dispersable contiene 3mg de Afinitor.
 Cada tableta Dispersable contiene 5mg de Afinitor.

Forma farmacéutica: Tableta y Tableta Dispersable

Indicaciones: Tratamiento de pacientes con carcinoma de células renales en estadio avanzado. Únicamente para pacientes que han fracasado en tratamiento con por lo menos un inhibidor de tirosin quinasa. Tratamiento de pacientes con astrocitoma subependimario de células gigantes (ASCG) asociado a esclerosis tuberosa. Tumores de pacientes con tumores neuroendocrinos avanzados de origen gastrointestinal, pulmonar o pancreático (net por sus siglas en inglés). Mujeres postmenopáusicas con cáncer de seno avanzado con receptores hormonales positivos, en combinación con un inhibidor de la aromatasa, después de terapia endocrina previa. Pacientes con complejo de esclerosis tuberosa (TSC) asociado a un angiomiolipoma renal que no requiere cirugía inmediata

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo, o a otros derivados de la rapamicina (sirolimus) o a cualquiera de los excipientes. Advertencias y precauciones: neumonitis no infecciosa, infecciones, reacciones de hipersensibilidad, úlceras bucales, vigilancia y pruebas de laboratorio: función renal, glucemia, magnitudes hematológicas; interacciones farmacológicas, insuficiencia hepática, vacunas.

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.
- Prospecto Internacional de Ref. No. 2015-PSB/GLC-0765-s de fecha de distribución 20 de julio de 2015.
- Declaración Sucinta (BSS) de Ref. No. 2015-PSB/GLC-0765-s de fecha de distribución 20 de julio de 2015

Nuevas indicaciones:

Pacientes con carcinoma avanzado de células renales (CCR), únicamente para pacientes que han fracasado en tratamiento con por lo menos una terapia anti-VEGF (inhibidor de tirosin quinasa o bevacizumab).

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:

- Prospecto Internacional de Ref. No. 2015-PSB/GLC-0765-s de fecha de distribución 20 de julio de 2015.
- Declaración Sucinta (BSS) de Ref. No. 2015-PSB/GLC-0765-s de fecha de distribución 20 de julio de 2015
- Modificación de indicaciones las cuales figurarán en adelante:

Indicaciones:

Pacientes con carcinoma avanzado de células renales (CCR), únicamente para pacientes que han fracasado en tratamiento con por lo menos una terapia anti-VEGF (inhibidor de tirosin quinasa o bevacizumab).

3.3.9. BRESTEX

Expediente : 20051708
 Radicado : 2015106196 / 2015113435
 Interesado : Amarey Nova Medical S.A.

Composición: Cada tableta contiene exemestano 25 mg

El Grupo de Apoyo a Salas Especializadas de la Comisión Revisora de la DMPB solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido en el Acta No. 23 de 2015 numeral 3.3.1 en el sentido de incluir el alcance al radicado 2015106196, en el cual se modifica las indicaciones inicialmente solicitadas.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido mediante Acta No. 23 de 2015, numeral 3.3.1., en el sentido de recomendar aprobar las siguientes indicaciones y no como aparece en el acta mencionada:

Indicaciones finales:

Tratamiento de segunda línea de cáncer avanzado de seno en mujeres con estado postmenopáusico natural o inducido en el cual la enfermedad haya progresado después de la terapia antiestrogénica. Tratamiento hormonal de tercera línea de cáncer de seno avanzado en mujeres con estado postmenopáusico natural o inducido cuya enfermedad haya progresado después de tratamientos con antiestrógenos ya sean inhibidores no esteroides de la aromatasa o progestinas.

3.4. MODIFICACIÓN DE CONTRAINDICACIONES

A) PRODUCTOS BIOLÓGICOS/BIOTECNOLÓGICOS

3.4.1. XGEVA®

Expediente : 20052945
 Radicado : 2015144756
 Fecha : 30/10/2015
 Interesado : Glaxosmithkline Colombia S.A.

Composición: Cada vial contiene 120 mg de Denosumab en una solución de 1.7 mL (70 mg/mL).

Forma farmacéutica: Solución para inyección subcutánea.

Indicaciones: Xgeva® indicado en la prevención de complicaciones óseas (fractura patológica, radioterapia ósea, compresión de la médula espinal o cirugía ósea) en adultos con metástasis ósea de tumores sólidos.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a alguno de los componentes del medicamento. Hipocalcemia grave sin tratar. Embarazo y lactancia.

Advertencias y precauciones: Hipocalcemia: en estudios clínicos realizados en pacientes con cáncer avanzado tratado con Xgeva® o ácido zoledrónico, con mayor frecuencia se reportaron casos de hipocalcemia en el grupo tratado con Xgeva® (9.6%), en comparación con el grupo que recibió ácido zoledrónico (5.0%). Además, con mayor frecuencia se observó disminución grado 3 y grado 4 de los niveles de calcio en suero en pacientes que recibieron Xgeva® en comparación con el grupo que recibió ácido zoledrónico. La hipocalcemia preexistente se debe corregir antes de iniciar el tratamiento con Xgeva®. Se requiere una complementación de calcio y vitamina d en todos los pacientes, a menos que se presente hipercalcemia. En el postmercadeo se ha reportado hipocalcemia grave sintomática. Si se presenta hipocalcemia, es posible que se requiera una complementación adicional a corto plazo de calcio. Si se presenta hipocalcemia, es posible que se requiera una complementación adicional a corto plazo de calcio. Se debe corregir la hipocalcemia a través de una ingesta adecuada de calcio y vitamina d antes de iniciar el tratamiento con Xgeva®. Se recomienda instituir una vigilancia clínica de los niveles de calcio en aquellos pacientes predispuestos a padecer hipocalcemia.

Infecciones en piel. En estudios clínicos en pacientes con cáncer avanzado que implica huesos, se reportó infecciones cutáneas que requirieron hospitalización (predominantemente celulitis). Se debe recomendar a los pacientes que soliciten asistencia médica inmediata si presentan signos o síntomas de celulitis.

Osteonecrosis mandibular (ONM). Fueron reportados casos de osteonecrosis mandibular (ONJ, por sus siglas en inglés u ONM por sus siglas en español) en pacientes tratados con denosumab, predominantemente en pacientes con cáncer avanzado que implica huesos. Los pacientes que desarrollan osteonecrosis mandibular en los ensayos clínicos presentaron factores de riesgo conocidos de ONM que involucra procedimientos dentales invasivos (como por ejemplo: extracciones dentales, implantes dentales, cirugía oral), una higiene bucal deficiente u otra enfermedad dental preexistente, neoplasias avanzadas, infecciones o tratamientos concomitantes (por ejemplo: quimioterapia, corticoesteroides, inhibidores de angiogénesis, radioterapia de cabeza y el cuello). En pacientes con patologías dentales o mandibulares activas (descritas más arriba) se debe considerar la realización de una revisión dental con un tratamiento odontológico preventivo apropiado antes de iniciar el tratamiento con Xgeva®. Durante el tratamiento, si es posible, estos pacientes deben evitar someterse a procedimientos dentales invasivos. Durante el tratamiento con Xgeva® debe mantenerse una buena práctica de higiene bucal. Los pacientes que puedan tener o desarrollar ONM durante el tratamiento con Xgeva® deben ser tratados por un dentista o cirujano maxilofacial. En estos pacientes, la cirugía dental extensiva para tratar ONM puede empeorar su estado. Se debe realizar una evaluación del beneficio/riesgo a nivel individual antes de prescribir Xgeva® en pacientes con factores de riesgo inevitables de desarrollar ONM, y en pacientes que han desarrollado ONM durante el tratamiento con Xgeva®. Se reportaron casos de osteonecrosis mandibular (ONM) predominantemente en pacientes con cáncer avanzado que estaban recibiendo 120 mg cada 4 semanas. ONM fue reportada raramente en pacientes con osteoporosis que estaban recibiendo 60 mg cada 6 meses. Fármacos con el mismo

ingrediente activo. Xgeva® contiene el mismo ingrediente activo que se encuentra en prolia (Denosumab). Los pacientes bajo tratamiento con Xgeva® no deben recibir prolia.

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

- Modificación de Contraindicaciones.
- Reacciones adversas
- Inserto versión CDS14/IPI08 del 14 de septiembre de 2015.
- Información para prescribir versión CDS14/IPI08 del 14 de Septiembre de 2015.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a alguno de los componentes del medicamento. Hipocalcemia grave sin tratar. Embarazo y lactancia.

Advertencias y Precauciones

Hipocalcemia

En estudios clínicos realizados en pacientes con cáncer avanzado tratado con Xgeva® o ácido zoledrónico, con mayor frecuencia se reportaron casos de hipocalcemia en el grupo tratado con Xgeva® (9.6%), en comparación con el grupo que recibió ácido zoledrónico (5.0%). Además, con mayor frecuencia se observó disminución grado 3 y grado 4 de los niveles de calcio en suero en pacientes que recibieron Xgeva® en comparación con el grupo que recibió ácido zoledrónico.

La hipocalcemia preexistente se debe corregir antes de iniciar el tratamiento con Xgeva®. Se requiere una complementación de calcio y vitamina D en todos los pacientes, a menos que se presente hipercalcemia. Puede ocurrir hipocalcemia durante la terapia con Xgeva®. Se recomienda el monitoreo de los niveles de calcio en todos los pacientes al inicio y durante toda la duración del tratamiento especialmente en las primeras semanas. El riesgo de desarrollar hipocalcemia aumenta con mayores grados de insuficiencia renal. El monitoreo regular de los niveles de calcio es especialmente importante en pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30 mL/min) o recibiendo diálisis. En el postmercado se ha reportado hipocalcemia grave sintomática. Si se presenta hipocalcemia, es posible que se requiera una complementación adicional a corto plazo de calcio.

Infecciones de piel

En estudios clínicos en pacientes de cáncer avanzado que implica huesos, se reportó infecciones cutáneas que requirieron hospitalización (predominantemente celulitis). Se debe recomendar a los pacientes que soliciten asistencia médica inmediata si presentan signos o síntomas de celulitis.

Osteonecrosis mandibular (ONJ)

Se confirmaron casos de osteonecrosis mandibular (ONJ por sus siglas en inglés) en el 1.8% de los pacientes tratados con XGEVA® y un 1.3% en los pacientes tratados con ácido zoledrónico. En estudios clínicos, la incidencia de ONJ fue más alta con exposiciones más prolongadas.

Pobre higiene oral, procedimientos dentales invasivos (P.Ej. extracción dental), tratamiento con medicación anti-angiogénica, enfermedad periodontal o infección oral fueron factores de riesgo para ONJ en pacientes recibiendo Xgeva® en los estudios clínicos.

El prescriptor debe realizar una exploración oral antes de iniciar el tratamiento con XGEVA®, se recomienda una exploración dental con cuidados dentales preventivos adecuados antes de iniciar el tratamiento con Xgeva®, especialmente en pacientes que tengan factores de riesgo de desarrollar ONJ. Se deben mantener buenas prácticas de higiene bucal durante el tratamiento con Xgeva®.

Mientras se encuentren bajo tratamiento, los pacientes deberán evitar procedimientos dentales invasivos. En aquellos pacientes que requieran procedimientos dentales invasivos que no puedan evitarse, el juicio clínico del médico tratante y/o el cirujano bucal deberán guiar el plan manejo de cada paciente basado en la evaluación individual beneficio/riesgo.

Los pacientes con sospecha o diagnóstico de ONJ mientras se encuentren bajo tratamiento con Xgeva® deberán recibir cuidados de un dentista o cirujano bucal. En pacientes que desarrollen ONJ durante el tratamiento con Xgeva®, debe considerarse una interrupción temporal del tratamiento basado en la evaluación individual beneficio/riesgo hasta que la condición se resuelva.

Fractura Femoral Atípica

Se ha reportado fractura femoral atípica con Xgeva®. Con traumatismo leve o sin él, puede ocurrir fractura femoral atípica en la región sub-trocantérea y diáfisis del fémur y puede ser bilateral. Los hallazgos radiográficos caracterizan estos eventos. También se ha reportado fractura femoral atípica en pacientes con ciertas condiciones co-mórbidas (p.ej. deficiencia de vitamina D, artritis reumatoide, hipofosfatasa) y con el uso de ciertos agentes farmacéuticos (p.ej. bifosfonatos, glucocorticoides, inhibidores de la bomba de protones). También han ocurrido estos eventos sin terapia anti-resorción. Durante el tratamiento con Xgeva®, debe aconsejarse a los pacientes que reporte cualquier dolor

inusual en muslos, cadera, o ingle. Los pacientes que presenten dichos síntomas deben ser evaluados para buscar alguna fractura femoral incompleta, y también debe examinarse el fémur contralateral.

Hipercalcemia Después de la Suspensión del Tratamiento en Pacientes con Esqueletos en Crecimiento.

Se ha reportado hipercalcemia clínicamente significativa semanas a meses después de la discontinuación del tratamiento con Xgeva® en aquellos pacientes con esqueletos en crecimiento al momento de iniciar el tratamiento. Se deben vigilar signos y síntomas de hipercalcemia en los pacientes y tratar apropiadamente

Fármacos con el mismo ingrediente activo

Xgeva® contiene el mismo ingrediente activo que se encuentra en Prolia (denosumab). Los pacientes bajo tratamiento con Xgeva® no deben recibir Prolia.

Eventos Adversos:

Embarazo y Lactancia

Embarazo

No hay datos adecuados en mujeres embarazadas. No se recomienda el uso de Xgeva® en mujeres embarazadas. Debe aconsejarse a las mujeres el evitar embarazarse durante y por lo menos 5 meses después del tratamiento con Xgeva®.

El AUC a niveles de exposición hasta 16 veces superiores al nivel de exposición en seres humanos (120 mg cada 4 semanas), el denosumab no mostró indicios de afectación de la fertilidad en monos cynomolgus hembras

En un estudio con monos cynomolgus a los que se administró denosumab durante el periodo equivalente al primer trimestre a exposiciones de AUC hasta 10 veces más altas que la dosis humana (120 mg cada 4 semanas), no hubo evidencia de daño materno o fetal. En este estudio, no se examinaron los nódulos linfáticos fetales.

En otro estudio con monos cynomolgus a los que se administró denosumab durante todo el embarazo a exposiciones de AUC hasta 12 veces más altas que la dosis humanas (120 mg cada 4 semanas), hubo aumento de muertes fetales y postnatales; el crecimiento óseo anormal resultante en una resistencia ósea reducida, disminución de la hematopoyesis, y malformación dental; ausencia de nódulos linfáticos periféricos; y disminución del crecimiento neonatal. No hubo evidencia de daño materno antes del parto; efectos adversos maternos ocurrieron infrecuentemente durante el parto. El desarrollo de las glándulas mamarias maternas fue normal.

Los estudios realizados en ratones con genes inactivados sugieren que la ausencia del RANKL podría interferir en la maduración de las glándulas mamarias de las madres, conduciendo así a una insuficiencia en la lactancia posparto.

Lactancia

Se desconoce si el denosumab se excreta en la leche humana. Como el denosumab tiene el potencial de ocasionar reacciones adversas en lactantes amamantados, se deberá elegir entre suspender la lactancia materna o suspender la administración del medicamento.

Reacciones Adversas

Datos de Estudios Clínicos

A continuación se enlistan las reacciones adversas por clase de sistema de órganos corporales según la MedDRA, así como por frecuencia. A continuación se presentan las categorías de frecuencia basadas en tasas de eventos ocurridos durante un año:

Muy común	≥ 1 en 10
Común	≥ 1 en 100 y < 1 en 10
No común	≥ 1 en 1,000 y < 1 en 100
Rara	≥ 1 en 10,000 y < 1 en 1,000
Muy rara	$< 1/10,000$

Dentro de cada agrupación de frecuencia y clase de sistema de órganos, se presentan los efectos adversos en orden de gravedad decreciente.

Clase de sistema de órganos según la MedDRA	Categoría de frecuencia	Efecto adverso
Trastornos del sistema Inmune	Raro	Hipersensibilidad al medicamento
Trastornos metabólicos y nutricionales	Común Común Raro	Hipocalcemia ¹ Hipofosfatemia Hipercalcemia ^{1,3}
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy común	Disnea
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Común Raro	Osteonecrosis mandibular ¹ Fractura femoral atípica

Después de la suspensión del tratamiento en pacientes con esqueletos en crecimiento. Osteonecrosis mandibular (ONJ)

En tres estudios clínicos fase III controlados con activo en pacientes con malignización avanzada involucrando hueso, se confirmó ONJ en 1.8% de los pacientes en el grupo con XGEVA® (exposición mediana de 12.0 meses; rango 0.1 – 40.5) y 1.3% de los pacientes en el grupo con ácido zoledrónico. Los estudios en pacientes con cáncer

mamario o prostático incluyó una extensión en la fase de tratamiento con XGEVA® (exposición mediana general de 14.9 meses; rango 0.1 – 67.2). La incidencia ajustada paciente –año de ONJ confirmado fue de 1.1% durante el primer año de tratamiento, 3.7% en el segundo año, y de 4.6% por año de ahí en adelante. El tiempo mediano para la ONJ fue de 20.6 meses (rango: 4 - 53).

En un estudio clínico fase III controlado con placebo con una fase de extensión del tratamiento evaluando Xgeva® en la prevención de metástasis óseas en pacientes con cáncer de próstata no metastásico (una población de pacientes para la cual XGEVA® no está indicado), con exposición al tratamiento más prolongada de hasta 7 años, la incidencia ajustada paciente-año de ONJ confirmada fue 1.1% durante el primer año de tratamiento, 3.0% en el segundo año, y 7.1% por año en adelante.

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

- **Modificación de Contraindicaciones, precauciones y advertencias**
- **Reacciones adversas**
- **Inserto versión CDS14/IPI08 del 14 de septiembre de 2015.**
- **Información para prescribir versión CDS14/IPI08 del 14 de Septiembre de 2015.**

Las Contraindicaciones, precauciones, advertencias y reacciones adversas en adelante figurarán:

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a alguno de los componentes del medicamento. Hipocalcemia grave sin tratar. Embarazo y lactancia.

Advertencias y Precauciones:

Hipocalcemia

En estudios clínicos realizados en pacientes con cáncer avanzado tratado con Xgeva®[®] o ácido zoledrónico, con mayor frecuencia se reportaron casos de hipocalcemia en el grupo tratado con Xgeva® (9.6%), en comparación con el grupo que recibió ácido zoledrónico (5.0%). Además, con mayor frecuencia se observó disminución grado 3 y grado 4 de los niveles de calcio en suero en pacientes que recibieron Xgeva® en comparación con el grupo que recibió ácido zoledrónico.

La hipocalcemia preexistente se debe corregir antes de iniciar el tratamiento con Xgeva®. Se requiere una complementación de calcio y vitamina D en todos los pacientes, a menos que se presente hipercalcemia. Puede ocurrir hipocalcemia durante la terapia con Xgeva®. Se recomienda el monitoreo de los niveles de calcio en todos los pacientes al inicio y durante toda la duración del tratamiento especialmente en las primeras semanas.

El riesgo de desarrollar hipocalcemia aumenta con mayores grados de insuficiencia renal. El monitoreo regular de los niveles de calcio es especialmente importante en pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30 mL/min) o recibiendo diálisis

En el postmercado se ha reportado hipocalcemia grave sintomática. Si se presenta hipocalcemia, es posible que se requiera una complementación adicional a corto plazo de calcio

Infecciones de piel

En estudios clínicos en pacientes de cáncer avanzado que implica huesos, se reportó infecciones cutáneas que requirieron hospitalización (predominantemente celulitis). Se debe recomendar a los pacientes que soliciten asistencia médica inmediata si presentan signos o síntomas de celulitis.

Osteonecrosis mandibular (ONJ)

Se confirmaron casos de osteonecrosis mandibular (ONJ por sus siglas en inglés) en el 1.8% de los pacientes tratados con Xgeva® y un 1.3% en los pacientes tratados con ácido zoledrónico. En estudios clínicos, la incidencia de ONJ fue más alta con exposiciones más prolongadas.

Pobre higiene oral, procedimientos dentales invasivos (P.Ej. extracción dental), tratamiento con medicación anti-angiogénica, enfermedad periodontal o infección oral fueron factores de riesgo para ONJ en pacientes recibiendo Xgeva® en los estudios clínicos.

El prescriptor debe realizar una exploración oral antes de iniciar el tratamiento con Xgeva®, se recomienda una exploración dental con cuidados dentales preventivos adecuados antes de iniciar el tratamiento con Xgeva®, especialmente en pacientes que tengan factores de riesgo de desarrollar ONJ. Se deben mantener buenas prácticas de higiene bucal durante el tratamiento con Xgeva®.

Mientras se encuentren bajo tratamiento, los pacientes deberán evitar procedimientos dentales invasivos. En aquellos pacientes que requieran

procedimientos dentales invasivos que no puedan evitarse, el juicio clínico del médico tratante y/o el cirujano bucal deberán guiar el plan manejo de cada paciente basado en la evaluación individual beneficio/riesgo.

Los pacientes con sospecha o diagnóstico de ONJ mientras se encuentren bajo tratamiento con Xgeva® deberán recibir cuidados de un dentista o cirujano bucal. En pacientes que desarrollen ONJ durante el tratamiento con Xgeva®, debe considerarse una interrupción temporal del tratamiento basado en la evaluación individual beneficio/riesgo hasta que la condición se resuelva.

Fractura Femoral Atípica

Se ha reportado fractura femoral atípica con Xgeva®. Con traumatismo leve o sin él, puede ocurrir fractura femoral atípica en la región sub-trocanterea y diáfisis del fémur y puede ser bilateral. Los hallazgos radiográficos caracterizan estos eventos. También se ha reportado fractura femoral atípica en pacientes con ciertas condiciones co-mórbidas (p.ej. deficiencia de vitamina D, artritis reumatoide, hipofosfatasa) y con el uso de ciertos agentes farmacéuticos (p.ej. bifosfonatos, glucocorticoides, inhibidores de la bomba de protones). También han ocurrido estos eventos sin terapia anti-resorción. Durante el tratamiento con Xgeva®, debe aconsejarse a los pacientes que reporte cualquier dolor inusual en muslos, cadera, o ingle. Los pacientes que presenten dichos síntomas deben ser evaluados para buscar alguna fractura femoral incompleta, y también debe examinarse el fémur contralateral.

Hipercalcemia Después de la Suspensión del Tratamiento en Pacientes con Esqueletos en Crecimiento.

Se ha reportado hipercalcemia clínicamente significativa semanas a meses después de la discontinuación del tratamiento con Xgeva® en aquellos pacientes con esqueletos en crecimiento al momento de iniciar el tratamiento. Se deben vigilar signos y síntomas de hipercalcemia en los pacientes y tratar apropiadamente.

Fármacos con el mismo ingrediente activo

Xgeva® contiene el mismo ingrediente activo que se encuentra en Prolia (denosumab). Los pacientes bajo tratamiento con Xgeva® no deben recibir Prolia.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo

No hay datos adecuados en mujeres embarazadas. No se recomienda el uso de Xgeva® en mujeres embarazadas. Debe aconsejarse a las mujeres el evitar embarazarse durante y por lo menos 5 meses después del tratamiento con Xgeva®.

El AUC a niveles de exposición hasta 16 veces superiores al nivel de exposición en seres humanos (120 mg cada 4 semanas), el denosumab no mostró indicios de afectación de la fertilidad en monos cynomolgus hembras

En un estudio con monos cynomolgus a los que se administró denosumab durante el periodo equivalente al primer trimestre a exposiciones de AUC hasta 10 veces más altas que la dosis humana (120 mg cada 4 semanas), no hubo evidencia de daño materno o fetal. En este estudio, no se examinaron los nódulos linfáticos fetales.

En otro estudio con monos cynomolgus a los que se administró denosumab durante todo el embarazo a exposiciones de AUC hasta 12 veces más altas que la dosis humanas (120 mg cada 4 semanas), hubo aumento de muertes fetales y postnatales; el crecimiento óseo anormal resultante en una resistencia ósea reducida, disminución de la hematopoyesis, y malformación dental; ausencia de nódulos linfáticos periféricos; y disminución del crecimiento neonatal. No hubo evidencia de daño materno antes del parto; efectos adversos maternos ocurrieron infrecuentemente durante el parto. El desarrollo de las glándulas mamarias maternas fue normal.

Los estudios realizados en ratones con genes inactivados sugieren que la ausencia del RANKL podría interferir en la maduración de las glándulas mamarias de las madres, conduciendo así a una insuficiencia en la lactancia posparto.

Lactancia:

Se desconoce si el denosumab se excreta en la leche humana. Como el denosumab tiene el potencial de ocasionar reacciones adversas en lactantes amamantados, se deberá elegir entre suspender la lactancia materna o suspender la administración del medicamento.

Reacciones Adversas:

Datos de Estudios Clínicos

A continuación se enlistan las reacciones adversas por clase de sistema de órganos corporales según la MedDRA, así como por frecuencia. A continuación se presentan las categorías de frecuencia basadas en tasas de eventos ocurridos durante un año:

Muy común	≥ 1 en 10
Común	≥ 1 en 100 y < 1 en 10
No común	≥ 1 en 1,000 y < 1 en 100
Rara	≥ 1 en 10,000 y < 1 en 1,000
Muy rara	< 1/10,000

Dentro de cada agrupación de frecuencia y clase de sistema de órganos, se presentan los efectos adversos en orden de gravedad decreciente.

Clase de sistema de órganos según la MedDRA	Categoría de frecuencia	Efecto adverso
Trastornos del sistema Inmune	Raro	Hipersensibilidad al medicamento
Trastornos metabólicos y nutricionales	Común Común Raro	Hipocalcemia ¹ Hipofosfatemia Hipercalcemia ^{1,3}
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy común	Disnea
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Común Raro	Osteonecrosis mandibular ¹ Fractura femoral atípica

¹ Véase Advertencias y Precauciones

² Datos de Postmercadeo

³ Después de la suspensión del tratamiento en pacientes con esqueletos en crecimiento.

Osteonecrosis mandibular (ONJ)

En tres estudios clínicos fase III controlados con activo en pacientes con malignización avanzada involucrando hueso, se confirmó ONJ en 1.8% de los pacientes en el grupo con XGEVA® (exposición mediana de 12.0 meses; rango 0.1 – 40.5) y 1.3% de los pacientes en el grupo con ácido zoledrónico. Los estudios en pacientes con cáncer mamario o prostático incluyó una extensión en la fase de tratamiento con XGEVA® (exposición mediana general de 14.9 meses; rango 0.1 – 67.2). La incidencia ajustada paciente –año de ONJ confirmado fue de 1.1% durante el primer año de tratamiento, 3.7% en el segundo año, y de 4.6% por año de ahí en adelante. El tiempo mediano para la ONJ fue de 20.6 meses (rango: 4 - 53).

En un estudio clínico fase III controlado con placebo con una fase de extensión del tratamiento evaluando Xgeva® en la prevención de metástasis óseas en pacientes con cáncer de próstata no metastásico (una población de pacientes para la cual Xgeva® no está indicado), con exposición al tratamiento más prolongada de hasta 7 años, la incidencia ajustada paciente-año de ONJ confirmada fue 1.1% durante el primer año de tratamiento, 3.0% en el segundo año, y 7.1% por año en adelante.

3.4.2. BETAFERON®

Expediente : 202595
 Radicado : 2015145200
 Fecha : 03/11/2015
 Interesado : Bayer S.A.

Composición: Cada mL tras reconstitución contiene 0.25 mg de interferon beta-1b (equivalente a 8000000 U.I./mL.).

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable.

Indicaciones: Esclerosis múltiple.

Contraindicaciones: Embarazo, hipersensibilidad al principio activo o a la albumina humana, pacientes con historia de alteraciones depresivas graves y/o ideación suicida, hepatopatía descompensada, epilepsia no controlada adecuadamente con tratamiento.

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

- Modificación de precauciones y advertencias.
- Inserto versión 12.0 de julio de 2015.
- Información para prescribir versión 12.0 de julio de 2015.

Nuevas precauciones y advertencias:

- Converse con su médico, farmacéutico o enfermera antes de aplicar Betaferon
- Considere cuidados especiales con Betaferon
- Enfermedades del sistema nervioso
- Se han informado depresión e ideación suicida por pacientes que usan Betaferon.
- Si se siente más triste o desesperanzado que antes del tratamiento con Betaferon, o si desarrolla ideación suicida, puede necesitar un tratamiento especial. Su médico lo controlará detenidamente y puede también considerar que interrumpa el tratamiento con Betaferon. Además, debe informar a su médico si alguna vez tuvo depresión o ideación suicida antes de usar Betaferon.
- Usted debe informar a su médico si tuvo alguna vez ataques epilépticos. El médico controlará su tratamiento detenidamente.

Alteraciones sanguíneas

Además de los análisis clínicos que se requieren regularmente para controlar a los pacientes con esclerosis múltiple, su médico le ordenará periódicamente realizar análisis de sangre, por ejemplo:

- un hemograma completo,
- fórmula leucocitaria, es decir, recuento de glóbulos blancos,
- recuentos de plaquetas (un componente de la sangre que ayuda a la coagulación)
- Componentes químicos de la sangre, incluso análisis de la función hepática (p. ej., determinación de las enzimas hepáticas conocidas como AST (SGOT), ALT (SGPT) y
- gamma-GT en sangre).

Esto se deberá realizar antes de comenzar a usar Betaferon, en forma regular luego de haber iniciado el tratamiento con Betaferon y en forma periódica mientras está en tratamiento, aun si no tiene ningún signo o síntoma en particular.

Si nota algún moretón inusual, sangrado excesivo luego de una lesión o si parece contagiarse de varias infecciones, éstos pueden ser signos o síntomas de una disminución recuento de células hemáticas o en el número de plaquetas en la sangre (células que ayudan a la coagulación sanguínea). Puede necesitar un control adicional de su médico.

Trastornos de la tiroides

Si alguna vez tuvo problemas con la tiroides, su médico controlará en forma regular la función de la glándula tiroides.

Trastornos hepatobiliares

Es muy frecuente que ocurran aumentos en los valores de la función hepática, en la mayoría de los casos leves y transitorios, en los pacientes tratados con Betaferon durante ensayos clínicos.

Como ocurre con otros interferones beta, se han informado casos de daño hepático grave, incluso insuficiencia hepática, en pacientes que usan Betaferon.

Los casos más graves que se informaron ocurrieron en pacientes que tomaban otros fármacos que tienen un efecto perjudicial en el hígado o en pacientes que padecían enfermedades que pueden afectar el hígado (es decir, carcinoma metastásico maligno, abuso de alcohol, infección grave, septicemia).

Informe a su médico si tiene pérdida del apetito, náusea, vómitos recurrentes, si nota picazón general, color amarillento de la piel o en la parte blanca del ojo, o si desarrolla moretones con facilidad. Estos signos o síntomas pueden indicar problemas hepáticos.

Informe a su médico también acerca de cualquier otro fármaco o sustancia que esté tomando.

Si aumentan los niveles de algunas enzimas hepáticas, que se miden en la sangre, las llamadas transaminasas, su médico lo controlará y examinará detenidamente para ver los signos de lesiones en el hígado durante su tratamiento.

Si los niveles de transaminasas en la sangre aumentan en forma significativa, o si tiene signos tales como ictericia, su médico considerará la interrupción del tratamiento con Betaferon.

Si no tiene signos de daño hepático y los niveles de las enzimas hepáticas se han normalizado nuevamente, se puede considerar retomar el tratamiento con Betaferon. En este caso se controlará la función hepática.

Enfermedades cardíacas

Informe a su médico si ha sufrido enfermedades del corazón.

Si bien Betaferon no afecta al corazón directamente, los signos y síntomas gripales (tales como fiebre, escalofrío y aumento del ritmo cardíaco [taquicardia]) que con frecuencia ocurren al inicio del tratamiento, pueden causar estrés cardíaco y agravar signos y síntomas cardiológicos.

Si tiene alguna enfermedad cardiológica, en particular una enfermedad cardíaca importante, como insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad de las arterias coronarias o latido cardíaco irregular (arritmia), Betaferon debe usarse con cuidado. Infórmelo a su médico, él controlará el agravamiento de su condición cardíaca, en especial al inicio del tratamiento.

Durante el tratamiento con Betaferon, se han informado casos de cardiomiopatía (enfermedad del músculo cardíaco). Si tiene signos y síntomas tales como latido cardíaco irregular, hinchazón, por ejemplo de los tobillos o las piernas o dificultad respiratoria, contacte a su médico inmediatamente, que considerará interrumpir su tratamiento con Betaferon.

Trastornos gastrointestinales

Se observó una inflamación del páncreas (pancreatitis) con el uso de Betaferon, a menudo asociada con un aumento de ciertos lípidos de la sangre (triglicéridos). Informe a su médico si sabe que ha tenido un aumento de los triglicéridos o si ha tenido pancreatitis.

Trastornos del sistema inmunitario

Durante el tratamiento con Betaferon su cuerpo puede producir sustancias llamadas

anticuerpos neutralizantes que pueden reaccionar con Betaferon. Aún no está claro si estos anticuerpos neutralizantes reducen la efectividad del tratamiento. Los anticuerpos neutralizantes no se producen en todos los pacientes. Actualmente no es posible predecir qué pacientes pertenecen a este grupo. Se recomienda que la decisión de continuar el tratamiento con Betaferon en los pacientes que desarrollan anticuerpos, debe basarse en todos los aspectos del estado de la enfermedad del paciente y no solo en el estado de los anticuerpos.

Informe a su médico si tiene gammapatía monoclonal (una enfermedad del sistema inmunitario en el que se halla una proteína anormal en la sangre). Se pueden desarrollar problemas con los pequeños vasos sanguíneos (capilares) cuando se usan medicamentos como Betaferon (síndrome de fuga capilar sistémica). Esto puede generar un estado de choque (colapso) e incluso ser fatal.

Microangiopatía trombótica (MAT):

Vigilar la aparición de manifestaciones clínicas de MAT y, en tal caso, realizar pruebas de laboratorio para comprobar el nivel de plaquetas y la presencia de esquistocitos en sangre, LDH en suero, así como la función renal.

En caso de un diagnóstico de MAT se recomienda suspender de inmediato el tratamiento con interferón beta e iniciar el tratamiento necesario, valorando llevar a cabo el recambio plasmático.

Síndrome nefrótico (SN):

Vigilar periódicamente la función renal y la aparición de signos o síntomas de SN, especialmente en pacientes con alto riesgo de enfermedad renal.

En caso de aparición de SN, se debe iniciar el tratamiento correspondiente y considerar la suspensión del tratamiento con interferón beta.

Reacciones alérgicas (hipersensibilidad)

Si tiene signos o síntomas tales como picazón en todo el cuerpo, hinchazón de la cara y/o la lengua o dificultad respiratoria repentina, debe detener el tratamiento con Betaferon y contactar a su médico inmediatamente. Estos pueden ser signos o síntomas de una reacción alérgica grave (hipersensibilidad) que puede ser mortal.

Reacciones en el lugar de la inyección

Durante el tratamiento con Betaferon, es posible que tenga reacciones en el lugar de la inyección. Los signos o síntomas incluyen enrojecimiento, hinchazón, cambio en el color de piel, inflamación, dolor e hipersensibilidad.

Se han informado casos de muerte de la piel y tejidos que rodean al sitio de inyección (necrosis), que puede ser extensa y formar cicatrices.

Ocasionalmente se requiere desbridamiento y, con menor frecuencia, injertos de piel y la cicatrización puede llevar hasta 6 meses.

Las reacciones en el lugar de la inyección son generalmente menos frecuentes con el tiempo.

Si tiene alguna lesión en la piel que puede asociarse a hinchazón o pérdida de líquido en el sitio de inyección:

- Informe a su médico antes de continuar con las inyecciones de Betaferon.
- Si tiene un sólo sitio de inyección irritado (lesión) y el daño en los tejidos (necrosis) no es excesivo, puede continuar usando Betaferon debido a que algunos pacientes han experimentado cicatrización de la necrosis en el sitio de la inyección mientras recibían el tratamiento con Betaferon.
- Si tiene más de un sitio de inyección irritado (lesiones múltiples), Betaferon debe suspenderse hasta que la piel haya cicatrizado.

Para reducir el riesgo de tener reacciones en el sitio de aplicación de la inyección, usted debe:

1. usar una técnica de inyección aséptica,
2. rotar los sitios de la inyección con cada aplicación.
3. las reacciones en el lugar de la inyección pueden ocurrir con menos frecuencia cuando se usa un auto inyector.

Su médico controlará regularmente la forma en que se inyecta, en particular si ha tenido alguna reacción en el lugar de la inyección.

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

- **Modificación de precauciones y advertencias la cuales figurarán en adelante:**

Precauciones y advertencias:

- **Converse con su médico, farmacéutico o enfermera antes de aplicar Betaferon**
- **Considere cuidados especiales con Betaferon**

Enfermedades del sistema nervioso

- Se han informado depresión e ideación suicida por pacientes que usan Betaferon.
- Si se siente más triste o desesperanzado que antes del tratamiento con Betaferon, o si desarrolla ideación suicida, puede necesitar un tratamiento especial. Su médico lo controlará detenidamente y puede también considerar que interrumpa el tratamiento con Betaferon. Además, debe informar a su médico si alguna vez tuvo depresión o ideación suicida antes de usar Betaferon.
- Usted debe informar a su médico si tuvo alguna vez ataques epilépticos. El médico controlará su tratamiento detenidamente.

Alteraciones sanguíneas:

Además de los análisis clínicos que se requieren regularmente para controlar a los pacientes con esclerosis múltiple, su médico le ordenará periódicamente realizar análisis de sangre, por ejemplo:

- un hemograma completo,
- fórmula leucocitaria, es decir, recuento de glóbulos blancos,
- recuentos de plaquetas (un componente de la sangre que ayuda a la coagulación)
- Componentes químicos de la sangre, incluso análisis de la función hepática (p. ej., determinación de las enzimas hepáticas conocidas como AST (SGOT), ALT (SGPT) y gamma-GT en sangre).

Esto se deberá realizar antes de comenzar a usar Betaferon, en forma regular luego de haber iniciado el tratamiento con Betaferon y en forma periódica mientras está en tratamiento, aun si no tiene ningún signo o síntoma en particular.

Si nota algún moretón inusual, sangrado excesivo luego de una lesión o si parece contagiarse de varias infecciones, éstos pueden ser signos o síntomas de una disminución recuento de células hemáticas o en el número de plaquetas en la sangre (células que ayudan a la coagulación sanguínea). Puede necesitar un control adicional de su médico.

Trastornos de la tiroides:

Si alguna vez tuvo problemas con la tiroides, su médico controlará en forma regular la función de la glándula tiroides.

Trastornos hepatobiliares:

Es muy frecuente que ocurran aumentos en los valores de la función hepática, en la mayoría de los casos leves y transitorios, en los pacientes tratados con Betaferon durante ensayos clínicos.

Como ocurre con otros interferones beta, se han informado casos de daño hepático grave, incluso insuficiencia hepática, en pacientes que usan Betaferon.

Los casos más graves que se informaron ocurrieron en pacientes que tomaban otros fármacos que tienen un efecto perjudicial en el hígado o en pacientes que padecían enfermedades que pueden afectar el hígado (es decir, carcinoma metastásico maligno, abuso de alcohol, infección grave, septicemia).

Informe a su médico si tiene pérdida del apetito, náusea, vómitos recurrentes, si nota picazón general, color amarillento de la piel o en la parte blanca del ojo, o si desarrolla moretones con facilidad. Estos signos o síntomas pueden indicar problemas hepáticos.

Informe a su médico también acerca de cualquier otro fármaco o sustancia que esté tomando.

Si aumentan los niveles de algunas enzimas hepáticas, que se miden en la sangre, las llamadas transaminasas, su médico lo controlará y examinará detenidamente para ver los signos de lesiones en el hígado durante su tratamiento.

Si los niveles de transaminasas en la sangre aumentan en forma significativa, o si tiene signos tales como ictericia, su médico considerará la interrupción del tratamiento con Betaferon.

Si no tiene signos de daño hepático y los niveles de las enzimas hepáticas se han normalizado nuevamente, se puede considerar retomar el tratamiento con Betaferon. En este caso se controlará la función hepática.

Enfermedades cardíacas:

Informe a su médico si ha sufrido enfermedades del corazón.

Si bien Betaferon no afecta al corazón directamente, los signos y síntomas gripales (tales como fiebre, escalofrío y aumento del ritmo cardíaco [taquicardia]) que con frecuencia ocurren al inicio del tratamiento, pueden causar estrés cardíaco y agravar signos y síntomas cardiológicos.

Si tiene alguna enfermedad cardiológica, en particular una enfermedad cardíaca importante, como insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad de las arterias coronarias o latido cardíaco irregular (arritmia), Betaferon debe usarse con

cuidado. Infórmelo a su médico, él controlará el agravamiento de su condición cardíaca, en especial al inicio del tratamiento.

Durante el tratamiento con Betaferon, se han informado casos de cardiomiopatía (enfermedad del músculo cardíaco). Si tiene signos y síntomas tales como latido cardíaco irregular, hinchazón, por ejemplo de los tobillos o las piernas o dificultad respiratoria, contacte a su médico inmediatamente, que considerará interrumpir su tratamiento con Betaferon.

Trastornos gastrointestinales:

Se observó una inflamación del páncreas (pancreatitis) con el uso de Betaferon, a menudo asociada con un aumento de ciertos lípidos de la sangre (triglicéridos). Informe a su médico si sabe que ha tenido un aumento de los triglicéridos o si ha tenido pancreatitis.

Trastornos del sistema inmunitario:

Durante el tratamiento con Betaferon su cuerpo puede producir sustancias llamadas anticuerpos neutralizantes que pueden reaccionar con Betaferon. Aún no está claro si estos anticuerpos neutralizantes reducen la efectividad del tratamiento. Los anticuerpos neutralizantes no se producen en todos los pacientes. Actualmente no es posible predecir qué pacientes pertenecen a este grupo. Se recomienda que la decisión de continuar el tratamiento con Betaferon en los pacientes que desarrollan anticuerpos, debe basarse en todos los aspectos del estado de la enfermedad del paciente y no solo en el estado de los anticuerpos.

Informe a su médico si tiene gammapatía monoclonal (una enfermedad del sistema inmunitario en el que se halla una proteína anormal en la sangre). Se pueden desarrollar problemas con los pequeños vasos sanguíneos (capilares) cuando se usan medicamentos como Betaferon (síndrome de fuga capilar sistémica). Esto puede generar un estado de choque (colapso) e incluso ser fatal.

Microangiopatía trombótica (MAT):

Vigilar la aparición de manifestaciones clínicas de MAT y, en tal caso, realizar pruebas de laboratorio para comprobar el nivel de plaquetas y la presencia de esquistocitos en sangre, LDH en suero, así como la función renal. En caso de un diagnóstico de MAT se recomienda suspender de inmediato el tratamiento con interferón beta e iniciar el tratamiento necesario, valorando llevar a cabo el recambio plasmático.

Síndrome nefrótico (SN):

Vigilar periódicamente la función renal y la aparición de signos o síntomas de SN, especialmente en pacientes con alto riesgo de enfermedad renal. En caso de aparición de SN, se debe iniciar el tratamiento correspondiente y considerar la suspensión del tratamiento con interferón beta.

Reacciones alérgicas (hipersensibilidad)

Si tiene signos o síntomas tales como picazón en todo el cuerpo, hinchazón de la cara y/o la lengua o dificultad respiratoria repentina, debe detener el tratamiento con Betaferon y contactar a su médico inmediatamente. Estos pueden ser signos o síntomas de una reacción alérgica grave (hipersensibilidad) que puede ser mortal.

Reacciones en el lugar de la inyección:

Durante el tratamiento con Betaferon, es posible que tenga reacciones en el lugar de la inyección. Los signos o síntomas incluyen enrojecimiento, hinchazón, cambio en el color de piel, inflamación, dolor e hipersensibilidad.

Se han informado casos de muerte de la piel y tejidos que rodean al sitio de inyección (necrosis), que puede ser extensa y formar cicatrices.

Ocasionalmente se requiere desbridamiento y, con menor frecuencia, injertos de piel y la cicatrización puede llevar hasta 6 meses.

Las reacciones en el lugar de la inyección son generalmente menos frecuentes con el tiempo.

Si tiene alguna lesión en la piel que puede asociarse a hinchazón o pérdida de líquido en el sitio de inyección:

- **Informe a su médico antes de continuar con las inyecciones de Betaferon.**
- **Si tiene un sólo sitio de inyección irritado (lesión) y el daño en los tejidos (necrosis) no es excesivo, puede continuar usando Betaferon debido a que algunos pacientes han experimentado cicatrización de la necrosis en el sitio de la inyección mientras recibían el tratamiento con Betaferon.**
- **Si tiene más de un sitio de inyección irritado (lesiones múltiples), Betaferon debe suspenderse hasta que la piel haya cicatrizado.**

Para reducir el riesgo de tener reacciones en el sitio de aplicación de la inyección, usted debe:

1. usar una técnica de inyección aséptica,
2. rotar los sitios de la inyección con cada aplicación.
3. las reacciones en el lugar de la inyección pueden ocurrir con menos frecuencia cuando se usa un auto inyector.

Su médico controlará regularmente la forma en que se inyecta, en particular si ha tenido alguna reacción en el lugar de la inyección.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto y la Información para prescribir a las indicaciones aprobadas en el Registro Sanitario.

B) PRODUCTOS DE SINTESIS

3.4.3. LOPID® TABLETAS 600mg LOPID® 900 mg TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 22877 - 46490
 Radicado : 2015144889 - 2015144890
 Fecha : 30/10/2015
 Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:

Cada tableta contiene 600mg de Gemfibrozilo
 Cada tableta contiene 900mg de Gemfibrozilo

Forma farmacéutica: Tableta.

Indicaciones: Trastornos primarios graves del metabolismo de los lípidos con aumento predominante de los triglicéridos (lípidos neutros) cuando no es posible rebajar adecuadamente la concentración de los lípidos en el suero mediante la dieta u otras modificaciones del medio de vida.

Aumento secundario grave de triglicéridos que es imposible combatir con el tratamiento de la enfermedad primaria (como la diabetes mellitus y la gota) y si no responden a la dieta u otras modificaciones del medio de vida.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a Gemfibrozilo o cualquiera de los ingredientes inertes. Embarazo y lactancia, insuficiencia renal y/o hepática. Adminístrese con precaución en pacientes con antecedentes de litiasis biliar y/o que estén recibiendo anticoagulantes. Está contraindicado el uso concomitante de Gemfibrozilo con

repaglinida. La administración concomitante de Gemfibrozilo con simvastatina está contraindicada.

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 Contraindicaciones.
- Información Para Prescribir basada en CDS versión 7.0 de septiembre 18 de 2015.

Nuevas Contraindicaciones:

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a Gemfibrozilo o cualquiera de los ingredientes inertes. Insuficiencia renal y/o hepática, enfermedad preexistente en la vesícula. Administración concomitante de Gemfibrozilo con Simvastatina, Repaglinida o Dasabuvir.

Advertencias:

Embarazo y lactancia. Adminístrese con precaución en pacientes con antecedentes de litiasis biliar y/o que esté recibiendo anticoagulantes.

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

- Información Para Prescribir basada en CDS versión 7.0 de septiembre 18 de 2015.
- Modificación de Contraindicaciones y advertencias las cuales figurarán en adelante:

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a Gemfibrozilo o cualquiera de los ingredientes inertes. Insuficiencia renal y/o hepática, enfermedad preexistente en la vesícula. Administración concomitante de Gemfibrozilo con Simvastatina, Repaglinida o Dasabuvir.

Advertencias:

Embarazo y lactancia. Adminístrese con precaución en pacientes con antecedentes de litiasis biliar y/o que esté recibiendo anticoagulantes.

3.4.4. AUBAGIO®

Expediente : 20056290
 Radicado : 2015144912
 Fecha : 30/10/2015
 Interesado : Genzyme de Colombia Ltda.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 14 mg de teriflunomida.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta.

Indicaciones: Pacientes con esclerosis múltiple recidivante.

Contraindicaciones: Aubagio® está contraindicado en pacientes que padezcan: hipersensibilidad conocida a la teriflunomida, leflunomida o a cualquiera de los ingredientes inactivos en la formulación. Insuficiencia hepática grave. Embarazo. Tratamiento actual con leflunomida.

Precauciones y advertencias:

Advertencias:

Efectos hepáticos. Se han observado aumentos de las enzimas hepáticas en pacientes que reciben Aubagio®. Durante los ensayos controlados con placebo, se produjo un aumento de 3 veces el límite máximo normal (UPPER LIMIT Of NORMAL, ULN) o un aumento mayor de las transaminasas hepáticas (ALT) en el 6,1 % de los pacientes tratados con 14 mg de teriflunomida y en el 6,2 % de los pacientes que recibían placebo. Se produjeron aumentos de 5 veces el ULN (ALT) o más en el 2,6 % de los pacientes que recibían Aubagio® y en el 2,2 % de los pacientes que recibían placebo.

Principalmente, estos aumentos se produjeron en el primer año de tratamiento. En los ensayos clínicos, se interrumpió la administración de teriflunomida en los casos en que el aumento de ALT triplicaba en dos ocasiones el ULN. Los niveles de transaminasa sérica volvieron a la normalidad en un plazo de aproximadamente 2 meses luego de interrumpir la administración de Aubagio®.

Los niveles recientes de transaminasa y bilirrubina deben estar disponibles antes de iniciar el tratamiento con Aubagio®. Durante el tratamiento con Aubagio®, deben controlarse las enzimas hepáticas, particularmente en pacientes que presenten síntomas que sugieran una disfunción hepática, como orina oscura, ictericia, anorexia, fatiga, dolor abdominal, vómitos o náuseas idiopáticas. Debe interrumpirse la administración de Aubagio® si se sospecha de una lesión hepática; considere interrumpir la administración de Aubagio® si se confirma un aumento de las enzimas hepáticas (más de 3 veces el

ULN). Los pacientes con hepatopatía preexistente pueden tener un mayor riesgo de presentar un aumento de las enzimas hepáticas cuando toman Aubagio®. Aubagio® está contraindicada en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Uso en el embarazo y en mujeres en edad fértil. Los datos de estudios en animales sugieren que hay riesgos para el feto. Las mujeres en edad fértil deben usar métodos anticonceptivos eficaces para evitar el embarazo mientras toman Aubagio®. Si se interrumpe la administración de Aubagio®, las mujeres deben continuar usando métodos anticonceptivos hasta que las concentraciones plasmáticas de teriflunomida sean de 0,25 µG/ML o menos. Se debe informar a las mujeres que planean quedar embarazadas o que están embarazadas, que se puede usar un procedimiento de eliminación acelerada para disminuir la concentración plasmática de teriflunomida rápidamente. Sin el procedimiento de eliminación acelerada, se tarda un promedio de 6 meses en alcanzar concentraciones plasmáticas menores a 0,25 µG/ML. Sin embargo, debido a la variación individual en la eliminación del fármaco, esto puede tomar hasta 2 años. La eliminación rápida puede usarse en cualquier momento luego de haber interrumpido la administración de Aubagio®. Debe interrumpirse la administración de Aubagio® durante el embarazo, a menos que el beneficio potencial para la madre justifique el riesgo potencial para el feto de continuar con la administración de Aubagio®.

Precauciones:

Efectos en la presión arterial. En los estudios controlados con placebo, el cambio medio desde el inicio para la presión arterial diastólica fue de 1,3 mmhg y para la presión arterial sistólica de 2,7 mmhg para los 14 mg de teriflunomida. El aumento de la presión arterial debe controlarse adecuadamente durante el tratamiento con Aubagio®.

Infecciones. En los estudios controlados con placebo, no se observaron infecciones graves con 14 mg de teriflunomida (2,2 %) en comparación con el placebo (2,1 %). Se produjeron infecciones oportunistas graves en el 0,2 % de cada grupo.

Sin embargo, según el efecto modulador inmunitario de Aubagio®, si un paciente presenta una infección grave, considere suspender el tratamiento con Aubagio® y evalúe nuevamente los beneficios y los riesgos antes de reiniciar el tratamiento. Debido a la semivida de eliminación prolongada de la teriflunomida, puede considerarse la eliminación acelerada con colestiramina o carbón. Indique a los pacientes que reciben Aubagio® que informen de los síntomas de infecciones a un médico.

Los pacientes con infecciones activas agudas o crónicas no deben comenzar el tratamiento con Aubagio® hasta que estas se hayan resuelto.

Efectos hematológicos. Se observó una disminución media en el recuento de glóbulos blancos (white blood cell, wbc) (<15 %, principalmente una disminución de neutrófilos y

linfocitos) en los ensayos con Aubagio® controlados con placebo, aunque la disminución fue mayor en algunos pacientes.

La disminución en el recuento medio se produjo durante las primeras 6 semanas y luego se estabilizó con el paso del tiempo mientras el tratamiento estaba en curso.

El efecto en los recuentos de glóbulos rojos (red blood cells, rbc) (<2 %) y de plaquetas (<10 %) fue menos pronunciado. Como medida de precaución, debe disponerse de un recuento reciente de células sanguíneas antes de iniciar el tratamiento con Aubagio® además de evaluarse durante este.

Vacunación. No hay datos clínicos disponibles sobre la eficacia y la seguridad de las vacunas, incluidas vacunas de virus vivos, durante el tratamiento con Aubagio®.

Terapias inmunosupresoras y terapias moduladoras inmunitarias. Debido a que la leflunomida es el compuesto principal de la teriflunomida, no se recomienda la administración conjunta de teriflunomida con leflunomida.

No se ha evaluado la administración conjunta con terapias antineoplásicas o inmunosupresoras que se usan para el tratamiento de la esclerosis múltiple. Los estudios de seguridad en los cuales la teriflunomida se administró de forma concomitante con otras terapias moduladoras inmunitarias durante un máximo de un año (interferón beta, acetato de glatiramer) no revelaron ningún problema de seguridad específico. No se ha establecido la seguridad a largo plazo de estas combinaciones en el tratamiento de la esclerosis múltiple.

Procedimiento de eliminación. La teriflunomida se elimina lentamente del plasma. Si así se desea, la eliminación puede acelerarse con cualquiera de los siguientes procedimientos:

Administración de colestiramina, 4 g u 8 g cada 8 horas durante 11 días. O bien, 50 g de polvo de carbón activado administrados por vía oral cada 12 horas durante 11 días (no es necesario que los días sean consecutivos, a menos que sea necesario disminuir la concentración plasmática de teriflunomida rápidamente.

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

- Modificación de precauciones.
- Inserto CCDS v.3_(15-May-2015)
- Información para prescribir CCDS v.3_(15-May-2015).

Nuevas precauciones:

Efectos en la presión arterial:

En los estudios controlados con placebo, el cambio medio desde el inicio para la presión arterial sistólica fue de 2,7 mmHg para los 14 mg de teriflunomida y -0,6 mm Hg para el placebo.

El cambio desde el inicio para la presión arterial diastólica fue de 1,9 mm Hg para los 14 mg de Aubagio®, y -0,3 mm Hg para el placebo. Se informaron casos de hipertensión como una reacción adversa en el 4,3 % de los pacientes tratados con 14 mg de Aubagio®, en comparación con el 1,8 % tratado con placebo. Controle la presión arterial antes de comenzar la administración de Aubagio® y periódicamente en lo sucesivo. El aumento de la presión arterial debe controlarse adecuadamente durante el tratamiento con Aubagio®.

Infecciones:

En los estudios controlados con placebo de Aubagio®, no se observó ningún aumento general en el riesgo de contraer infecciones graves con la administración 14 mg (2,7 %) de teriflunomida en comparación con la administración de placebo (2,2 %). No obstante, se produjo un caso mortal de sepsis por *Klebsiella pneumoniae* en un paciente que recibió 14 mg de teriflunomida durante 1,7 años. En estudios clínicos con Aubagio®, se observaron la reactivación de la hepatitis por citomegalovirus y tuberculosis.

Sin embargo, según el efecto modulador inmunitario de Aubagio®, si un paciente presenta una infección grave, considere suspender el tratamiento con Aubagio® y evalúe nuevamente los beneficios y los riesgos antes de reiniciar el tratamiento. Debido a la semivida de eliminación prolongada de la teriflunomida, puede considerarse la eliminación acelerada con colestiramina o carbón activado

Indique a los pacientes que reciben Aubagio® que informen de los síntomas de infecciones a un médico. Los pacientes con infecciones activas agudas o crónicas no deben comenzar el tratamiento con Aubagio® hasta que estas se hayan resuelto. No se recomienda el uso de Aubagio® en pacientes con inmunodeficiencia de grado intenso, enfermedad de médula ósea, o infecciones de grado intenso no controladas.

Se desconoce la seguridad de Aubagio® en pacientes con infección por tuberculosis latente debido a que no se realizaron pruebas sistemáticas para la tuberculosis en los estudios clínicos. Los pacientes que obtengan un resultado positivo en la prueba de tuberculosis deben recibir tratamiento médico convencional antes de iniciar el tratamiento con Aubagio®.

Efectos hematológicos

Se observó una disminución media en el recuento de glóbulos blancos (white blood cell, WBC) (<15 %, principalmente una disminución de neutrófilos y linfocitos) y en el recuento plaquetario de aproximadamente un 10 % en los ensayos controlados con placebo con 14 mg de Aubagio®, en comparación con el inicio.

La disminución en el recuento medio de glóbulos blancos se produjo durante las primeras 6 semanas y el recuento de glóbulos blancos permaneció bajo durante el tratamiento. En los estudios controlados con placebo, se observó un recuento de neutrófilos < $1,5 \times 10^9/l$ en el 16 % de los pacientes en tratamiento con 14 mg de Aubagio®, en comparación con el 7 % de los pacientes en tratamiento con placebo. Se observó un recuento de linfocitos < $0,8 \times 10^9/l$ en el 12 % de los pacientes en tratamiento con 14 mg de Aubagio®, en comparación con el 6 % de los pacientes en tratamiento con placebo. Al inicio, debe disponerse de un recuento reciente de células sanguíneas antes de comenzar el tratamiento con Aubagio® y evaluarse durante este. Deben realizarse controles adicionales en función de los signos y los síntomas que sugieran infección.

Vacunación

Dos estudios clínicos demostraron que las vacunas para el neoantígeno inactivado (primera vacuna) o para el antígeno de recuerdo (nueva exposición) fueron seguras y eficaces durante el tratamiento con Aubagio®. El uso de vacunas vivas atenuadas puede conllevar un riesgo de infección y, por lo tanto, debe evitarse.

Reacciones cutáneas

Se han notificado casos de reacciones cutáneas graves con teriflunomida post-comercialización. En pacientes tratados con leflunomida, el compuesto original, también se han notificado casos muy raros de síndrome de Stevens Johnson o necrólisis epidérmica tóxica y reacciones al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (RMESS).

En caso de estomatitis ulcerosa, se debe interrumpir la administración de teriflunomida. Si se observan reacciones cutáneas y/o de las mucosas que aumentan la sospecha de reacciones graves generalizadas de la piel (síndrome de Stevens Johnson o necrólisis epidérmica tóxica-síndrome de Lyell), se debe interrumpir el tratamiento con teriflunomida y otros posibles tratamientos asociados, e iniciar un procedimiento de eliminación acelerada de inmediato. En tales casos, los pacientes no se deben reexponer a teriflunomida.

Neuropatía Periférica

Se han informado casos de neuropatía periférica en pacientes bajo tratamiento con Aubagio®. La mayoría de estos pacientes mejoró luego de suspender el tratamiento con Aubagio®. Sin embargo, se registró una amplia variabilidad en el resultado final. Por ejemplo, en algunos pacientes la neuropatía se resolvió, mientras que otros presentaron síntomas persistentes. Si el paciente bajo tratamiento con Aubagio® desarrolla una

neuropatía periférica confirmada, se debe considerar la suspensión de Aubagio® y la aplicación de un procedimiento de eliminación acelerada.

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

- Inserto CCDS v.3_(15-May-2015)
- Información para prescribir CCDS v.3_(15-May-2015).
- Modificación de precauciones las cuales en adelante figurarán:

Precauciones:

Efectos en la presión arterial:

En los estudios controlados con placebo, el cambio medio desde el inicio para la presión arterial sistólica fue de 2,7 mmHg para los 14 mg de teriflunomida y -0,6 mm Hg para el placebo.

El cambio desde el inicio para la presión arterial diastólica fue de 1,9 mm Hg para los 14 mg de Aubagio®, y -0,3 mm Hg para el placebo. Se informaron casos de hipertensión como una reacción adversa en el 4,3 % de los pacientes tratados con 14 mg de Aubagio®, en comparación con el 1,8 % tratado con placebo. Controle la presión arterial antes de comenzar la administración de Aubagio® y periódicamente en lo sucesivo. El aumento de la presión arterial debe controlarse adecuadamente durante el tratamiento con Aubagio®.

Infecciones:

En los estudios controlados con placebo de Aubagio®, no se observó ningún aumento general en el riesgo de contraer infecciones graves con la administración 14 mg (2,7 %) de teriflunomida en comparación con la administración de placebo (2,2 %). No obstante, se produjo un caso mortal de sepsis por *Klebsiella pneumoniae* en un paciente que recibió 14 mg de teriflunomida durante 1,7 años. En estudios clínicos con Aubagio®, se observaron la reactivación de la hepatitis por citomegalovirus y tuberculosis.

Sin embargo, según el efecto modulador inmunitario de Aubagio®, si un paciente presenta una infección grave, considere suspender el tratamiento con Aubagio® y evalúe nuevamente los beneficios y los riesgos antes de reiniciar el tratamiento. Debido a la semivida de eliminación prolongada de la teriflunomida, puede considerarse la eliminación acelerada con colestiramina o carbón activado.

Indique a los pacientes que reciben Aubagio® que informen de los síntomas de infecciones a un médico. Los pacientes con infecciones activas agudas o crónicas no deben comenzar el tratamiento con Aubagio® hasta que estas se hayan resuelto. No se recomienda el uso de Aubagio® en pacientes con inmunodeficiencia de grado intenso, enfermedad de médula ósea, o infecciones de grado intenso no controladas.

Se desconoce la seguridad de Aubagio® en pacientes con infección por tuberculosis latente debido a que no se realizaron pruebas sistemáticas para la tuberculosis en los estudios clínicos. Los pacientes que obtengan un resultado positivo en la prueba de tuberculosis deben recibir tratamiento médico convencional antes de iniciar el tratamiento con Aubagio®.

Efectos hematológicos:

Se observó una disminución media en el recuento de glóbulos blancos (white blood cell, WBC) (<15 %, principalmente una disminución de neutrófilos y linfocitos) y en el recuento plaquetario de aproximadamente un 10 % en los ensayos controlados con placebo con 14 mg de Aubagio®, en comparación con el inicio.

La disminución en el recuento medio de glóbulos blancos se produjo durante las primeras 6 semanas y el recuento de glóbulos blancos permaneció bajo durante el tratamiento. En los estudios controlados con placebo, se observó un recuento de neutrófilos < 1,5 × 10⁹/l en el 16 % de los pacientes en tratamiento con 14 mg de Aubagio®, en comparación con el 7 % de los pacientes en tratamiento con placebo. Se observó un recuento de linfocitos < 0,8 × 10⁹/l en el 12 % de los pacientes en tratamiento con 14 mg de Aubagio®, en comparación con el 6 % de los pacientes en tratamiento con placebo. Al inicio, debe disponerse de un recuento reciente de células sanguíneas antes de comenzar el tratamiento con Aubagio® y evaluarse durante este. Deben realizarse controles adicionales en función de los signos y los síntomas que sugieran infección.

Vacunación:

Dos estudios clínicos demostraron que las vacunas para el neoantígeno inactivado (primera vacuna) o para el antígeno de recuerdo (nueva exposición) fueron seguras y eficaces durante el tratamiento con Aubagio®. El uso de vacunas vivas atenuadas puede conllevar un riesgo de infección y, por lo tanto, debe evitarse.

Reacciones cutáneas:

Se han notificado casos de reacciones cutáneas graves con teriflunomida post-comercialización. En pacientes tratados con leflunomida, el compuesto original,

también se han notificado casos muy raros de síndrome de Stevens Johnson o necrólisis epidérmica tóxica y reacciones al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (RMESS).

En caso de estomatitis ulcerosa, se debe interrumpir la administración de teriflunomida. Si se observan reacciones cutáneas y/o de las mucosas que aumentan la sospecha de reacciones graves generalizadas de la piel (síndrome de Stevens Johnson o necrólisis epidérmica tóxica-síndrome de Lyell), se debe interrumpir el tratamiento con teriflunomida y otros posibles tratamientos asociados, e iniciar un procedimiento de eliminación acelerada de inmediato. En tales casos, los pacientes no se deben reexponer a teriflunomida.

Neuropatía Periférica:

Se han informado casos de neuropatía periférica en pacientes bajo tratamiento con Aubagio®. La mayoría de estos pacientes mejoró luego de suspender el tratamiento con Aubagio®. Sin embargo, se registró una amplia variabilidad en el resultado final. Por ejemplo, en algunos pacientes la neuropatía se resolvió, mientras que otros presentaron síntomas persistentes. Si el paciente bajo tratamiento con Aubagio® desarrolla una neuropatía periférica confirmada, se debe considerar la suspensión de Aubagio® y la aplicación de un procedimiento de eliminación acelerada.

3.4.5. NITROGLICERINA EN DEXTROSA AL 5% NITROGLICERINA EN DEXTROSA LA 5% 50mg/50 mL

Expediente : 55011 / 55012
Radicado : 2015144064 / 2015144068
Fecha : 29/10/2015
Interesado : Laboratorios Baxter S.A.

Composición:

Cada 100 mL contiene 40 mg de nitroglicerina (adicionada como nitroglicerina diluida usp) y 5 g dextrosa hidratada usp.

Cada 100 mL contiene 20 mg de nitroglicerina (adicionada como nitroglicerina diluida usp) y 5 g dextrosa hidratada usp

Forma farmacéutica: Solución inyectable.

Indicaciones: Prevención y tratamiento de la angina de pecho.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los nitritos, anemia severa, presión intracraneal o intraocular aumentada.

La inyección de nitroglicerina en dextrosa al 5% está contraindicada en pacientes que sean alérgicos a ella.

En pacientes con taponamiento pericárdico, cardiomiopatía restrictiva o pericarditis constrictiva, el gasto cardiaco depende el venoso retorno. La nitroglicerina intravenosa está contraindicada en pacientes con estas patologías.

Las soluciones con dextrosa pueden estar contraindicadas en pacientes con alergia conocida al maíz o a productos derivados del maíz.

No use la inyección de nitroglicerina en dextrosa al 5% en pacientes que estén tomando ciertos fármacos para la disfunción eréctil (inhibidores de la fosfodiesterasa) como el sildenafil, el tadalafilo o el vardenafilo. El uso simultáneo puede causar hipotensión severa, síncope o isquemia del miocardio.

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 contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Inserto versión RSI 20140000346-A

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los nitritos, anemia severa, presión intraocular o intracraneal aumentada. Terminado el tratamiento reducir progresivamente la aplicación en un periodo de cuatro a seis semanas.

La inyección de Nitroglicerina intravenosa está contraindicada en las siguientes patologías:

En pacientes con taponamiento pericardico, Cardiomiopatía restrictiva o pericarditis constrictiva.

Las soluciones con dextrosa pueden estar contraindicadas en pacientes con alergia conocida al maíz o a productos derivados del maíz.

No use la inyección de nitroglicerina en dextrosa al 5% en pacientes que estén tomando ciertos fármacos para la disfunción eréctil (inhibidores de la fosfodiesterasa) como el

sildenafil, el tadalafilo o el vardenafilo. El uso simultáneo puede causar hipotensión severa, síncope o isquemia del miocardio.

No use la inyección de nitroglicerina en dextrosa al 5% en pacientes que estén tomando Riociguat, un estimulador soluble de la Guanilato ciclasa. Su uso concomitante puede causar hipotensión.

Advertencias

La nitroglicerina migra rápidamente en numerosos plásticos, incluyendo a los plásticos de cloruro de polivinilo (PVC) normalmente utilizados en los equipos de administración intravenosa. La absorción de la nitroglicerina por las líneas de PVC aumenta cuando la línea es larga, las tasas de flujo son bajas y la concentración de nitroglicerina de la solución es elevada. La fracción administrada del contenido original de nitroglicerina en la solución ha sido del 20-60% en estudios publicados empleando líneas de PVC; esta fracción varía con el tiempo durante una sola infusión, y no puede emplearse un factor de corrección sencillo.

La línea de PVC ha sido empleada en la mayoría de los estudios publicados sobre la nitroglicerina intravenosa, pero las dosis documentadas se han calculado multiplicando la tasa de flujo de la solución por la concentración original de la nitroglicerina en la solución.

Las dosis realmente administradas han sido menores, en ocasiones muy inferiores, a las documentadas.

Se dispone de equipos de administración intravenosa relativamente no absorbentes. Si la nitroglicerina intravenosa se administra mediante una línea no absorbente, las dosis basadas en los reportes publicados serán generalmente demasiado altas.

Algunos filtros intravenosos instalados en las líneas también absorben la nitroglicerina; debe evitarse el uso de dichos filtros.

No deben administrarse soluciones de dextrosa sin electrolitos a través del mismo equipo de administración que la sangre, dado que esto puede causar pseudoaglutinación o hemólisis. La administración intravenosa de soluciones puede causar sobrecarga de fluidos, dando lugar a la dilución de las concentraciones de electrolitos séricos, sobrehidratación y a estados congestivos de edema pulmonar.

El riesgo de estados dilucionales es inversamente proporcional a las concentraciones electrolíticas de las inyecciones.

El riesgo de una sobrecarga de solutos causante de estados congestivos con edema pulmonar y periférico es directamente proporcional a las concentraciones electrolíticas de las inyecciones.

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

- Inserto versión RSI 20140000346-A
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias las cuales en adelante figurarán:

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los nitritos, anemia severa, presión intraocular o intracraneal aumentada. Terminado el tratamiento reducir progresivamente la aplicación en un periodo de cuatro a seis semanas.

La inyección de Nitroglicerina intravenosa está contraindicada en las siguientes patologías: En pacientes con taponamiento pericardico, Cardiomiopatía restrictiva o pericarditis constrictiva.

Las soluciones con dextrosa pueden estar contraindicadas en pacientes con alergia conocida al maíz o a productos derivados del maíz.

No use la inyección de nitroglicerina en dextrosa al 5% en pacientes que estén tomando ciertos fármacos para la disfunción eréctil (inhibidores de la fosfodiesterasa) como el sildenafil, el tadalafil o el vardenafil. El uso simultáneo puede causar hipotensión severa, síncope o isquemia del miocardio.

No use la inyección de nitroglicerina en dextrosa al 5% en pacientes que estén tomando Riociguat, un estimulador soluble de la Guanilato ciclasa. Su uso concomitante puede causar hipotensión.

Advertencias:

La nitroglicerina migra rápidamente en numerosos plásticos, incluyendo a los plásticos de cloruro de polivinilo (PVC) normalmente utilizados en los equipos de administración intravenosa. La absorción de la nitroglicerina por las líneas de PVC aumenta cuando la línea es larga, las tasas de flujo son bajas y la concentración de nitroglicerina de la solución es elevada. La fracción administrada del contenido original de nitroglicerina en la solución ha sido del 20-60% en estudios publicados empleando líneas de PVC; esta fracción varía con el tiempo durante una sola infusión, y no puede emplearse un factor de corrección sencillo.

La línea de PVC ha sido empleada en la mayoría de los estudios publicados sobre la nitroglicerina intravenosa, pero las dosis documentadas se han calculado

multiplicando la tasa de flujo de la solución por la concentración original de la nitroglicerina en la solución.

Las dosis realmente administradas han sido menores, en ocasiones muy inferiores, a las documentadas.

Se dispone de equipos de administración intravenosa relativamente no absorbentes. Si la nitroglicerina intravenosa se administra mediante una línea no absorbente, las dosis basadas en los reportes publicados serán generalmente demasiado altas.

Algunos filtros intravenosos instalados en las líneas también absorben la nitroglicerina; debe evitarse el uso de dichos filtros.

No deben administrarse soluciones de dextrosa sin electrolitos a través del mismo equipo de administración que la sangre, dado que esto puede causar pseudoaglutinación o hemólisis. La administración intravenosa de soluciones puede causar sobrecarga de fluidos, dando lugar a la dilución de las concentraciones de electrolitos séricos, sobrehidratación y a estados congestivos de edema pulmonar.

El riesgo de estados dilucionales es inversamente proporcional a las concentraciones electrolíticas de las inyecciones.

El riesgo de una sobrecarga de solutos causante de estados congestivos con edema pulmonar y periférico es directamente proporcional a las concentraciones electrolíticas de las inyecciones.

3.4.6. ACLASTA

Expediente : 19959808
 Radicado : 2015148120
 Fecha : 06/11/2015
 Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición: Cada vial de 100 mL contiene 5.33 mg de ácido zoledrónico monohidrato equivalente 5 mg de ácido zoledrónico anhidro

Forma farmacéutica: Solución.

Indicaciones: Enfermedad ósea de paget. Tratamiento de la osteoporosis en mujeres post-menopáusicas para reducir la incidencia a fracturas vertebrales, de la cadera y otras

fracturas no vertebrales y para incrementar la densidad mineral ósea. Tratamiento de la osteoporosis en varones. Prevención de fracturas clínicas tras una fractura de cadera en varones y mujeres. Prevención de osteoporosis postmenopáusica en pacientes con factores de riesgo claramente identificados.

Contraindicaciones:

Hipocalcemia

Disfunción renal grave con una depuración de creatinina <35 ml/min.

Embarazo y lactancia

Hipersensibilidad al principio activo, a cualquiera de los excipientes o a cualquiera de los bisfosfonatos.

Advertencias y precauciones:

- generalidades:

La administración de la dosis de 5 mg de ácido zoledrónico debe durar un mínimo de 15 minutos.

Aclasta® contiene el mismo principio activo (ácido zoledrónico) que zometa®, un medicamento que se utiliza en indicaciones oncológicas; los pacientes tratados con Aclasta® no deben recibir Aclasta®

Antes de administrar aclasta®, debe confirmarse el buen estado de hidratación del paciente; esto es particularmente importante en los ancianos y los pacientes tratados con diuréticos.

Antes de iniciar el tratamiento con Aclasta® debe corregirse la hipocalcemia preexistente con suplementos adecuados de calcio y vitamina D. Asimismo, primero debe tratarse cualquier otro trastorno preexistente del metabolismo de los minerales (p. Ej., disminución de la reserva paratiroidea, cirugía tiroidea, cirugía paratiroidea e hipoabsorción intestinal de calcio). Los médicos deberán considerar la supervisión clínica de estos pacientes.

- disfunción renal:

Está contraindicado el uso de Aclasta® en pacientes con disfunción renal grave (depuración de creatinina <35 ml/min) debido al aumento del riesgo de insuficiencia renal en esta población.

Se han observado casos de disfunción renal tras la administración de aclasta®, sobre todo en pacientes con afectación renal subyacente u otros factores de riesgo como la edad avanzada, la coadministración de medicamentos nefrotóxicos o diuréticos o la

deshidratación después de la administración de aclasta®. Se ha observado disfunción renal después de una sola dosis. En raras ocasiones se ha notificado insuficiencia renal que ha requerido diálisis o ha tenido un desenlace mortal en pacientes con disfunción renal subyacente o con alguno de los factores de riesgo que se acaban de mencionar.

Deben tomarse las siguientes precauciones para minimizar el riesgo de reacciones adversas renales:

Es necesario calcular la depuración de creatinina (p. Ej., mediante la fórmula de cockcroft-gault) antes de administrar cada dosis de Aclasta®.

Los aumentos transitorios de la creatinina sérica pueden ser mayores en los pacientes con disfunción renal subyacente; debe considerarse la realización de controles intermedios de la creatinina sérica en los pacientes que presentan un riesgo. Aclasta® debe usarse con precaución al coadministrarse con otros fármacos que podrían afectar la función renal. Antes de administrar Aclasta®, debe confirmarse el buen estado de hidratación de los pacientes, sobre todo de los pacientes ancianos y los que toman diuréticos.

Cada dosis individual de Aclasta® no debe sobrepasar los 5 mg y el tiempo de infusión no debe ser inferior a 15 minutos.

Suplementos de calcio y de vitamina d:

Tratamiento y prevención de la osteoporosis:

Es importante que los varones y las mujeres con osteoporosis, así como las pacientes tratadas para la prevención de la osteoporosis posmenopáusica, tomen suplementos adecuados de calcio y vitamina d si las cantidades que proceden de los alimentos son insuficientes.

Prevención de fracturas clínicas tras una fractura de cadera:

Se recomienda prescribir suplementos de calcio y de vitamina d a los pacientes que reciben Aclasta® para la prevención de fracturas clínicas tras una fractura de cadera.

- tratamiento de la enfermedad de paget (osteítis deformante):

La enfermedad de paget se caracteriza por una elevada remodelación ósea. Dado que el ácido zoledrónico despliega un efecto rápido en la remodelación ósea, es posible que produzca una hipocalcemia transitoria, a veces sintomática, que suele alcanzar su máxima intensidad durante los diez días que siguen a la infusión de Aclasta®

. Se recomienda asociar la administración de Aclasta® con suplementos adecuados de vitamina d. Además, en la enfermedad de paget es muy aconsejable administrar suplementos adecuados de calcio (al menos 500 mg de calcio elemental dos veces al día) durante un mínimo de diez días tras la infusión de aclasta®. Los pacientes deben recibir información sobre los síntomas de la hipocalcemia y los médicos deben considerar la supervisión clínica de los pacientes que presentan un riesgo.

- dolor osteomuscular:

Se han notificado casos infrecuentes de dolor óseo, articular o muscular grave, a veces incapacitante, en pacientes tratados con bisfosfonatos, incluido Aclasta® .

- osteonecrosis de la mandíbula:

Osteonecrosis de la mandíbula (ONM): se han notificado casos de osteonecrosis de la mandíbula (ONM) sobre todo en pacientes cancerosos tratados con bisfosfonatos, entre ellos el ácido zoledrónico. Muchos de estos pacientes también recibían quimioterapia y corticoesteroides. La mayoría de los casos notificados se asociaron con procedimientos odontológicos, tales como extracciones, y muchos presentaban signos de infección local, incluida la osteomielitis. En pacientes con factores de riesgo asociados (p. Ej., cáncer, quimioterapia, fármacos antiangiogénicos, corticoesteroides, higiene bucal deficiente) debe considerarse la realización de un examen odontológico y la adopción de medidas preventivas apropiadas antes de iniciar un tratamiento con bisfosfonatos. Durante el tratamiento, dentro de lo posible, estos pacientes han de evitar procedimientos odontológicos invasivos. Si el paciente presentase osteonecrosis de la mandíbula durante el tratamiento con bisfosfonatos, la cirugía dental podría exacerbar dicho estado. No hay datos que sugieran que la interrupción del tratamiento con bisfosfonatos reducirá el riesgo de osteonecrosis de la mandíbula en los pacientes que deben someterse a procedimientos odontológicos. Para elaborar el plan terapéutico de cada paciente, el médico deberá basarse en una evaluación individual de los riesgos y beneficios.

- fracturas atípicas del fémur:

Se han notificado casos de fracturas atípicas subtrocantéricas y diafisarias del fémur con la administración de bisfosfonatos, sobre todo en pacientes tratados a largo plazo por la osteoporosis. Estas fracturas transversales u oblicuas cortas pueden afectar cualquier parte del fémur, desde justo por debajo del trocánter menor hasta justo por arriba de la cresta supracondílea. Tales fracturas aparecen después de un traumatismo menor o incluso de manera espontánea, y algunos pacientes comienzan a sentir dolor en el muslo o la ingle varias semanas o meses antes de presentar una fractura femoral completa.

Dado que esas fracturas son a menudo bilaterales, debe examinarse el fémur contralateral de los pacientes tratados con bisfosfonatos que presentan unan fractura sostenida de la diáfisis femoral. También se ha notificado que estas fracturas pueden

mostrar una consolidación defectuosa. Cuando se sospeche la presencia de una fractura atípica del fémur, deberá considerarse la posibilidad de interrumpir el tratamiento con bisfosfonatos hasta que se efectúe la evaluación del paciente, en función de la valoración individual de los beneficios y riesgos. No se ha establecido una relación causal entre el medicamento y estas fracturas, dado que pueden presentarse igualmente en pacientes osteoporóticos que no han recibido bisfosfonatos.

Se debe aconsejar a los pacientes que, durante el tratamiento con bisfosfonatos (incluido aclasta®), comuniquen a su médico cualquier dolor en el muslo, la cadera o la ingle. Además, si un paciente presenta dichos síntomas, debe ser objeto de una evaluación para detectar una posible fractura del fémur.

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

- Modificación de precauciones y advertencias
- Declaración sucinta versión 2.1 Número de referencia 2015-PSB/GLC-0747-s
- Prospecto internacional del 13 de agosto de 2015.
- Prospecto básico para el paciente versión 2.1 Número de referencia 2015-PSB/GLC-0747-s

Nuevas precauciones y advertencias:

Generalidades

La administración de la dosis de 5 mg de ácido zoledrónico debe durar un mínimo de 15 minutos.

Aclasta contiene la misma sustancia activa (ácido zoledrónico) que Zometa, un medicamento que se utiliza en indicaciones oncológicas; los pacientes tratados con Zometa no deben recibir Aclasta.

Antes de administrar Aclasta, debe confirmarse el buen estado de hidratación del paciente; esto es particularmente importante en los ancianos y los pacientes tratados con diuréticos.

Antes de iniciar el tratamiento con Aclasta debe corregirse la hipocalcemia preexistente con suplementos adecuados de calcio y vitamina D.

Asimismo, primero debe tratarse cualquier otro trastorno preexistente del metabolismo de los minerales (p. ej., disminución de la reserva paratiroidea, cirugía tiroidea, cirugía

paratiroidea e hipoabsorción intestinal de calcio). Los médicos deberán considerar la supervisión clínica de estos pacientes.

Disfunción renal

Está contraindicado el uso de Aclasta en pacientes con disfunción renal severa (depuración de creatinina <35 ml/min) debido al aumento del riesgo de insuficiencia renal en esta población.

Se han observado casos de disfunción renal tras la administración de Aclasta, sobre todo en pacientes con afectación renal subyacente u otros factores de riesgo como la edad avanzada, la coadministración de medicamentos nefrotóxicos o diuréticos o la deshidratación después de la administración de Aclasta. Se ha observado disfunción renal después de una sola dosis. En raras ocasiones se ha notificado insuficiencia renal que ha requerido diálisis o ha tenido un desenlace mortal en pacientes con disfunción renal subyacente o con alguno de los factores de riesgo que se acaban de mencionar. Deben tomarse las siguientes precauciones para minimizar el riesgo de reacciones adversas renales:

- Es necesario calcular la depuración de creatinina (p. ej., mediante la fórmula de Cockcroft-Gault) antes de administrar cada dosis de Aclasta. Los aumentos transitorios de la creatinina sérica pueden ser mayores en los pacientes con disfunción renal subyacente; debe considerarse la realización de controles intermedios de la creatinina sérica en los pacientes que presentan un riesgo.
- Aclasta debe usarse con precaución al coadministrarse con otros fármacos que podrían afectar la función renal.
- Antes de administrar Aclasta, debe confirmarse el buen estado de hidratación de los pacientes, sobre todo de los pacientes ancianos y los que toman diuréticos.
- Cada dosis individual de Aclasta no debe sobrepasar los 5 mg y el tiempo de infusión no debe ser inferior a 15 minutos

Suplementos de calcio y de vitamina D

Tratamiento y prevención de la osteoporosis

Es importante que los varones y las mujeres con osteoporosis, así como las pacientes tratadas para la prevención de la osteoporosis posmenopáusica, tomen suplementos adecuados de calcio y vitamina D si las cantidades que proceden de los alimentos son insuficientes.

Prevención de fracturas clínicas tras una fractura de cadera

Se recomienda prescribir suplementos de calcio y de vitamina D a los pacientes que reciben Aclasta para la prevención de fracturas clínicas tras una fractura de cadera.

Tratamiento de la enfermedad de Paget (osteítis deformante)

La enfermedad de Paget se caracteriza por una elevada remodelación ósea. Dado que el ácido zoledrónico ejerce un efecto rápido en la remodelación ósea, es posible que produzca una hipocalcemia transitoria, a veces sintomática, que suele alcanzar su máxima intensidad durante los diez días que siguen a la infusión de Aclasta

Se recomienda asociar la administración de Aclasta con suplementos adecuados de vitamina D. Además, en la enfermedad de Paget es muy aconsejable administrar suplementos adecuados de calcio (al menos 500 mg de calcio elemental dos veces al día) durante un mínimo de diez días tras la infusión de Aclasta. Los pacientes deben recibir información sobre los síntomas de la hipocalcemia y los médicos deben considerar la supervisión clínica de los pacientes que presentan un riesgo.

Dolor osteomuscular

Se han notificado casos infrecuentes de dolor óseo, articular o muscular severo, a veces incapacitante, en pacientes tratados con bisfosfonatos, incluido Aclasta.

Osteonecrosis de la mandíbula

Osteonecrosis de la mandíbula (ONM): Se han notificado casos de osteonecrosis de la mandíbula (ONM) sobre todo en pacientes cancerosos tratados con bisfosfonatos, entre ellos el ácido zoledrónico. Muchos de estos pacientes también recibían quimioterapia y corticoesteroides. La mayoría de los casos notificados se asociaron con procedimientos odontológicos, tales como extracciones, y muchos presentaban signos de infección local, incluida la osteomielitis. En pacientes con factores de riesgo asociados (p. ej., cáncer, quimioterapia, fármacos antiangiogénicos, corticoesteroides, higiene bucal deficiente) debe considerarse la realización de un examen odontológico y la adopción de medidas preventivas apropiadas antes de iniciar un tratamiento con bisfosfonatos. Durante el tratamiento con ácido zoledrónico, es prudente mantener una buena higiene bucal, someterse a exámenes odontológicos regulares y señalar inmediatamente cualquier síntoma bucal. Dentro de lo posible, estos pacientes han de evitar procedimientos odontológicos invasivos durante el tratamiento. Si el paciente presentase osteonecrosis de la mandíbula durante el tratamiento con bisfosfonatos, la cirugía dental podría exacerbar dicho estado. No hay datos que sugieran que la interrupción del tratamiento con bisfosfonatos reducirá el riesgo de osteonecrosis de la mandíbula en los pacientes que deben someterse a procedimientos odontológicos. Para elaborar el plan terapéutico de cada paciente, el médico deberá basarse en una evaluación individual de los riesgos y beneficios.

Otros tipos de osteonecrosis

También se han notificado casos de osteonecrosis de otros tipos (por ejemplo, de fémur, cadera, rodilla y húmero), aunque no se ha establecido una relación causal en la población tratada con Aclasta.

Fracturas atípicas del fémur

Se han notificado casos de fracturas atípicas subtrocantéricas y diafisarias del fémur con la administración de bisfosfonatos, sobre todo en pacientes tratados a largo plazo por la osteoporosis. Estas fracturas transversales u oblicuas cortas pueden afectar cualquier parte del fémur, desde justo por debajo del trocánter menor hasta justo por arriba de la cresta supracondílea. Tales fracturas aparecen después de un traumatismo menor o incluso de manera espontánea, y algunos pacientes comienzan a sentir dolor en el muslo o la ingle varias semanas o meses antes de presentar una fractura femoral completa.

Dado que esas fracturas son a menudo bilaterales, debe examinarse el fémur contralateral de los pacientes tratados con bisfosfonatos que presentan una fractura de la diáfisis femoral.

También se ha notificado que estas fracturas pueden mostrar una consolidación defectuosa.

Cuando se sospeche la presencia de una fractura atípica del fémur, deberá considerarse la posibilidad de interrumpir el tratamiento con bisfosfonatos hasta que se efectúe una valoración individual de los beneficios y riesgos para el paciente. No se ha establecido una relación causal entre el medicamento y estas fracturas, dado que pueden presentarse igualmente en pacientes osteoporóticos que no han recibido bisfosfonatos. Se debe aconsejar a los pacientes que, durante el tratamiento con bisfosfonatos (incluido Aclasta), comuniquen a su médico cualquier dolor en el muslo, la cadera o la ingle. Además, si un paciente presenta dichos síntomas, debe ser objeto de una evaluación para detectar una posible fractura del fémur.

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:

- Declaración sucinta versión 2.1 Número de referencia 2015-PSB/GLC-0747-s
- Prospecto internacional del 13 de agosto de 2015. Número de referencia 2015-PSB/GLC-0747-s
- Prospecto básico para el paciente versión 2.1 Número de referencia 2015-PSB/GLC-0747-s
- Modificación de precauciones y advertencias las cuales figurarán en adelante:

Precauciones y advertencias:

Generalidades

La administración de la dosis de 5 mg de ácido zoledrónico debe durar un mínimo de 15 minutos.

Aclasta contiene la misma sustancia activa (ácido zoledrónico) que Zometa, un medicamento que se utiliza en indicaciones oncológicas; los pacientes tratados con Zometa no deben recibir Aclasta.

Antes de administrar Aclasta, debe confirmarse el buen estado de hidratación del paciente; esto es particularmente importante en los ancianos y los pacientes tratados con diuréticos.

Antes de iniciar el tratamiento con Aclasta debe corregirse la hipocalcemia preexistente con suplementos adecuados de calcio y vitamina D.

Asimismo, primero debe tratarse cualquier otro trastorno preexistente del metabolismo de los minerales (p. ej., disminución de la reserva paratiroidea, cirugía tiroidea, cirugía paratiroidea e hipoabsorción intestinal de calcio). Los médicos deberán considerar la supervisión clínica de estos pacientes.

Disfunción renal:

Está contraindicado el uso de Aclasta en pacientes con disfunción renal severa (depuración de creatinina <35 ml/min) debido al aumento del riesgo de insuficiencia renal en esta población.

Se han observado casos de disfunción renal tras la administración de Aclasta, sobre todo en pacientes con afectación renal subyacente u otros factores de riesgo como la edad avanzada, la coadministración de medicamentos nefrotóxicos o diuréticos o la deshidratación después de la administración de Aclasta. Se ha observado disfunción renal después de una sola dosis. En raras ocasiones se ha notificado insuficiencia renal que ha requerido diálisis o ha tenido un desenlace mortal en pacientes con disfunción renal subyacente o con alguno de los factores de riesgo que se acaban de mencionar.

Deben tomarse las siguientes precauciones para minimizar el riesgo de reacciones adversas renales:

- Es necesario calcular la depuración de creatinina (p. ej., mediante la fórmula de Cockcroft-Gault) antes de administrar cada dosis de Aclasta. Los aumentos transitorios de la creatinina sérica pueden ser mayores en los pacientes con disfunción renal subyacente; debe considerarse la realización

de controles intermedios de la creatinina sérica en los pacientes que presentan un riesgo.

- Aclasta debe usarse con precaución al coadministrarse con otros fármacos que podrían afectar la función renal.
- Antes de administrar Aclasta, debe confirmarse el buen estado de hidratación de los pacientes, sobre todo de los pacientes ancianos y los que toman diuréticos.
- Cada dosis individual de Aclasta no debe sobrepasar los 5 mg y el tiempo de infusión no debe ser inferior a 15 minutos

Suplementos de calcio y de vitamina D:

Tratamiento y prevención de la osteoporosis

Es importante que los varones y las mujeres con osteoporosis, así como las pacientes tratadas para la prevención de la osteoporosis posmenopáusica, tomen suplementos adecuados de calcio y vitamina D si las cantidades que proceden de los alimentos son insuficientes.

Prevención de fracturas clínicas tras una fractura de cadera

Se recomienda prescribir suplementos de calcio y de vitamina D a los pacientes que reciben Aclasta para la prevención de fracturas clínicas tras una fractura de cadera.

Tratamiento de la enfermedad de Paget (osteítis deformante)

La enfermedad de Paget se caracteriza por una elevada remodelación ósea. Dado que el ácido zoledrónico ejerce un efecto rápido en la remodelación ósea, es posible que produzca una hipocalcemia transitoria, a veces sintomática, que suele alcanzar su máxima intensidad durante los diez días que siguen a la infusión de Aclasta

Se recomienda asociar la administración de Aclasta con suplementos adecuados de vitamina D. Además, en la enfermedad de Paget es muy aconsejable administrar suplementos adecuados de calcio (al menos 500 mg de calcio elemental dos veces al día) durante un mínimo de diez días tras la infusión de Aclasta. Los pacientes deben recibir información sobre los síntomas de la hipocalcemia y los médicos deben considerar la supervisión clínica de los pacientes que presentan un riesgo.

Dolor osteomuscular

Se han notificado casos infrecuentes de dolor óseo, articular o muscular severo, a veces incapacitante, en pacientes tratados con bisfosfonatos, incluido Aclasta.

Osteonecrosis de la mandíbula

Osteonecrosis de la mandíbula (ONM): Se han notificado casos de osteonecrosis de la mandíbula (ONM) sobre todo en pacientes cancerosos tratados con bisfosfonatos, entre ellos el ácido zoledrónico. Muchos de estos pacientes también recibían quimioterapia y corticoesteroides. La mayoría de los casos notificados se asociaron con procedimientos odontológicos, tales como extracciones, y muchos presentaban signos de infección local, incluida la osteomielitis. En pacientes con factores de riesgo asociados (p. ej., cáncer, quimioterapia, fármacos antiangiogénicos, corticoesteroides, higiene bucal deficiente) debe considerarse la realización de un examen odontológico y la adopción de medidas preventivas apropiadas antes de iniciar un tratamiento con bisfosfonatos. Durante el tratamiento con ácido zoledrónico, es prudente mantener una buena higiene bucal, someterse a exámenes odontológicos regulares y señalar inmediatamente cualquier síntoma bucal. Dentro de lo posible, estos pacientes han de evitar procedimientos odontológicos invasivos durante el tratamiento. Si el paciente presentase osteonecrosis de la mandíbula durante el tratamiento con bisfosfonatos, la cirugía dental podría exacerbar dicho estado. No hay datos que sugieran que la interrupción del tratamiento con bisfosfonatos reducirá el riesgo de osteonecrosis de la mandíbula en los pacientes que deben someterse a procedimientos odontológicos. Para elaborar el plan terapéutico de cada paciente, el médico deberá basarse en una evaluación individual de los riesgos y beneficios.

Otros tipos de osteonecrosis

También se han notificado casos de osteonecrosis de otros tipos (por ejemplo, de fémur, cadera, rodilla y húmero), aunque no se ha establecido una relación causal en la población tratada con Aclasta.

Fracturas atípicas del fémur

Se han notificado casos de fracturas atípicas subtrocantéricas y diafisarias del fémur con la administración de bisfosfonatos, sobre todo en pacientes tratados a largo plazo por la osteoporosis. Estas fracturas transversales u oblicuas cortas pueden afectar cualquier parte del fémur, desde justo por debajo del trocánter menor hasta justo por arriba de la cresta supracondílea. Tales fracturas aparecen después de un traumatismo menor o incluso de manera espontánea, y algunos pacientes comienzan a sentir dolor en el muslo o la ingle varias semanas o meses antes de presentar una fractura femoral completa.

Dado que esas fracturas son a menudo bilaterales, debe examinarse el fémur contralateral de los pacientes tratados con bisfosfonatos que presentan una fractura de la diáfisis femoral.

También se ha notificado que estas fracturas pueden mostrar una consolidación defectuosa.

Cuando se sospeche la presencia de una fractura atípica del fémur, deberá considerarse la posibilidad de interrumpir el tratamiento con bisfosfonatos hasta que se efectúe una valoración individual de los beneficios y riesgos para el paciente. No se ha establecido una relación causal entre el medicamento y estas fracturas, dado que pueden presentarse igualmente en pacientes osteoporóticos que no han recibido bisfosfonatos.

Se debe aconsejar a los pacientes que, durante el tratamiento con bisfosfonatos (incluido Aclasta), comuniquen a su médico cualquier dolor en el muslo, la cadera o la ingle. Además, si un paciente presenta dichos síntomas, debe ser objeto de una evaluación para detectar una posible fractura del fémur.

3.4.7. AVAMYS SPRAY NASAL

Expediente : 19986156
 Radicado : 2015146978
 Fecha : 05/11/2015
 Interesado : Glaxosmithkline Colombia S.A.

Composición: Cada unidad de dosificación contiene 27.5mcg de Furoato de Fluticasona.

Forma Farmacéutica: Suspensión nasal en aerosol.

Indicaciones: Adultos y adolescentes (12 años de edad y mayores): tratamiento de los síntomas nasales (rinorrea, congestión nasal, prurito nasal y estornudos) y síntomas oculares (prurito/escozor, lagrimeo y enrojecimiento de los ojos) de la rinitis alérgica estacional.

Tratamiento de los síntomas nasales (rinorrea, congestión nasal, prurito nasal y estornudos) de la rinitis alérgica perenne.

Niños (de 2 a 11 años de edad): tratamiento de los síntomas nasales (rinorrea, congestión nasal, prurito nasal y estornudos) de la rinitis alérgica estacional y perenne.

Contraindicaciones:

La formulación avamys en atomizador nasal está contraindicada en pacientes que son hipersensibles a cualquiera de los ingredientes. pacientes con enfermedad granulomatosa tipo tuberculosis. Riesgo de freno del eje hipotálamo - hipófisis.

Advertencias y precauciones:

Con base en la información obtenida con otro glucocorticoide metabolizado por la enzima cyp3a4, no se recomienda la coadministración de ritonavir, debido al riesgo de que se produzca un aumento en el grado de exposición sistémica al furoato de fluticasona intranasal.

Se han reportado efectos sistémicos con los corticoesteroides nasales, particularmente con dosis altas prescritas por periodos prolongados. Es menos probable que estos efectos ocurran en comparación con los corticoesteroides orales, y pueden variar entre pacientes individuales y entre distintas preparaciones de corticoesteroides. Se ha observado una reducción en la velocidad en el crecimiento de niños tratados con 110 microgramos al día de furoato de fluticasona durante un año. Por lo tanto, los niños deben ser mantenidos en la dosis más baja posible que mantenga el control de los síntomas. Como con otros corticoesteroides intranasales, los médicos deben estar alertas ante los potenciales efectos sistémicos de los esteroides incluyendo los cambios oculares.

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

- Inserto Versión GDS10/IPI09 del 14 de abril de 2015.
- Información para prescribir Versión GDS10/IPI09 del 14 de abril de 2015.
- Modificación de eventos adversos los cuales figurarán en adelante:

Eventos adversos:

La información obtenida a partir de estudios clínicos realizados a gran escala sirvió para determinar la frecuencia de incidencia de los efectos adversos. Se ha utilizado la siguiente convención para clasificar la frecuencia de incidencia: Muy común ($\geq 1/10$); común ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); no común ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$); muy rara ($< 1/10,000$).

Información Obtenida a partir de Estudios Clínicos

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Muy común:	Epistaxis
En adultos y adolescentes, la incidencia de epistaxis fue mayor con el uso a largo plazo (más de 6 semanas) que con el uso a corto plazo (hasta 6 semanas). En estudios clínicos de hasta 12 semanas de duración, realizados en pacientes pediátricos, la incidencia de epistaxis fue similar entre los grupos tratados con AVAMYS en Atomizador Nasal y placebo.	
Común:	Úlcera nasal

Niños

Alteraciones Músculo-esqueléticas y del tejido conectivo

No se conoce:	Retardo en el crecimiento
En un estudio de un año de duración evaluando el crecimiento en niños pre-púberes recibiendo 110 microgramos de furoato de fluticasona una vez al día, se observó una diferencia promedio de -0.27 cm por año en la velocidad de crecimiento comparado con el placebo (véase Estudios Clínicos).	

Datos post comercialización

Alteraciones del sistema inmunológico

Rara:	Reacciones por hipersensibilidad incluyendo anafilaxia, angioedema, eritema y urticaria.
--------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------

Alteraciones del sistema nervioso.

Común:	Cefalea.
---------------	-----------------

Alteraciones Respiratorias, torácicas y mediastínico.

No común:	Rinalgia, molestia nasal (incluyendo ardor nasal, irritación nasal y dolor nasal), sequedad nasal.
Muy rara:	Perforación del septum nasal

3.4.8. TAZOCIN®

Expediente : 203143

Radicado : 2015151076

Fecha : 12/11/2015
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición: Cada vial contiene 4000 mg de piperacilina y 500 mg de tazobactam

Forma farmacéutica: Polvo estéril liofilizado para reconstituir a solución inyectable.

Indicaciones: Tratamiento de las siguientes infecciones bacterianas sistémicas y/o locales causadas por microorganismos gram-positivos y gram-negativos aeróbicos y anaeróbicos susceptibles a piperacilina / tazobactam o piperacilina: adultos: infecciones del tracto respiratorio inferior, infecciones del tracto urinario, infecciones intra-abdominales, infecciones de la piel y tejidos blandos, septicemia bacteriana, infecciones ginecológicas, incluyendo endometritis posparto y enfermedad pélvica inflamatoria (epi), neutropenia febril en combinación con un aminoglicósido, infecciones óseas y articulares, infecciones polimicrobianas (aerobios y anaerobios gram-positivos / gram-negativos). Niños: neutropenia febril en pacientes pediátricos en combinación con un aminoglicósido, infección intra-abdominal en niños de 2 años o mayores.

"infecciones de piel y tejido blando no complicadas y complicadas que incluye: celulitis, abscesos cutáneos, infecciones en pie diabético/ isquémico causadas por microorganismos resistentes a la piperacilina y staphylococcus aureus productor de β -lactamasas"

Contraindicaciones:

Pacientes con historia de reacciones alérgicas a cualquiera de las penicilinas, cefalosporinas o inhibidores de betalactamasa. Puede ocasionar colitis pseudomembranosa. En pacientes que estaban recibiendo tazocin[®] se reportaron reacciones cutáneas serias tales como síndrome de stevens-johnson y necrosis epidérmica tóxica. Si los pacientes desarrollan exantema deben observarse estrictamente y en caso de que las lesiones empeoren debe interrumpirse tazocin[®].

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

- Modificación de contraindicaciones y advertencias.
- Inseto basado en CDS versión 24.0 de Septiembre 14 de 2015
- Información para prescribir basado en CDS versión 24.0 de Septiembre 14 de 2015.

Nuevas Contraindicaciones y advertencias:

Antecedentes de reacciones alérgicas a cualquiera de los β -lactámicos. Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes.

Advertencias

Tazocin[®] puede causar reacciones cutáneas serias como síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, Reacción Adversa con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos y Pustulosis Exantemática Aguda Generalizada. En caso que las lesiones empeoren debe interrumpirse Tazocin[®]. El tratamiento deberá suspenderse en casos de colitis pseudomembranosa.

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

- Inserto basado en CDS versión 24.0 de Septiembre 14 de 2015
- Información para prescribir basado en CDS versión 24.0 de Septiembre 14 de 2015.
- Modificación de contraindicaciones y advertencias las cuales figuraran en adelante:

Contraindicaciones y advertencias:

**Antecedentes de reacciones alérgicas a cualquiera de los β -lactámicos.
Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes.**

Advertencias:

Tazocin[®] puede causar reacciones cutáneas serias como síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, Reacción Adversa con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos y Pustulosis Exantemática Aguda Generalizada. En caso que las lesiones empeoren debe interrumpirse Tazocin[®]. El tratamiento deberá suspenderse en casos de colitis pseudomembranosa.

3.4.9. TELZIR SUSPENSION TELZIR TABLETAS

Expedientes : 19991050 / 19949247
 Radicado : 2015149605 / 2015149606
 Fecha : 10/11/2015
 Interesado : Glaxosmithkline Colombia S.A.

Composición:

Cada mL contiene 50mg de Fosamprenavir

Cada tableta contiene 700mg de Fosamprenavir

Forma farmacéutica:

Suspensión oral

Tableta cubierta con película

Indicaciones: Indicado en combinación con otros agentes antiretrovirales para el tratamiento de pacientes infectados por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH).

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida al fosamprenavir, amprenavir, o a cualquiera de los excipientes contenidos en las formulaciones.

La formulación telzir® no debe administrarse concomitantemente con medicamentos cuyos intervalos terapéuticos sean estrechos y sean sustratos del citocromo p450 3a4 (CYP 3a4). La coadministración puede producir una inhibición competitiva del metabolismo de estos medicamentos y crear un potencial de eventos adversos graves o potencialmente mortales, o ambos, como arritmia cardiaca (por ejemplo, astemizol, terfenadina, cisaprida, pimozida) hipotensión (por ejemplo, el bloqueador alfa alfuzosina), sedación prolongada o depresión respiratoria (por ejemplo, triazolam, midazolam, quetiapina) o isquemia o vasoespasma periférico (por ejemplo, ergotamina, dihidroergotamina, ergonovina y metilergonovina).

La combinación de telzir®/ritonavir no debe administrarse concomitantemente con sildenafil cuando se utilice en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar. Existe un mayor potencial de eventos adversos serios asociados con sildenafil.

Si la formulación telzir® se coadministra con ritonavir, también se contraindican los agentes antiarrítmicos flecainida y propafenona. Favor de consultar la información completa sobre prescripción del ritonavir para conocer otras interacciones medicamentosas potenciales.

La formulación telzir® no debe administrarse concomitantemente con rifampicina, debido a que se esperaría una gran disminución en las concentraciones plasmáticas de amprenavir.

Nuevas advertencias y precauciones

- tabletas y suspensión oral:

Se debe advertir a los pacientes que la formulación telzir®, o cualquier otra terapia antirretrovírica actual, no curan el VIH, pues aún pueden desarrollar infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección ocasionada por el VIH. No se ha

demostrado que las terapias antirretrovíricas actuales, incluyendo telzir, prevengan el riesgo de transmisión del VIH a otras personas a través del contacto sexual o por contaminación sanguínea. Se deben seguir tomando precauciones adecuadas.

Telzir contiene un grupo sulfonamida. Se desconoce el potencial de sensibilidad cruzada entre fármacos de la clase sulfonamida y telzir®. En estudios fundamentales realizados con telzir®, no se encontraron indicios que indicaran un aumento en el riesgo de ocurrencia de exantemas en pacientes con antecedentes de alergia a las sulfonamidas que recibieron telzir®, frente a aquellos que recibieron telzir® y no presentaron alergias a las sulfonamidas. Sin embargo, la formulación telzir® debe emplearse con precaución en aquellos pacientes con alergias conocidas a las sulfonamidas.

No se han establecido la farmacocinética, seguridad y eficacia de telzir® en niños menores de 4 semanas.

El uso de telzir® con ritonavir, a dosis superiores a las aprobadas, ha producido elevaciones en las concentraciones de aminotransferasas en algunas personas, por lo cual no se recomienda su uso.

Insuficiencia hepática / renal:

La principal ruta metabólica y de excreción del amprenavir es la hepática, por lo que debe tenerse precaución y usar dosis reducidas al administrar telzir® con o sin ritonavir a pacientes adultos con insuficiencia hepática leve, moderada o grave. Existe la posibilidad de que los pacientes con hepatitis b o c subyacente, o que presenten elevaciones muy manifiestas en las concentraciones de aminotransferasas antes del tratamiento, se encuentren en mayor riesgo de desarrollar aumentos en las concentraciones de aminotransferasas. Antes de iniciar la terapia, y a intervalos periódicos de tiempo durante el tratamiento, deberán realizarse pruebas de laboratorio adecuadas.

Debido a la insignificante depuración renal del amprenavir, no se esperan concentraciones plasmáticas elevadas en pacientes con insuficiencia renal. Como el amprenavir exhibe un alto grado de fijación a proteínas plasmáticas, es poco probable que pueda eliminarse significativamente a través de la hemodiálisis o la diálisis peritoneal.

Medicamentos - interacciones potenciales:

El amprenavir, al igual que otros inhibidores de la proteasa del vih, es un inhibidor de la enzima 3a4 del citocromo p450. La formulación telzir® no debe administrarse concomitantemente con medicamentos cuyos intervalos terapéuticos sean estrechos y sean sustratos de la cyp3a4. También existen otros agentes capaces de generar interacciones medicamentosas graves o potencialmente mortales, o ambas, por lo que

se aconseja tener precaución cada vez que se coadministre la formulación telzir® con medicamentos inductores, inhibidores o sustratos de la cyp3a4.

No se recomienda la administración concomitante de telzir® y halofantrina, ya que podrían producirse aumentos en las concentraciones de halofantrina, lo cual elevaría potencialmente el riesgo de incidencia de efectos adversos graves, como por ejemplo arritmias cardíacas.

No se recomienda la administración concomitante de telzir® y delavirdina, debido a que se han observado reducciones significativas en las concentraciones de este último fármaco.

No se recomienda la administración concomitante de telzir® (sin ritonavir) y raltegravir debido a que se ha observado una significativa reducción en las concentraciones de ambos amprenavir y raltegravir.

Inhibidores de la proteasa del virus de la hepatitis C (HCV por sus siglas en inglés):
Inhibidores de la proteasa del HCV tienen similitud estructural con inhibidores de la proteasa del HIV, y hay evidencia que sugiere que comparten rutas metabólicas comunes. La co-administración de telzir® con ritonavir y telaprevir resulta en una reducida exposición en estado de equilibrio a amprenavir y telaprevir, con la posibilidad de que haya concentraciones sub-terapéuticas. No se recomienda la co-administración de telzir® con ritonavir y telaprevir.

Se ha reportado interacción farmacocinética entre boceprevir y algunos inhibidores de la proteasa del HIV en combinación con ritonavir, derivando en concentraciones disminuidas de los inhibidores de la proteasa del HIV, y, en algunos casos, disminución en las concentraciones de boceprevir. Aunque no se ha estudiado la co-administración de telzir® con ritonavir y boceprevir, es posible una interacción similar, por lo tanto, no se recomienda la co-administración.

Los inhibidores de la hmg-coa reductasa, lovastatina y simvastatina, son altamente dependientes de la cyp3a4 para su metabolismo, por lo que no se recomienda el uso concomitante de telzir® con simvastatina o lovastatina, debido al aumento en el riesgo de miopatía, incluyendo rabdomiolisis. Se debe tener precaución al emplear telzir® en forma concomitante con atorvastatina, la cual se metaboliza en menor grado a través de la cyp3a4. En esta situación, se debe considerar hacer una reducción en la dosificación de atorvastatina. Si se indica un tratamiento con algún inhibidor de la hmg-coa reductasa, se recomienda administrar pravastatina o fluvastatina.

No se recomienda el uso concomitante de telzir® con ritonavir y propionato de fluticasona, u otros glucocorticoesteroides metabolizados por la isoenzima cyp3a4, a menos que el

beneficio potencial del tratamiento exceda el riesgo de experimentar efectos sistémicos debidos a corticoesteroides, incluyendo síndrome de cushing e insuficiencia suprarrenal.

Aunque no se ha(n) dilucidado la(s) isoenzima(s) responsable(s) del metabolismo del bepridil, las rutas metabólicas primordialmente responsables de su metabolismo son mediadas por el sistema de la enzima cyp450. Debido a que el amprenavir es un inhibidor de la isoenzima cyp 3a4, la cual es la isoenzima del cyp450 que con mayor frecuencia es responsable del metabolismo de fármacos, y debido a que el aumento en el grado de exposición plasmática al bepridil puede aumentar el riesgo de ocurrencia de arritmias potencialmente mortales, debe tenerse precaución al coadministrar telzir® y bepridil.

Se pueden presentar interacciones medicamentosas graves o potencialmente mortales, o ambas, entre el amprenavir y la amiodarona, lidocaína (sistémica), antidepresivos tricíclicos, quinidina y warfarina. Se recomienda vigilar la concentración (vigilar la razón internacional normalizada de la warfarina) de estos agentes, ya que esto minimiza el riesgo de que se presenten problemas potenciales de seguridad con el uso concomitante.

No se recomienda el uso concomitante de inhibidores de pde5 (p.ej., sildenafil) para el tratamiento de la disfunción eréctil en pacientes que reciben tratamiento con telzir®. Sería de esperarse que el uso concomitante de telzir® con inhibidores de pde5 aumentara sustancialmente las concentraciones de este inhibidor, lo cual podría dar lugar a efectos adversos asociados con el inhibidor de pde5, incluyendo hipotensión, síncope, cambios visuales y priapismo.

La coadministración de amprenavir con rifabutina produce un aumento del 200% en las concentraciones plasmáticas de rifabutina (ABC). Se recomienda hacer una reducción en la dosificación de rifabutina de cuando menos un 50% de la dosis recomendada, al administrar este medicamento junto con telzir®. Al coadministrar ritonavir, sería de esperarse que se produjera un mayor aumento en las concentraciones de rifabutina. Al administrar este medicamento junto con telzir® y ritonavir, se recomienda hacer una reducción en la dosificación de rifabutina de cuando menos un 75% de la dosis recomendada. Se debe instituir una vigilancia clínica de los pacientes.

No se recomienda el uso concomitante de telzir® con productos que contengan hypericum perforatum (también conocido como hipérico o hierba de san juan). Un estudio farmacocinético realizado con indinavir indica que el hypericum perforatum es capaz de reducir las concentraciones séricas de amprenavir, cuando se administran en forma concomitante.

Debido a que puede aumentar en el riesgo de incrementos de las concentraciones de aminotransferasas hepáticas, así como alteraciones en las concentraciones hormonales por la coadministración de telzir®, ritonavir y anticonceptivos orales, se recomienda utilizar

métodos anticonceptivos no hormonales alternos en mujeres con potencial de procreación.

No se dispone de información relacionada con la administración concomitante de telzir® y ritonavir con estrógenos y/o progestágenos, cuando se utilizan en terapias de reemplazo hormonal. Aún no se establecen los perfiles de eficacia y seguridad de estas terapias con telzir® y ritonavir.

Exantema/reacciones cutáneas:

La mayoría de los pacientes con exantemas de grado leve o moderado pueden seguir la terapia con telzir®. La administración de antihistamínicos adecuados (por ejemplo, dihidrocloruro de cetirizina) es capaz de reducir la intensidad del prurito y acelerar la resolución del exantema. Se han comunicado reacciones cutáneas severas y potencialmente mortales, con inclusión del síndrome de stevens-johnson, en menos del 1% de los sujetos incluidos en el programa de desarrollo clínico. El tratamiento con telzir® debe suspenderse permanentemente en caso de que se presenten exantemas severos o exantemas de intensidad moderada con síntomas sistémicos o mucosos.

Pacientes hemofílicos:

Han surgido comunicaciones de aumentos en el sangrado, incluyendo hematomas cutáneos espontáneos y hemartrosis en pacientes hemofílicos, tipo a y b, tratados con inhibidores de la proteasa. En algunos pacientes, se administró adicionalmente el factor viii. En más de la mitad de los casos comunicados, se continuó con el tratamiento con inhibidores de la proteasa, o se reinició en caso de haberse interrumpido. Se ha suscitado alguna relación causal, aunque no se ha dilucidado el mecanismo de acción. Por tanto, se debe advertir a los pacientes hemofílicos sobre la posibilidad de que se presente un aumento en el sangrado.

Hiper glucemia:

Se ha comunicado la aparición de casos nuevos de diabetes mellitus, hiper glucemia o exacerbación de la diabetes mellitus existente, en pacientes que reciben terapia antirretrovírica, incluyendo inhibidores de la proteasa. Algunos pacientes requirieron la iniciación de una terapia con insulina o antidiabéticos orales o, si ya se encontraban bajo alguna, un ajuste en la dosificación para el tratamiento de estos casos. En algunos casos, se presentó cetoacidosis diabética. No se ha establecido alguna relación causal entre la terapia con inhibidores de la proteasa y estos eventos.

Redistribución de la grasa corporal:

La terapia antirretrovírica de combinación, incluyendo regímenes que contienen algún inhibidor de la proteasa, se asocia con la redistribución/acumulación de grasa corporal en algunos pacientes. No se ha establecido alguna relación causal.

Elevaciones de lípidos:

El tratamiento con telzir® ha provocado un incremento en la concentración de triglicéridos y colesterol. Deben realizarse pruebas de triglicéridos y colesterol previamente al inicio de la terapia con telzir® y a intervalos periódicos durante la terapia. Los trastornos lipídicos deben tratarse según sea clínicamente adecuado.

Síndrome de reconstitución inmunitaria:

En aquellos pacientes infectados por el VIH, que presentan una deficiencia inmunitaria de grado severo al momento de iniciar la terapia antirretrovírica (TAR), puede ocurrir una reacción inflamatoria, a infecciones oportunistas asintomáticas o residuales, que ocasionen serios trastornos clínicos o un agravamiento de los síntomas. Normalmente estas reacciones se observan dentro de las primeras semanas o meses posteriores a la iniciación de la tar. Ejemplos importantes son la retinitis citomegalovírica, infecciones micobacterianas generalizadas o focales, o ambas, así como neumonía ocasionada por cepas de pneumocystis jiroveci (p. Carinii). Se debe evaluar, sin demora alguna, cualquier síntoma inflamatorio que se presente y, cuando sea necesario, iniciar un tratamiento. Se ha reportado la presentación de enfermedades autoinmunes (tales como la enfermedad de graves, polimiositis y el síndrome de guillain-barre) durante las fases iniciales de la reconstitución inmunitaria, sin embargo, el tiempo de aparición es más variable, y puede ocurrir muchos meses después del inicio del tratamiento y algunas veces pueden ser de presentación atípica.

- suspensión oral:

La formulación telzir® en suspensión oral contiene parahidroxibenzoato de propilo y metilo. En algunos individuos, estos productos pueden ocasionar alguna reacción alérgica. Esta reacción puede ser retardada.

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 contraindicaciones.
- Modificación de interacciones.
- Inserto versión GDS26/IPI20 del 08 de Junio de 2015
- Información para prescribir versión GDS26/IPI20 del 08 de Junio de 2015

Nuevas contraindicaciones:

Tabletas y suspensión oral:

Hipersensibilidad conocida al fosamprenavir, amprenavir, o a cualquiera de los excipientes contenidos en las formulaciones.

La formulación Telzir no debe administrarse concomitantemente con medicamentos cuyos intervalos terapéuticos sean estrechos y sean sustratos del citocromo P450 3A4 (CYP 3A4). La coadministración puede producir una inhibición competitiva del metabolismo de estos medicamentos y crear un potencial de eventos adversos graves o potencialmente mortales, o ambos, como arritmia cardíaca (por ejemplo, astemizol, terfenadina, cisaprida, pimozida) hipotensión (por ejemplo, el bloqueador alfa alfuzosina), sedación prolongada o depresión respiratoria (por ejemplo, triazolam, midazolam, quetiapina) o isquemia o vasoespasmo periférico (por ejemplo, ergotamina, dihidroergotamina, ergonovina y metilergonovina)

La combinación de Telzir/ritonavir no debe administrarse concomitantemente con sildenafil cuando se utilice en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (para el uso de sildenafil en pacientes con disfunción eréctil. Existe un mayor potencial de eventos adversos serios asociados con sildenafil.

Si la formulación Telzir se coadministra con ritonavir, también se contraindican los agentes antiarrítmicos flecainida y propafenona. Favor de consultar la información completa sobre prescripción del ritonavir para conocer otras interacciones medicamentosas potenciales.

La formulación Telzir no debe administrarse concomitantemente con rifampicina, debido a que se esperaría una gran disminución en las concentraciones plasmáticas de amprenavir.

Advertencias y Precauciones

Tabletas y suspensión oral:

Se debe advertir a los pacientes que la formulación Telzir, o cualquier otra terapia antirretroviral actual, no curan el VIH, pues aún pueden desarrollar infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección ocasionada por el VIH. No se ha demostrado que las terapias antirretrovirales actuales, incluyendo Telzir, prevengan el riesgo de transmisión del VIH a otras personas a través del contacto sexual o por contaminación sanguínea. Se deben seguir tomando precauciones adecuadas.

Telzir contiene un grupo sulfonamida. Se desconoce el potencial de sensibilidad cruzada entre fármacos de la clase sulfonamida y Telzir. En estudios fundamentales realizados con Telzir, no se encontraron indicios que indicaran un aumento en el riesgo de ocurrencia de exantemas en pacientes con antecedentes de alergia a las sulfonamidas que recibieron Telzir, frente a aquellos que recibieron Telzir y no presentaron alergias a

las sulfonamidas. Sin embargo, la formulación Telzir debe emplearse con precaución en aquellos pacientes con alergias conocidas a las sulfonamidas.

No se han establecido la farmacocinética, seguridad y eficacia de Telzir en niños menores de 4 semanas.

El uso de Telzir con ritonavir, a dosis superiores a las aprobadas, ha producido elevaciones en las concentraciones de aminotransferasas en algunas personas, por lo cual no se recomienda su uso.

Insuficiencia hepática / renal: La principal ruta metabólica y de excreción del amprenavir es la hepática, por lo que debe tenerse precaución y usar dosis reducidas al administrar Telzir con o sin ritonavir a pacientes adultos con insuficiencia hepática leve, moderada o grave. Existe la posibilidad de que los pacientes con hepatitis B o C subyacente, o que presenten elevaciones muy manifiestas en las concentraciones de aminotransferasas antes del tratamiento, se encuentren en mayor riesgo de desarrollar aumentos en las concentraciones de aminotransferasas. Antes de iniciar la terapia, y a intervalos periódicos de tiempo durante el tratamiento, deberán realizarse pruebas de laboratorio adecuadas.

Debido a la insignificante depuración renal del amprenavir, no se esperan concentraciones plasmáticas elevadas en pacientes con insuficiencia renal. Como el amprenavir exhibe un alto grado de fijación a proteínas plasmáticas, es poco probable que pueda eliminarse significativamente a través de la hemodiálisis o la diálisis peritoneal.

Medicamentos – interacciones potenciales:

El amprenavir, al igual que otros inhibidores de la proteasa del VIH, es un inhibidor de la enzima 3A4 del citocromo P450. La formulación Telzir no debe administrarse concomitantemente con medicamentos cuyos intervalos terapéuticos sean estrechos y sean sustratos de la CYP3A4. También existen otros agentes capaces de generar interacciones medicamentosas graves o potencialmente mortales, o ambas, por lo que se aconseja tener precaución cada vez que se coadministre la formulación Telzir con medicamentos inductores, inhibidores o sustratos de la CYP3A4.

No se recomienda la administración concomitante de Telzir y halofantrina, ya que podrían producirse aumentos en las concentraciones de halofantrina, lo cual elevaría potencialmente el riesgo de incidencia de efectos adversos graves, como por ejemplo arritmias cardíacas

No se recomienda la administración concomitante de Telzir y delavirdina, debido a que se han observado reducciones significativas en las concentraciones de este último fármaco.

No se recomienda la administración concomitante de Telzir (sin ritonavir) y raltegravir debido a que se ha observado una significativa reducción en las concentraciones de ambos amprenavir y raltegravir.

Antivirales Actuando Directamente en el virus de la Hepatitis C (HCV): Cuando medicamentos antivirales actuando directamente en el virus de la Hepatitis C (DAA), que son metabolizados por la CYP3A4 o son inductores/inhibidores de CYP3A4, son co-administrados con fosamprenavir con/sin ritonavir, se espera se alteren sus concentraciones plasmáticas debido a la inhibición o inducción de la actividad de la enzima CYP3A4. Estas interacciones pueden llevar a:

- Reacciones adversas clínicamente significativas debido a mayor exposición al fosamprenavir/ritonavir o medicación concomitante.
- Pérdida del efecto terapéutico de fosamprenavir/ritonavir o medicación concomitante y posible desarrollo de resistencia.

Por lo tanto, no se recomienda la co-administración de fosamprenavir con/sin ritonavir con medicamentos HCV DAA, los cuales son metabolizados por la CYP3A4 o son inductores/inhibidores de la CYP3A4, debido a la potencial interacción (por ejemplo telaprevir, boceprevir, simeprevir, paritaprevir). En caso de terapia concomitante HCV DAA para hepatitis C, por favor refiérase a la información del producto relevante para estos medicamentos.

Los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, lovastatina y simvastatina, son altamente dependientes de la CYP3A4 para su metabolismo, por lo que no se recomienda el uso concomitante de Telzir con simvastatina o lovastatina, debido al aumento en el riesgo de miopatía, incluyendo rhabdomiolisis. Se debe tener precaución al emplear TELZIR en forma concomitante con atorvastatina, la cual se metaboliza en menor grado a través de la CYP3A4. En esta situación, se debe considerar hacer una reducción en la dosificación de atorvastatina. Si se indica un tratamiento con algún inhibidor de la HMG-CoA reductasa, se recomienda administrar pravastatina o fluvastatina.

No se recomienda el uso concomitante de Telzir con ritonavir y propionato de fluticasona, u otros glucocorticoesteroides metabolizados por la isoenzima CYP3A4, a menos que el beneficio potencial del tratamiento exceda el riesgo de experimentar efectos sistémicos debidos a corticoesteroides, incluyendo síndrome de Cushing e insuficiencia suprarrenal.

Aunque no se ha(n) dilucidado la(s) isoenzima(s) responsable(s) del metabolismo del bepridil, las rutas metabólicas primordialmente responsables de su metabolismo son mediadas por el sistema de la enzima CYP450. Debido a que el amprenavir es un inhibidor de la isoenzima CYP 3A4, la cual es la isoenzima del CYP450 que con mayor frecuencia es responsable del metabolismo de fármacos, y debido a que el aumento en

el grado de exposición plasmática al bepridil puede aumentar el riesgo de ocurrencia de arritmias potencialmente mortales, debe tenerse precaución al coadministrar Telzir y bepridil.

Se pueden presentar interacciones medicamentosas graves o potencialmente mortales, o ambas, entre el amprenavir y la amiodarona, lidocaína (sistémica), antidepresivos tricíclicos, quinidina y warfarina. Se recomienda vigilar la concentración (vigilar la Razón Internacional Normalizada de la warfarina) de estos agentes, ya que esto minimiza el riesgo de que se presenten problemas potenciales de seguridad con el uso concomitante. No se recomienda el uso concomitante de inhibidores de PDE5 (p.ej., sildenafil) para el tratamiento de la disfunción eréctil en pacientes que reciben tratamiento con Telzir. Sería de esperarse que el uso concomitante de Telzir con inhibidores de PDE5 aumentara sustancialmente las concentraciones de este inhibidor, lo cual podría dar lugar a efectos adversos asociados con el inhibidor de PDE5, incluyendo hipotensión, síncope, cambios visuales y priapismo.

La coadministración de amprenavir con rifabutina produce un aumento del 200% en las concentraciones plasmáticas de rifabutina (ABC). Se recomienda hacer una reducción en la dosificación de rifabutina de cuando menos un 50% de la dosis recomendada, al administrar este medicamento junto con Telzir. Al coadministrar ritonavir, sería de esperarse que se produjera un mayor aumento en las concentraciones de rifabutina. Al administrar este medicamento junto con Telzir y ritonavir, se recomienda hacer una reducción en la dosificación de rifabutina de cuando menos un 75% de la dosis recomendada. Se debe instituir una vigilancia clínica de los pacientes.

No se recomienda el uso concomitante de Telzir con productos que contengan *Hypericum perforatum* (también conocido como hipérico o hierba de San Juan). Un estudio farmacocinético realizado con indinavir indica que el *Hypericum perforatum* es capaz de reducir las concentraciones séricas de amprenavir, cuando se administran en forma concomitante.

Debido a que puede aumentar en el riesgo de incrementos de las concentraciones de aminotransferasas hepáticas, así como alteraciones en las concentraciones hormonales por la coadministración de Telzir, ritonavir y anticonceptivos orales, se recomienda utilizar métodos anticonceptivos no hormonales alternos en mujeres con potencial de procreación.

No se dispone de información relacionada con la administración concomitante de Telzir y ritonavir con estrógenos y/o progestágenos, cuando se utilizan en terapias de reemplazo hormonal. Aún no se establecen los perfiles de eficacia y seguridad de estas terapias con Telzir y ritonavir.

Exantema/reacciones cutáneas: La mayoría de los pacientes con exantemas de grado leve o moderado pueden seguir la terapia con Telzir. La administración de antihistamínicos adecuados (por ejemplo, dihidrocloruro de cetirizina) es capaz de reducir la intensidad del prurito y acelerar la resolución del exantema. Se han comunicado reacciones cutáneas severas y potencialmente mortales, con inclusión del síndrome de Stevens-Johnson, en menos del 1% de los sujetos incluidos en el programa de desarrollo clínico. El tratamiento con Telzir debe suspenderse permanentemente en caso de que se presenten exantemas severos o exantemas de intensidad moderada con síntomas sistémicos o mucosos.

Pacientes hemofílicos: Han surgido comunicaciones de aumentos en el sangrado, incluyendo hematomas cutáneos espontáneos y hemartrosis en pacientes hemofílicos, tipo A y B, tratados con inhibidores de la proteasa. En algunos pacientes, se administró adicionalmente el factor VIII. En más de la mitad de los casos comunicados, se continuó con el tratamiento con inhibidores de la proteasa, o se reinició en caso de haberse interrumpido. Se ha suscitado alguna relación causal, aunque no se ha dilucidado el mecanismo de acción. Por tanto, se debe advertir a los pacientes hemofílicos sobre la posibilidad de que se presente un aumento en el sangrado.

Hiper glucemia: Se ha comunicado la aparición de casos nuevos de diabetes mellitus, hiper glucemia o exacerbación de la diabetes mellitus existente, en pacientes que reciben terapia antirretroviral, incluyendo inhibidores de la proteasa. Algunos pacientes requirieron la iniciación de una terapia con insulina o antidiabéticos orales o, si ya se encontraban bajo alguna, un ajuste en la dosificación para el tratamiento de estos casos. En algunos casos, se presentó cetoacidosis diabética. No se ha establecido alguna relación causal entre la terapia con inhibidores de la proteasa y estos eventos.

Redistribución de la grasa corporal: La terapia antirretroviral de combinación, incluyendo regímenes que contienen algún inhibidor de la proteasa, se asocia con la redistribución/acumulación de grasa corporal en algunos pacientes. No se ha establecido alguna relación causal.

Elevaciones de Lípidos: El tratamiento con Telzir ha provocado un incremento en la concentración de triglicéridos y colesterol. Deben realizarse pruebas de triglicéridos y colesterol previamente al inicio de la terapia con Telzir y a intervalos periódicos durante la terapia. Los trastornos lipídicos deben tratarse según sea clínicamente adecuado.

Síndrome de Reconstitución Inmunitaria: En aquellos pacientes infectados por el VIH, que presentan una deficiencia inmunitaria de grado severo al momento de iniciar la terapia antirretroviral (TAR), puede ocurrir una reacción inflamatoria, a infecciones oportunistas asintomáticas o residuales, que ocasionen serios trastornos clínicos o un agravamiento de los síntomas. Normalmente estas reacciones se observan dentro de las primeras semanas o meses posteriores a la iniciación de la TAR. Ejemplos importantes son la retinitis citomegalovírica, infecciones micobacterianas generalizadas o focales, así

como neumonía ocasionada por cepas de *Pneumocystis jiroveci* (*P. carinii*). Se debe evaluar, sin demora alguna, cualquier síntoma inflamatorio que se presente y, cuando sea necesario, iniciar un tratamiento. Se ha reportado la presentación de enfermedades autoinmunes (tales como la enfermedad de Graves, polimiositis y el síndrome de Guillain-Barre) durante las fases iniciales de la reconstitución inmunitaria, sin embargo, el tiempo de aparición es más variable, y puede ocurrir muchos meses después del inicio del tratamiento y algunas veces pueden ser de presentación atípica.

Suspensión oral:

La formulación Telzir en suspensión oral contiene parahidroxibenzoato de propilo y metilo. En algunos individuos, estos productos pueden ocasionar alguna reacción alérgica. Esta reacción puede ser retardada.

Nuevas interacciones:

Tabletas y suspensión oral:

Se han realizado estudios farmacocinéticos específicos sobre interacciones medicamentosas entre el fosamprenavir y otros medicamentos. Además, se han llevado a cabo extensos estudios de interacción entre el amprenavir, el cual es el metabolito activo del fosamprenavir, y otros medicamentos. Como el fosamprenavir se convierte rápida y ampliamente en amprenavir en el epitelio intestinal, y debido a que la formulación Telzir presenta exposiciones plasmáticas de amprenavir similares a las de las formulaciones de amprenavir, los estudios de interacciones medicamentosas realizados con este último pueden extrapolarse al fosamprenavir.

Sólo se han llevado a cabo estudios de interacciones en adultos.

- Interacciones que involucran a la CYP3A4

El amprenavir, el cual es el metabolito activo del fosamprenavir, se metaboliza principalmente en el hígado, a través de la CYP3A4. Por tanto, los fármacos que comparten su ruta metabólica, o modifican la actividad de la CYP3A4, son capaces de modificar la farmacocinética del amprenavir. En forma similar, la administración de la formulación Telzir es capaz de modificar la farmacocinética de otros fármacos que comparten esta ruta metabólica

Los medicamentos listados abajo incluyen ejemplos de sustratos, inhibidores, o inductores de la CYP3A4 que podrían interactuar con fosamprenavir cuando se usan concomitantemente. Esta lista no es exhaustiva. En algunos casos la significancia clínica de estas interacciones potenciales es desconocido y no ha sido estudiada. Por lo tanto los pacientes deberían ser monitoreados para toxicidades asociadas con tales medicamentos cuando se usan en combinación con fosamprenavir.

El ritonavir es un potente inhibidor de la isoforma CYP3A del citocromo P450. El ritonavir también inhibe la CYP2D6 e induce la CYP3A4, CYP1A2, CYP2C9 y la glucuronosil transferasa. El amprenavir es un inhibidor de la CYP3A4 menos potente que el ritonavir. Se debe consultar la información completa sobre prescripción del ritonavir si se emplean dosis bajas de ritonavir para mejorar el perfil farmacocinético del amprenavir.

- Asociaciones contraindicadas:

La formulación Telzir no debe administrarse concomitantemente con medicamentos, cuyos intervalos terapéuticos sean estrechos, y sean sustratos del citocromo P450 3A4 (CYP 3A4). La coadministración puede producir una inhibición competitiva del metabolismo de estos medicamentos y crear un potencial de efectos adversos graves o potencialmente mortales, tales como arritmia cardíaca (por ejemplo, astemizol, terfenadina, cisaprida y pimozida) hipotensión (por ejemplo, el bloqueador alfa alfuzosina), sedación prolongada o depresión respiratoria (por ejemplo, triazolam, midazolam, quetiapina) o isquemia o vasoespasmo periférico (por ejemplo, ergotamina, dihidroergotamina, ergonovina y metilergonovina).

Telzir no debe administrarse concomitantemente con sildenafil cuando se utiliza para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar. Existe un mayor potencial de eventos adversos serios asociados con sildenafil

La rifampicina reduce el ABC plasmático de amprenavir en aproximadamente un 82%. La formulación Telzir no debe administrarse concomitantemente con rifampicina, debido a que se esperaría una gran disminución en las concentraciones plasmáticas de amprenavir

- Asociaciones adicionales, precauciones para su uso:

Agentes antirretrovirales:

- Inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa:

Efavirenz: se ha observado que el efavirenz disminuye la $C_{máx}$, el AUC, y la $C_{mín,ss}$ del amprenavir en un 40%, aproximadamente, en los adultos. No es posible hacer recomendaciones de dosificación para la coadministración de Telzir y efavirenz.

La administración concomitante de efavirenz (600 mg una vez al día) con el régimen de Telzir y ritonavir de una vez al día (1400 mg de Telzir una vez al día y 200 mg de ritonavir una vez al día) disminuyó el ABC plasmático de amprenavir en un 13% y la $C_{mín}$ en un 36%. Un aumento realizado en la dosis de ritonavir a 300 mg, administrados una vez al día, mantuvo las concentraciones plasmáticas de amprenavir. Al coadministrar efavirenz (600 mg una vez al día) con el régimen de Telzir y ritonavir de dos veces al día (700 mg de Telzir dos veces al día y 100 mg de ritonavir dos veces al día), las concentraciones plasmáticas de amprenavir no mostraron cambios significativos.

Nevirapina: Al administrar concomitantemente Telzir (1400 mg administrados dos veces al día) con nevirapina (200 mg administrados dos veces al día), se produjo una disminución en el ABC, la $C_{máx}$ y la $C_{mín}$ de amprenavir del 33 %, 25 % y 35 %, respectivamente. El ABC, la $C_{máx}$ y la $C_{mín}$ de nevirapina sufrieron un aumento del 29 %, 25 % y 34 %, respectivamente. No es posible hacer recomendaciones de dosificación para la coadministración de Telzir y nevirapina. Se recomienda tener precaución al emplear estos medicamentos de manera concomitante, ya que Telzir podría perder eficacia debido a las concentraciones plasmáticas disminuidas y potencialmente subterapéuticas.

Cuando Telzir se combina con ritonavir, el efecto de la nevirapina se compensa parcialmente por el efecto farmacocinético de refuerzo del ritonavir. El ABC y la $C_{mín}$ de amprenavir sufrieron un decremento del 11 % y 19 %, respectivamente, mientras que la $C_{máx}$ permaneció inalterada al administrar concomitantemente Telzir (700 mg administrados dos veces al día) más ritonavir (100 mg administrados dos veces al día) con nevirapina (200 mg administrados dos veces al día). El ABC, la $C_{máx}$ y la $C_{mín}$ de nevirapina sufrieron un aumento del 14 %, 13 % y 22 %, respectivamente. Por tanto, si se administra nevirapina en combinación con Telzir (700 mg administrados dos veces al día) más ritonavir (100 mg administrados dos veces al día), no es necesario realizar ajustes en la dosificación. Aún no se estudia el régimen de dosificación de Telzir con ritonavir administrados una vez al día.

Delavirdina: al administrarse concomitantemente con amprenavir, el ABC, la $C_{máx}$ y la $C_{mín}$ de delavirdina sufrieron una disminución del 61%, 47% y 88%, respectivamente. El ABC, la $C_{máx}$ y la $C_{mín}$ de amprenavir sufrieron un aumento del 130%, 40% y 125%, respectivamente. Debido a las considerables reducciones en las concentraciones de delavirdina, no se recomienda la administración concomitante de Telzir y delavirdina

No es posible hacer recomendaciones de dosificación para la coadministración de Telzir y delavirdina. Se recomienda tener cuidado al emplear estos medicamentos en forma concomitantemente, ya que puede presentarse una disminución en la eficacia de la delavirdina, debido a las concentraciones plasmáticas reducidas y potencialmente subterapéuticas.

- Inhibidores nucleosídicos / de nucleótido de la transcriptasa inversa:

No se considera necesario realizar ajustes en la dosificación cuando se coadministran los siguientes agentes antirretrovirales con Telzir: zidovudina, didanosina, estavudina, lamivudina, abacavir y tenofovir.

- Inhibidores de la Proteasa:

No es posible hacer recomendaciones de dosificación para el uso de TELZIR en combinación con otros inhibidores de la proteasa, distintos del ritonavir. En las siguientes secciones se presentan los datos disponibles sobre interacciones.

Ritonavir: Se debe reducir la dosis de Telzir cuando se administre en combinación con ritonavir. Además, favor de consultar la información completa sobre prescripción del ritonavir para obtener información adicional sobre interacciones medicamentosas.

Lopinavir/ritonavir: la $C_{máx}$, el ABC y la $C_{mín}$ de lopinavir no mostraron cambio alguno (en comparación con los valores observados cuando se administraron 400 mg/100 mg de lopinavir/ritonavir, dos veces al día, por dos semanas) cuando se administró la combinación de lopinavir/ritonavir (533 mg/133 mg administrados dos veces al día por dos semanas) con Telzir (1400 mg administrados dos veces al día por dos semanas). La $C_{máx}$, el ABC y la $C_{mín}$ de amprenavir disminuyeron en un 13%, 26% y 42%, respectivamente, en comparación con los valores obtenidos al administrar una dosis de 700 mg/100 mg de Telzir/ritonavir, dos veces al día, por dos semanas.

Aún no se establecen las dosis adecuadas de la combinación, respecto a la seguridad y eficacia.

Indinavir: se administró amprenavir (750 mg ú 800 mg tres veces al día), durante dos semanas, a pacientes que recibieron indinavir en forma concomitante (800 mg administrados tres veces al día en ayunas). La $C_{máx}$, el ABC y la $C_{mín}$ de amprenavir en estado estacionario sufrieron un aumento de 18%, 33%, y 25%, respectivamente. En comparación con datos históricos, la $C_{máx}$, el ABC y la $C_{mín}$ de indinavir en estado estacionario disminuyeron en un 22%, 38% y 27%, respectivamente.

Saquinavir: se administró amprenavir (750 mg ú 800 mg tres veces al día) durante dos semanas a pacientes que recibieron saquinavir en forma concomitante (800 mg administrados tres veces al día, en estado posprandial). La $C_{máx}$, el ABC y la $C_{mín}$ de amprenavir en estado estacionario disminuyeron en un 37%, 32% y 14%, respectivamente. En comparación con datos históricos, la $C_{máx}$, el ABC y la $C_{mín}$ de saquinavir en estado estacionario aumentó en un 21%, disminuyó en un 19% y disminuyó en un 48%, respectivamente.

Nelfinavir: se administró amprenavir (750 mg ú 800 mg tres veces al día) durante dos semanas a pacientes que recibieron nelfinavir en forma concomitante (750 mg tres veces al día, en estado posprandial). La $C_{máx}$ y la $C_{mín}$ de amprenavir en estado estacionario disminuyó en un 14% y aumentó en un 189%, respectivamente. En comparación con datos históricos, la $C_{máx}$, el ABC y la $C_{mín}$ de nelfinavir en estado estacionario aumentaron en un 12%, 15% y 14%, respectivamente.

Atazanavir: La coadministración de TELZIR (700mg dos veces al día) más ritonavir (100mg dos veces al día) con atazanavir (300mg una vez al día) durante 10 días no produjo efecto alguno en el perfil farmacocinético de las concentraciones plasmáticas de

amprenavir en estado estacionario. El AUC(0- τ) plasmático del atazanavir sufrió un decremento de 22%, la C_{máx} disminuyó 24% y la C _{τ} permaneció inalterada en lo que respecta a los valores obtenidos a partir de la administración de atazanavir (300 mg una vez al día) más ritonavir (100 mg una vez al día).

- Inhibidores de la Integrasa

Raltegravir: La co-administración de 1400 mg de Telzir dos veces al día y 400 mg de raltegravir dos veces al día en voluntarios sanos resultó en la disminución de las concentraciones en plasma (valores en ayunas) de amprenavir (C_{min} disminuida al 33%) y raltegravir (C_{min} disminuida al 68%). No es recomendable la co-administración de TELZIR (sin ritonavir) y raltegravir debido a que puede resultar en una potencial concentración sub-terapéutica en plasma de amprenavir.

Se observaron reducciones en amprenavir C_{min} de 19-33% y raltegravir C_{min} de 36-54% seguido de la co-administración de 700 mg /100mg de Telzir/ritonavir dos veces al día y 400 mg de raltegravir dos veces al día. Se observaron reducciones en amprenavir C_{min} de 17-50% y raltegravir C_{min} de 25-41% seguido de la co-administración de 1400 mg /100 mg telzir/ritonavir una vez al día y 400mg de raltegravir dos veces al día. El significado clínico de estas reducciones es desconocido.

Dolutegravir: la farmacocinética del amprenavir se mantuvo sin alteraciones después de la coadministración de telzir /ritonavir de 700/100 mg dos veces al día con dolutegravir de 50 mg una vez al día. El AUC(0- τ), la C_{max} y la C _{τ} del dolutegravir se redujeron en 35%, 24% y 49%, respectivamente, cuando se combinaron con telzir /ritonavir. No se recomiendan ajustes de dosis de telzir o dolutegravir con base en las relaciones de exposición-respuesta observadas en los datos clínicos. Se debe tener precaución y se recomienda el monitoreo clínico cuando estas combinaciones se administren a pacientes resistentes al inhibidor de integrasa.

- Antagonistas de los receptores CCR5

Maraviroc: Se observó disminución del 36% de amprenavir C_{12h} cuando se co-administró fosamprenavir 700 mg y ritonavir 100 mg dos veces al día con maraviroc 300 mg dos veces al día, y una disminución de 15% en amprenavir C_{24h} cuando se co-administró fosamprenavir 1400 mg y ritonavir 100 mg una vez al día con maraviroc 300 mg una vez al día. Los estudios clínicos mostraron eficacia comparable entre fosamprenavir/ritonavir mas maraviroc 150 mg dos veces al día, y otros IP combinados con maraviroc 150 mg dos veces al día. Aumenta la exposición aproximadamente al doble de Maraviroc cuando se administra con fosamprenavir/ritonavir. Si se co-administered with maraviroc con fosamprenavir/ritonavir, la dosis recomendada de maraviroc es de 150 mg dos veces al día. No se requiere ajuste de la dosificación para la combinación de fosamprenavir con ritonavir.

Productos medicinales anti-hepatitis C

Telaprevir: la administración concomitante de fosamprenavir con ritonavir y telaprevir resulta en una reducida exposición en estado de equilibrio al amprenavir y telaprevir. Se desconoce el mecanismo de interacción. No se recomienda la administración concomitante de TELZIR con ritonavir y telaprevir.

Antibióticos / Antimicóticos

Claritromicina □ ritonavir aumenta las concentraciones plasmáticas de la claritromicina. Debe considerarse una reducción en la dosificación de claritromicina cuando se co-administre con fosamprenavir y ritonavir en pacientes con insuficiencia renal.

Eritromicina: No se han llevado a cabo estudios farmacocinéticos con telzir en combinación con eritromicina, sin embargo, es posible que aumenten las concentraciones plasmáticas de ambos medicamentos al coadministrarse.

Ketoconazol / Itraconazol: el amprenavir aumenta las concentraciones plasmáticas de ketoconazol, por lo cual sería de esperarse que aumentara las concentraciones de itraconazol. No se recomienda emplear dosis elevadas de ketoconazol e itraconazol (mayores de 200 mg/día), al coadministrarse con Telzir, sin evaluar el riesgo y los beneficios.

Rifampicina: la rifampicina es un potente inductor de la CYP3A4. La administración concomitante con amprenavir produce una reducción de la $C_{mín}$ y el ABC del amprenavir en un 92% y 82%, respectivamente. No se debe emplear rifampicina en forma concomitante con telzir.

Rifabutina: la coadministración de amprenavir con rifabutina produce un aumento del 200% en las concentraciones plasmáticas de rifabutina (ABC), así como un aumento en la incidencia de efectos adversos relacionados con la rifabutina. Se recomienda hacer una reducción en la dosificación de rifabutina de cuando menos el 50% de la dosis recomendada, cuando se administre con telzir. Al coadministrar ritonavir, sería de esperarse que se produjera un mayor aumento en las concentraciones de rifabutina. Al administrar este medicamento junto con telzir y ritonavir, se recomienda hacer una reducción en la dosificación de rifabutina de cuando menos un 75% de la dosis recomendada. Es posible que se requiera realizar una reducción adicional de la dosificación.

Otros medicamentos

Antiácidos: el ABC y la $C_{máx}$ de amprenavir disminuyeron en un 18% y 35%, respectivamente, mientras que la $C_{mín}$ (C_{12}) aumentó en un 14%, cuando se coadministró una dosis única de 1400 mg de telzir con una dosis única de 30 ml de antiácido en suspensión (equivalente a 2.75 gramos de hidróxido de aluminio y 1.8 gramos de hidróxido de magnesio). No se considera necesario realizar ajustes en la

dosificación de alguno de los respectivos medicamentos, cuando se administran concomitantemente.

Antagonista del receptor H₂ de la histamina: las concentraciones séricas de amprenavir podrían verse reducidas con el uso concomitante de antagonistas del receptor H₂ de la histamina (por ejemplo, ranitidina y cimetidina). La administración concomitante de ranitidina (dosis única de 300 mg) con telzir (dosis única de 1400 mg) redujo el ABC plasmático de amprenavir en un 30% y la C_{máx} en un 51%, mientras que la C_{mín} (C₁₂) de amprenavir permaneció inalterada. No se considera necesario realizar ajustes en la dosificación de alguno de los respectivos medicamentos, cuando se administran concomitantemente.

Inhibidores de la bomba de protones: La administración concomitante de esomeprazol (20mg una vez al día) con TELZIR (1400mg dos veces al día) por 14 días no alteró el ABC, la C_{máx} o C_{mín} de amprenavir en plasma; el ABC en plasma de esomeprazol fue incrementada en un 55% y la t_{máx} fue retrasada por 1 hora; mientras que la C_{máx} se mantuvo sin cambio. La coadministración de esomeprazol (20 mg una vez al día) con TELZIR (700 mg dos veces al día) en combinación con ritonavir (100 mg dos veces al día) por 14 días no alteró el ABC, C_{máx} o C_{mín} en plasma de amprenavir y no alteró el ABC o C_{máx} en plasma de esomeprazol y el t_{máx} fue retardado 1 hora. No se considera necesario el ajuste de la dosis de ninguno de los respectivos medicamentos cuando se administren de manera concurrente.

Para algunas sustancias capaces de ocasionar efectos adversos graves o potencialmente mortales, tales como la amiodarona, quinidina, lidocaína (por ruta sistémica), antidepresivos tricíclicos y warfarina (vigilar la RIN), se dispone de una vigilancia de la concentración plasmática. Para estos medicamentos, la vigilancia de la concentración debe ser capaz de reducir el potencial de que se presenten problemas de seguridad resultantes del uso concomitante con telzir.

Fármacos anticonvulsivos: la administración concomitante de agentes anticonvulsivos conocidos como inductores enzimáticos (fenitoína, fenobarbital y carbamazepina)) con TELZIR sin una dosis baja de ritonavir es capaz de ocasionar una reducción en las concentraciones plasmáticas de amprenavir.

Fenitoína: Cuando se administró concomitantemente telzir (700 mg dos veces al día) más ritonavir (100 mg dos veces al día) con fenitoína (300 mg una vez al día), el AUC y la C_{min} de amprenavir experimentaron un aumento de 20 % y 19 %, respectivamente, mientras que la C_{max} permaneció inalterada. El AUC, la C_{max} y la C_{min} de fenitoína disminuyeron 22 %, 20 % y 29 %, respectivamente. Por tanto, si se administra TELZIR más ritonavir en combinación con fenitoína, no será necesario cambiar el régimen posológico de Telzir más ritonavir. Sin embargo, se recomienda vigilar las concentraciones plasmáticas de fenitoína y aumentar la dosis de este fármaco, según

sea adecuado. Aún no se estudia el régimen terapéutico de telzir con ritonavir una vez al día.

Benzodiazepinas: existe la posibilidad de que las concentraciones séricas de alprazolam, cloracepato, midazolam diazepam, flurazepam, y triazolam sufran aumentos, hecho que podría aumentar su actividad.

Antagonistas del calcio: existe la posibilidad de que las concentraciones séricas de amlodipina, diltiazem, felodipina, isradipina, nicardipina, nifedipina, nimodipina, nisoldipina y verapamilo sufran aumentos, hecho que podría aumentar su actividad y toxicidad.

Dexametasona: es capaz de inducir a la CYP3A4 y disminuir las concentraciones plasmáticas de amprenavir.

Inhibidores PDE5: con base en los datos obtenidos sobre otros inhibidores de la proteasa, sería de esperarse que hubiera lugar a un aumento sustancial en las concentraciones plasmáticas de inhibidores de PDE5 (p.ej., sildenafil), cuando se coadministre con telzir, lo cual podría producir un aumento en la incidencia de efectos adversos asociados con inhibidores de PDE5. No se recomienda su uso concomitante de inhibidores PDE5 para el tratamiento de la disfunción eréctil o la hipertensión arterial pulmonar. El uso concomitante de telzir está contraindicado en pacientes tratados con sildenafil para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar.

Propionato de fluticasona (interacción con ritonavir): en un estudio clínico en el que se administraron cápsulas de 100 mg de ritonavir, dos veces al día, de manera concurrente con 200 microgramos de propionato de fluticasona intranasal (una vez al día), durante siete días en sujetos sanos, las concentraciones plasmáticas de propionato de fluticasona aumentaron significativamente, mientras que las concentraciones del cortisol intrínseco disminuyeron aproximadamente un 86%. Se esperan mayores riesgos de experimentar efectos sistémicos al administrar propionato de fluticasona por inhalación oral.

Se han comunicado efectos sistémicos por corticoesteroides, incluyendo síndrome de Cushing e insuficiencia suprarrenal, en pacientes que reciben tratamiento con ritonavir y propionato de fluticasona, administrado por inhalación o vía intranasal; también es de esperarse que se produzca esta interacción con otros corticoesteroides metabolizados a través del mecanismo de la subfamilia 3A del citocromo P450.

Por tanto, se debe evitar el uso concomitante de propionato de fluticasona y ritonavir, a menos que el beneficio potencial para el paciente exceda el riesgo de experimentar efectos corticoesteroides sistémicos colaterales.

Halofantrina: es posible que se produzca un aumento en las concentraciones plasmáticas de halofantrina al coadministrar este fármaco con telzir, lo cual podría ocasionar un

aumento en la incidencia de efectos adversos asociados con la halofantrina, como por ejemplo arritmias cardíacas. No se recomienda su uso concomitante

Inhibidores de la HMG-CoA reductasa: Se espera que los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, los cuales dependen ampliamente de la CYP3A4 para su metabolismo, como la lovastatina y la simvastatina, muestren un aumento muy manifiesto en las concentraciones plasmáticas cuando se coadministran con telzir. Como la elevada concentración de inhibidores de la HMG-CoA reductasa puede ocasionar miopatía, incluyendo rhabdomiolisis, no se recomienda la combinación de estos medicamentos con telzir. Al administrar concomitantemente atorvastatina (10mg administrados una vez al día durante 4 días) con telzir (1400mg administrados dos veces al día durante dos semanas), la $C_{máx}$ y el ABC de atorvastatina sufrieron un aumento del 304% y 130%, respectivamente, mientras que la $C_{mín}$ experimentó un decremento del 10%. La $C_{máx}$, el ABC y la $C_{mín}$ de amprenavir sufrieron un decremento del 18%, 27% y 12%, respectivamente. Al emplearse concomitantemente con Telzir, se deben administrar dosis de atorvastatina no superiores a 20mg/día, instituyendo una vigilancia cuidadosa en cuanto a indicios de toxicidad ocasionada por atorvastatina. Se hacen las mismas recomendaciones cuando se administra atorvastatina junto con Telzir y ritonavir. El metabolismo de la pravastatina y de la fluvastatina no depende de la CYP3A4, por lo cual no se esperaría que surgieran interacciones con los inhibidores de la proteasa. Si se indica llevar a cabo un tratamiento con algún inhibidor de la HMG-CoA reductasa, se recomienda emplear pravastatina o fluvastatina

Inmunodepresores: existe la posibilidad de que las concentraciones plasmáticas de ciclosporina, rapamicina y tacrólimus sufran un aumento al coadministrarse con TELZIR. Por tanto, se recomienda instituir una vigilancia frecuente de la concentración terapéutica hasta que los niveles se hayan estabilizado.

Metadona: La coadministración de 700 mg de fosamprenavir y 100 mg de ritonavir, dos veces al día, con metadona (≤ 200 mg) una vez al día durante 14 días, disminuyó el AUC(0- τ) y la C_{max} del enantiómero activo de la (R-) metadona en 18 % y 21 %, respectivamente. La fracción libre de R-metadona experimentó un aumento a las 2 horas (12.4 % vs. 8.5 %) y a las 6 horas (11.5 % vs. 9.3 %), pero las concentraciones plasmáticas de R-metadona libre (activa) observadas a las 2 y 6 horas no se vieron alteradas de manera significativa. Con base en la comparación histórica, la metadona no pareció alterar los parámetros farmacocinéticos del amprenavir en el plasma. Cuando se administró concomitantemente amprenavir (sin ritonavir) y metadona, se observaron efectos similares en las concentraciones de metadona. Con base en estos datos, no será necesario ajustar la dosificación cuando se coadministre Telzir con metadona.

Paroxetina: las concentraciones plasmáticas de paroxetina podrían disminuir significativamente al administrar este fármaco de manera concomitante con Telzir y

ritonavir. Cualquier ajuste realizado en la dosis de paroxetina deberá basarse en el efecto clínico producido (tolerabilidad y eficacia).

Esteroides: La co-administración de 700 mg de Telzir dos veces al día + 100 mg de ritonavir dos veces al día, de manera concomitante con Brevinor (0.035 mg de etinilestradiol (EE)/ 0.5 mg de noretisterona (NE)) una vez al día, disminuyó el ABC(0- τ) y la C_{máx} en plasma del EE en 37% y 28%, respectivamente, y disminuyó el ABC(0- τ), la C_{máx} y la C _{τ} en plasma de la NE en 34%, 38% y 26%, respectivamente. Los parámetros farmacocinéticos (PK) de las concentraciones plasmáticas de amprenavir en estado estacionario no se vieron afectadas significativamente por la coadministración de Brevinor; sin embargo, el ABC(0- τ) y la C_{máx} del ritonavir fueron 45% y 63% superiores, respectivamente, en comparación con los datos históricos en mujeres que recibieron monoterapia con Telzir / ritonavir. Además de disminuir la exposición a los anticonceptivos hormonales, la coadministración de Telzir con ritonavir y Brevinor produjo aumentos clínicamente significativos en las concentraciones de aminotransferasas hepáticas de algunos sujetos sanos. Por tanto, se recomienda utilizar métodos anticonceptivos no hormonales alternos en mujeres con potencial de procreación.

Hierba de San Juan o hipérico: es posible que haya una reducción en las concentraciones séricas de amprenavir al emplear concomitantemente la preparación herbal de la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*).

Quetiapina: debido a la inhibición de la CYP3A por fosamprenavir, se espera que aumenten las concentraciones de quetiapina. La administración concomitante de fosamprenavir y quetiapina está contraindicada debido a que puede aumentar la toxicidad relacionada con la quetiapina. Las concentraciones aumentadas de quetiapina en plasma pueden llevar a coma

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

- **Modificación de contraindicaciones.**
- **Modificación de interacciones.**
- **Inserto versión GDS26/IPI20 del 08 de Junio de 2015**
- **Información para prescribir versión GDS26/IPI20 del 08 de Junio de 2015**

Las contraindicaciones e interacciones en adelante figurarán:

Contraindicaciones:

Tabletas y suspensión oral:

Hipersensibilidad conocida al fosamprenavir, amprenavir, o a cualquiera de los excipientes contenidos en las formulaciones.

La formulación Telzir no debe administrarse concomitantemente con medicamentos cuyos intervalos terapéuticos sean estrechos y sean sustratos del citocromo P450 3A4 (CYP 3A4). La coadministración puede producir una inhibición competitiva del metabolismo de estos medicamentos y crear un potencial de eventos adversos graves o potencialmente mortales, o ambos, como arritmia cardíaca (por ejemplo, astemizol, terfenadina, cisaprida, pimozida) hipotensión (por ejemplo, el bloqueador alfa alfuzosina), sedación prolongada o depresión respiratoria (por ejemplo, triazolam, midazolam, quetiapina) o isquemia o vasoespasma periférico (por ejemplo, ergotamina, dihidroergotamina, ergonovina y metilergonovina).

La combinación de Telzir/ritonavir no debe administrarse concomitantemente con sildenafil cuando se utilice en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (para el uso de sildenafil en pacientes con disfunción eréctil. Existe un mayor potencial de eventos adversos serios asociados con sildenafil.

Si la formulación Telzir se coadministra con ritonavir, también se contraindican los agentes antiarrítmicos flecainida y propafenona. Favor de consultar la información completa sobre prescripción del ritonavir para conocer otras interacciones medicamentosas potenciales.

La formulación Telzir no debe administrarse concomitantemente con rifampicina, debido a que se esperaría una gran disminución en las concentraciones plasmáticas de amprenavir.

Advertencias y Precauciones:

Tabletas y suspensión oral:

Se debe advertir a los pacientes que la formulación Telzir, o cualquier otra terapia antirretroviral actual, no curan el VIH, pues aún pueden desarrollar infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección ocasionada por el VIH. No se ha demostrado que las terapias antirretrovirales actuales, incluyendo Telzir, prevengan el riesgo de transmisión del VIH a otras personas a través del contacto sexual o por contaminación sanguínea. Se deben seguir tomando precauciones adecuadas.

Telzir contiene un grupo sulfonamida. Se desconoce el potencial de sensibilidad cruzada entre fármacos de la clase sulfonamida y Telzir. En estudios

fundamentales realizados con Telzir, no se encontraron indicios que indicaran un aumento en el riesgo de ocurrencia de exantemas en pacientes con antecedentes de alergia a las sulfonamidas que recibieron Telzir, frente a aquellos que recibieron Telzir y no presentaron alergias a las sulfonamidas. Sin embargo, la formulación Telzir debe emplearse con precaución en aquellos pacientes con alergias conocidas a las sulfonamidas.

No se han establecido la farmacocinética, seguridad y eficacia de Telzir en niños menores de 54 semanas.

El uso de Telzir con ritonavir, a dosis superiores a las aprobadas, ha producido elevaciones en las concentraciones de aminotransferasas en algunas personas, por lo cual no se recomienda su uso.

Insuficiencia hepática / renal: La principal ruta metabólica y de excreción del amprenavir es la hepática, por lo que debe tenerse precaución y usar dosis reducidas al administrar Telzir con o sin ritonavir a pacientes adultos con insuficiencia hepática leve, moderada o grave. Existe la posibilidad de que los pacientes con hepatitis B o C subyacente, o que presenten elevaciones muy manifiestas en las concentraciones de aminotransferasas antes del tratamiento, se encuentren en mayor riesgo de desarrollar aumentos en las concentraciones de aminotransferasas. Antes de iniciar la terapia, y a intervalos periódicos de tiempo durante el tratamiento, deberán realizarse pruebas de laboratorio adecuadas.

Debido a la insignificante depuración renal del amprenavir, no se esperan concentraciones plasmáticas elevadas en pacientes con insuficiencia renal. Como el amprenavir exhibe un alto grado de fijación a proteínas plasmáticas, es poco probable que pueda eliminarse significativamente a través de la hemodiálisis o la diálisis peritoneal.

Medicamentos – interacciones potenciales:

El amprenavir, al igual que otros inhibidores de la proteasa del VIH, es un inhibidor de la enzima 3A4 del citocromo P450. La formulación Telzir no debe administrarse concomitantemente con medicamentos cuyos intervalos terapéuticos sean estrechos y sean sustratos de la CYP3A4. También existen otros agentes capaces de generar interacciones medicamentosas graves o potencialmente mortales, o ambas, por lo que se aconseja tener precaución cada vez que se coadministre la formulación Telzir con medicamentos inductores, inhibidores o sustratos de la CYP3A4.

No se recomienda la administración concomitante de Telzir y halofantrina, ya que podrían producirse aumentos en las concentraciones de halofantrina, lo cual

elevaría potencialmente el riesgo de incidencia de efectos adversos graves, como por ejemplo arritmias cardiacas

No se recomienda la administración concomitante de Telzir y delavirdina, debido a que se han observado reducciones significativas en las concentraciones de este último fármaco.

No se recomienda la administración concomitante de Telzir (sin ritonavir) y raltegravir debido a que se ha observado una significativa reducción en las concentraciones de ambos amprenavir y raltegravir.

Antivirales Actuando Directamente en el virus de la Hepatitis C (HCV): Cuando medicamentos antivirales actuando directamente en el virus de la Hepatitis C (DAA), que son metabolizados por la CYP3A4 o son inductores/inhibidores de CYP3A4, son co-administrados con fosamprenavir con/sin ritonavir, se espera se alteren sus concentraciones plasmáticas debido a la inhibición o inducción de la actividad de la enzima CYP3A4. Estas interacciones pueden llevar a:

- Reacciones adversas clínicamente significativas debido a mayor exposición al fosamprenavir/ritonavir o medicación concomitante.
- Pérdida del efecto terapéutico de fosamprenavir/ritonavir o medicación concomitante y posible desarrollo de resistencia.

Por lo tanto, no se recomienda la co-administración de fosamprenavir con/sin ritonavir con medicamentos HCV DAA, los cuales son metabolizados por la CYP3A4 o son inductores/inhibidores de la CYP3A4, debido a la potencial interacción (por ejemplo telaprevir, boceprevir, simeprevir, paritaprevir). En caso de terapia concomitante HCV DAA para hepatitis C, por favor refiérase a la información del producto relevante para estos medicamentos.

Los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, lovastatina y simvastatina, son altamente dependientes de la CYP3A4 para su metabolismo, por lo que no se recomienda el uso concomitante de Telzir con simvastatina o lovastatina, debido al aumento en el riesgo de miopatía, incluyendo rabiomiolisis. Se debe tener precaución al emplear TELZIR en forma concomitante con atorvastatina, la cual se metaboliza en menor grado a través de la CYP3A4. En esta situación, se debe considerar hacer una reducción en la dosificación de atorvastatina. Si se indica un tratamiento con algún inhibidor de la HMG-CoA reductasa, se recomienda administrar pravastatina o fluvastatina.

No se recomienda el uso concomitante de Telzir con ritonavir y propionato de fluticasona, u otros glucocorticoesteroides metabolizados por la isoenzima CYP3A4, a menos que el beneficio potencial del tratamiento exceda el riesgo de

experimentar efectos sistémicos debidos a corticoesteroides, incluyendo síndrome de Cushing e insuficiencia suprarrenal.

Aunque no se ha(n) dilucidado la(s) isoenzima(s) responsable(s) del metabolismo del bepridil, las rutas metabólicas primordialmente responsables de su metabolismo son mediadas por el sistema de la enzima CYP450. Debido a que el amprenavir es un inhibidor de la isoenzima CYP 3A4, la cual es la isoenzima del CYP450 que con mayor frecuencia es responsable del metabolismo de fármacos, y debido a que el aumento en el grado de exposición plasmática al bepridil puede aumentar el riesgo de ocurrencia de arritmias potencialmente mortales, debe tenerse precaución al coadministrar Telzir y bepridil.

Se pueden presentar interacciones medicamentosas graves o potencialmente mortales, o ambas, entre el amprenavir y la amiodarona, lidocaína (sistémica), antidepresivos tricíclicos, quinidina y warfarina. Se recomienda vigilar la concentración (vigilar la Razón Internacional Normalizada de la warfarina) de estos agentes, ya que esto minimiza el riesgo de que se presenten problemas potenciales de seguridad con el uso concomitante.

No se recomienda el uso concomitante de inhibidores de PDE5 (p.ej., sildenafil) para el tratamiento de la disfunción eréctil en pacientes que reciben tratamiento con Telzir. Sería de esperarse que el uso concomitante de Telzir con inhibidores de PDE5 aumentara sustancialmente las concentraciones de este inhibidor, lo cual podría dar lugar a efectos adversos asociados con el inhibidor de PDE5, incluyendo hipotensión, síncope, cambios visuales y priapismo.

La coadministración de amprenavir con rifabutina produce un aumento del 200% en las concentraciones plasmáticas de rifabutina (ABC). Se recomienda hacer una reducción en la dosificación de rifabutina de cuando menos un 50% de la dosis recomendada, al administrar este medicamento junto con Telzir. Al coadministrar ritonavir, sería de esperarse que se produjera un mayor aumento en las concentraciones de rifabutina. Al administrar este medicamento junto con Telzir y ritonavir, se recomienda hacer una reducción en la dosificación de rifabutina de cuando menos un 75% de la dosis recomendada. Se debe instituir una vigilancia clínica de los pacientes.

No se recomienda el uso concomitante de Telzir con productos que contengan *Hypericum perforatum* (también conocido como hipérico o hierba de San Juan). Un estudio farmacocinético realizado con indinavir indica que el *Hypericum perforatum* es capaz de reducir las concentraciones séricas de amprenavir, cuando se administran en forma concomitante.

Debido a que puede aumentar en el riesgo de incrementos de las concentraciones de aminotransferasas hepáticas, así como alteraciones en las concentraciones hormonales por la coadministración de Telzir, ritonavir y anticonceptivos orales, se recomienda utilizar métodos anticonceptivos no hormonales alternos en mujeres con potencial de procreación.

No se dispone de información relacionada con la administración concomitante de Telzir y ritonavir con estrógenos y/o progestágenos, cuando se utilizan en terapias de reemplazo hormonal. Aún no se establecen los perfiles de eficacia y seguridad de estas terapias con Telzir y ritonavir.

Exantema/reacciones cutáneas: La mayoría de los pacientes con exantemas de grado leve o moderado pueden seguir la terapia con Telzir. La administración de antihistamínicos adecuados (por ejemplo, dihidrocloruro de cetirizina) es capaz de reducir la intensidad del prurito y acelerar la resolución del exantema. Se han comunicado reacciones cutáneas severas y potencialmente mortales, con inclusión del síndrome de Stevens-Johnson, en menos del 1% de los sujetos incluidos en el programa de desarrollo clínico. El tratamiento con Telzir debe suspenderse permanentemente en caso de que se presenten exantemas severos o exantemas de intensidad moderada con síntomas sistémicos o mucosos.

Pacientes hemofílicos: Han surgido comunicaciones de aumentos en el sangrado, incluyendo hematomas cutáneos espontáneos y hemartrosis en pacientes hemofílicos, tipo A y B, tratados con inhibidores de la proteasa. En algunos pacientes, se administró adicionalmente el factor VIII. En más de la mitad de los casos comunicados, se continuó con el tratamiento con inhibidores de la proteasa, o se reinició en caso de haberse interrumpido. Se ha suscitado alguna relación causal, aunque no se ha dilucidado el mecanismo de acción. Por tanto, se debe advertir a los pacientes hemofílicos sobre la posibilidad de que se presente un aumento en el sangrado.

Hiper glucemia: Se ha comunicado la aparición de casos nuevos de diabetes mellitus, hiper glucemia o exacerbación de la diabetes mellitus existente, en pacientes que reciben terapia antirretroviral, incluyendo inhibidores de la proteasa. Algunos pacientes requirieron la iniciación de una terapia con insulina o antidiabéticos orales o, si ya se encontraban bajo alguna, un ajuste en la dosificación para el tratamiento de estos casos. En algunos casos, se presentó cetoacidosis diabética. No se ha establecido alguna relación causal entre la terapia con inhibidores de la proteasa y estos eventos.

Redistribución de la grasa corporal: La terapia antirretroviral de combinación, incluyendo regímenes que contienen algún inhibidor de la proteasa, se asocia con

la redistribución/acumulación de grasa corporal en algunos pacientes. No se ha establecido alguna relación causal.

Elevaciones de Lípidos: El tratamiento con Telzir ha provocado un incremento en la concentración de triglicéridos y colesterol. Deben realizarse pruebas de triglicéridos y colesterol previamente al inicio de la terapia con Telzir y a intervalos periódicos durante la terapia. Los trastornos lipídicos deben tratarse según sea clínicamente adecuado.

Síndrome de Reconstitución Inmunitaria: En aquellos pacientes infectados por el VIH, que presentan una deficiencia inmunitaria de grado severo al momento de iniciar la terapia antirretroviral (TAR), puede ocurrir una reacción inflamatoria, a infecciones oportunistas asintomáticas o residuales, que ocasionen serios trastornos clínicos o un agravamiento de los síntomas. Normalmente estas reacciones se observan dentro de las primeras semanas o meses posteriores a la iniciación de la TAR. Ejemplos importantes son la retinitis citomegalovírica, infecciones micobacterianas generalizadas o focales, así como neumonía ocasionada por cepas de *Pneumocystis jirovecii* (*P. carinii*). Se debe evaluar, sin demora alguna, cualquier síntoma inflamatorio que se presente y, cuando sea necesario, iniciar un tratamiento. Se ha reportado la presentación de enfermedades autoinmunes (tales como la enfermedad de Graves, polimiositis y el síndrome de Guillain-Barre) durante las fases iniciales de la reconstitución inmunitaria, sin embargo, el tiempo de aparición es más variable, y puede ocurrir muchos meses después del inicio del tratamiento y algunas veces pueden ser de presentación atípica.

Suspensión oral:

La formulación Telzir en suspensión oral contiene parahidroxibenzoato de propilo y metilo. En algunos individuos, estos productos pueden ocasionar alguna reacción alérgica. Esta reacción puede ser retardada.

Interacciones:

Tabletas y suspensión oral:

Se han realizado estudios farmacocinéticos específicos sobre interacciones medicamentosas entre el fosamprenavir y otros medicamentos. Además, se han llevado a cabo extensos estudios de interacción entre el amprenavir, el cual es el metabolito activo del fosamprenavir, y otros medicamentos. Como el fosamprenavir se convierte rápida y ampliamente en amprenavir en el epitelio intestinal, y debido a que la formulación Telzir presenta exposiciones plasmáticas de amprenavir similares a las de las formulaciones de amprenavir, los estudios de

interacciones medicamentosas realizados con este último pueden extrapolarse al fosamprenavir.

Sólo se han llevado a cabo estudios de interacciones en adultos.

- **Interacciones que involucran a la CYP3A4**

El amprenavir, el cual es el metabolito activo del fosamprenavir, se metaboliza principalmente en el hígado, a través de la CYP3A4. Por tanto, los fármacos que comparten su ruta metabólica, o modifican la actividad de la CYP3A4, son capaces de modificar la farmacocinética del amprenavir. En forma similar, la administración de la formulación Telzir es capaz de modificar la farmacocinética de otros fármacos que comparten esta ruta metabólica.

Los medicamentos listados abajo incluyen ejemplos de sustratos, inhibidores, o inductores de la CYP3A4 que podrían interactuar con fosamprenavir cuando se usan concomitantemente. Esta lista no es exhaustiva. En algunos casos la significancia clínica de estas interacciones potenciales es desconocido y no ha sido estudiada. Por lo tanto los pacientes deberían ser monitoreados para toxicidades asociadas con tales medicamentos cuando se usan en combinación con fosamprenavir.

El ritonavir es un potente inhibidor de la isoforma CYP3A del citocromo P450. El ritonavir también inhibe la CYP2D6 e induce la CYP3A4, CYP1A2, CYP2C9 y la glucuronosil transferasa. El amprenavir es un inhibidor de la CYP3A4 menos potente que el ritonavir.

Se debe consultar la información completa sobre prescripción del ritonavir si se emplean dosis bajas de ritonavir para mejorar el perfil farmacocinético del amprenavir.

- **Asociaciones contraindicadas:**

La formulación Telzir no debe administrarse concomitantemente con medicamentos, cuyos intervalos terapéuticos sean estrechos, y sean sustratos del citocromo P450 3A4 (CYP 3A4). La coadministración puede producir una inhibición competitiva del metabolismo de estos medicamentos y crear un potencial de efectos adversos graves o potencialmente mortales, tales como arritmia cardiaca (por ejemplo, astemizol, terfenadina, cisaprida y pimozida) hipotensión (por ejemplo, el bloqueador alfa alfuzosina), sedación prolongada o depresión respiratoria (por ejemplo, triazolam, midazolam, quetiapina) o isquemia o vasoespasmio periférico (por ejemplo, ergotamina, dihidroergotamina, ergonovina y metilergonovina).

Telzir no debe administrarse concomitantemente con sildenafil cuando se utiliza para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar. Existe un mayor potencial de eventos adversos serios asociados con sildenafil.

La rifampicina reduce el ABC plasmático de amprenavir en aproximadamente un 82%. La formulación Telzir no debe administrarse concomitantemente con rifampicina, debido a que se esperaría una gran disminución en las concentraciones plasmáticas de amprenavir

- Asociaciones adicionales, precauciones para su uso:

Agentes antirretrovirales:

- Inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa:

Efavirenz: se ha observado que el efavirenz disminuye la $C_{máx}$, el AUC, y la $C_{mín,ss}$ del amprenavir en un 40%, aproximadamente, en los adultos. No es posible hacer recomendaciones de dosificación para la coadministración de Telzir y efavirenz.

La administración concomitante de efavirenz (600 mg una vez al día) con el régimen de Telzir y ritonavir de una vez al día (1400 mg de Telzir una vez al día y 200 mg de ritonavir una vez al día) disminuyó el ABC plasmático de amprenavir en un 13% y la $C_{mín}$ en un 36%. Un aumento realizado en la dosis de ritonavir a 300 mg, administrados una vez al día, mantuvo las concentraciones plasmáticas de amprenavir. Al coadministrar efavirenz (600 mg una vez al día) con el régimen de Telzir y ritonavir de dos veces al día (700 mg de Telzir dos veces al día y 100 mg de ritonavir dos veces al día), las concentraciones plasmáticas de amprenavir no mostraron cambios significativos.

Nevirapina: Al administrar concomitantemente Telzir (1400 mg administrados dos veces al día) con nevirapina (200 mg administrados dos veces al día), se produjo una disminución en el ABC, la $C_{máx}$ y la $C_{mín}$ de amprenavir del 33 %, 25 % y 35 %, respectivamente. El ABC, la $C_{máx}$ y la $C_{mín}$ de nevirapina sufrieron un aumento del 29 %, 25 % y 34 %, respectivamente. No es posible hacer recomendaciones de dosificación para la coadministración de Telzir y nevirapina. Se recomienda tener precaución al emplear estos medicamentos de manera concomitante, ya que Telzir podría perder eficacia debido a las concentraciones plasmáticas disminuidas y potencialmente subterapéuticas.

Cuando Telzir se combina con ritonavir, el efecto de la nevirapina se compensa parcialmente por el efecto farmacocinético de refuerzo del ritonavir. El ABC y la

C_{\min} de amprenavir sufrieron un decremento del 11 % y 19 %, respectivamente, mientras que la C_{\max} permaneció inalterada al administrar concomitantemente Telzir (700 mg administrados dos veces al día) más ritonavir (100 mg administrados dos veces al día) con nevirapina (200 mg administrados dos veces al día). El ABC, la C_{\max} y la C_{\min} de nevirapina sufrieron un aumento del 14 %, 13 % y 22 %, respectivamente. Por tanto, si se administra nevirapina en combinación con Telzir (700 mg administrados dos veces al día) más ritonavir (100 mg administrados dos veces al día), no es necesario realizar ajustes en la dosificación. Aún no se estudia el régimen de dosificación de Telzir con ritonavir administrados una vez al día.

Delavirdina: al administrarse concomitantemente con amprenavir, el ABC, la C_{\max} y la C_{\min} de delavirdina sufrieron una disminución del 61%, 47% y 88%, respectivamente. El ABC, la C_{\max} y la C_{\min} de amprenavir sufrieron un aumento del 130%, 40% y 125%, respectivamente. Debido a las considerables reducciones en las concentraciones de delavirdina, no se recomienda la administración concomitante de Telzir y delavirdina

No es posible hacer recomendaciones de dosificación para la coadministración de Telzir y delavirdina. Se recomienda tener cuidado al emplear estos medicamentos en forma concomitantemente, ya que puede presentarse una disminución en la eficacia de la delavirdina, debido a las concentraciones plasmáticas reducidas y potencialmente subterapéuticas.

▪ **Inhibidores nucleosídicos / de nucleótido de la transcriptasa inversa:**

No se considera necesario realizar ajustes en la dosificación cuando se coadministran los siguientes agentes antirretrovirales con Telzir: zidovudina, didanosina, estavudina, lamivudina, abacavir y tenofovir.

▪ **Inhibidores de la Proteasa:**

No es posible hacer recomendaciones de dosificación para el uso de TELZIR en combinación con otros inhibidores de la proteasa, distintos del ritonavir. En las siguientes secciones se presentan los datos disponibles sobre interacciones.

Ritonavir: Se debe reducir la dosis de Telzir cuando se administre en combinación con ritonavir. Además, favor de consultar la información completa sobre prescripción del ritonavir para obtener información adicional sobre interacciones medicamentosas.

Lopinavir/ritonavir: la C_{\max} , el ABC y la C_{\min} de lopinavir no mostraron cambio alguno (en comparación con los valores observados cuando se administraron 400 mg/100 mg de lopinavir/ritonavir, dos veces al día, por dos semanas) cuando

se administró la combinación de lopinavir/ritonavir (533 mg/133 mg administrados dos veces al día por dos semanas) con Telzir (1400 mg administrados dos veces al día por dos semanas). La $C_{máx}$, el ABC y la $C_{mín}$ de amprenavir disminuyeron en un 13%, 26% y 42%, respectivamente, en comparación con los valores obtenidos al administrar una dosis de 700 mg/100 mg de Telzir/ritonavir, dos veces al día, por dos semanas.

Aún no se establecen las dosis adecuadas de la combinación, respecto a la seguridad y eficacia.

Indinavir: se administró amprenavir (750 mg ú 800 mg tres veces al día), durante dos semanas, a pacientes que recibieron indinavir en forma concomitante (800 mg administrados tres veces al día en ayunas). La $C_{máx}$, el ABC y la $C_{mín}$ de amprenavir en estado estacionario sufrieron un aumento de 18%, 33%, y 25%, respectivamente. En comparación con datos históricos, la $C_{máx}$, el ABC y la $C_{mín}$ de indinavir en estado estacionario disminuyeron en un 22%, 38% y 27%, respectivamente.

Saquinavir: se administró amprenavir (750 mg ú 800 mg tres veces al día) durante dos semanas a pacientes que recibieron saquinavir en forma concomitante (800 mg administrados tres veces al día, en estado posprandial). La $C_{máx}$, el ABC y la $C_{mín}$ de amprenavir en estado estacionario disminuyeron en un 37%, 32% y 14%, respectivamente. En comparación con datos históricos, la $C_{máx}$, el ABC y la $C_{mín}$ de saquinavir en estado estacionario aumentó en un 21%, disminuyó en un 19% y disminuyó en un 48%, respectivamente.

Nelfinavir: se administró amprenavir (750 mg ú 800 mg tres veces al día) durante dos semanas a pacientes que recibieron nelfinavir en forma concomitante (750 mg tres veces al día, en estado posprandial). La $C_{máx}$ y la $C_{mín}$ de amprenavir en estado estacionario disminuyó en un 14% y aumentó en un 189%, respectivamente. En comparación con datos históricos, la $C_{máx}$, el ABC y la $C_{mín}$ de nelfinavir en estado estacionario aumentaron en un 12%, 15% y 14%, respectivamente.

Atazanavir: La coadministración de TELZIR (700mg dos veces al día) más ritonavir (100mg dos veces al día) con atazanavir (300mg una vez al día) durante 10 días no produjo efecto alguno en el perfil farmacocinético de las concentraciones plasmáticas de amprenavir en estado estacionario. El $AUC(0-\tau)$ plasmático del atazanavir sufrió un decremento de 22%, la $C_{máx}$ disminuyó 24% y la C_{τ} permaneció inalterada en lo que respecta a los valores obtenidos a partir de la administración de atazanavir (300 mg una vez al día) más ritonavir (100 mg una vez al día).

- **Inhibidores de la Integrasa**

Raltegravir: La co-administración de 1400 mg de Telzir dos veces al día y 400 mg de raltegravir dos veces al día en voluntarios sanos resultó en la disminución de las concentraciones en plasma (valores en ayunas) de amprenavir (C_{min} disminuida al 33%) y raltegravir (C_{min} disminuida al 68%). No es recomendable la co-administración de TELZIR (sin ritonavir) y raltegravir debido a que puede resultar en una potencial concentración sub-terapéutica en plasma de amprenavir.

Se observaron reducciones en amprenavir C_{min} de 19-33% y raltegravir C_{min} de 36-54% seguido de la co-administración de 700 mg /100mg de Telzir/ritonavir dos veces al día y 400 mg de raltegravir dos veces al día. Se observaron reducciones en amprenavir C_{min} de 17-50% y raltegravir C_{min} de 25-41% seguido de la co-administración de 1400 mg /100 mg telzir/ritonavir una vez al día y 400mg de raltegravir dos veces al día. El significado clínico de estas reducciones es desconocido.

Dolutegravir: la farmacocinética del amprenavir se mantuvo sin alteraciones después de la coadministración de telzir /ritonavir de 700/100 mg dos veces al día con dolutegravir de 50 mg una vez al día. El AUC(0-τ), la C_{max} y la C_t del dolutegravir se redujeron en 35%, 24% y 49%, respectivamente, cuando se combinaron con telzir /ritonavir. No se recomiendan ajustes de dosis de telzir o dolutegravir con base en las relaciones de exposición-respuesta observadas en los datos clínicos. Se debe tener precaución y se recomienda el monitoreo clínico cuando estas combinaciones se administren a pacientes resistentes al inhibidor de integrasa.

- **Antagonistas de los receptores CCR5**

Maraviroc: Se observó disminución del 36% de amprenavir C_{12h} cuando se co-administró fosamprenavir 700 mg y ritonavir 100 mg dos veces al día con maraviroc 300 mg dos veces al día, y una disminución de 15% en amprenavir C_{24h} cuando se co-administró fosamprenavir 1400 mg y ritonavir 100 mg una vez al día con maraviroc 300 mg una vez al día. Los estudios clínicos mostraron eficacia comparable entre fosamprenavir/ritonavir mas maraviroc 150 mg dos veces al día, y otros IP combinados con maraviroc 150 mg dos veces al día. Aumenta la exposición aproximadamente al doble de Maraviroc cuando se administra con fosamprenavir/ritonavir. Si se co-administered with maraviroc con fosamprenavir/ritonavir, la dosis recomendada de maraviroc es de 150 mg dos veces al día. No se requiere ajuste de la dosificación para la combinación de fosamprenavir con ritonavir.

Productos medicinales anti-hepatitis C

Telaprevir: la administración concomitante de fosamprenavir con ritonavir y telaprevir resulta en una reducida exposición en estado de equilibrio al amprenavir y telaprevir. Se desconoce el mecanismo de interacción. No se recomienda la administración concomitante de TELZIR con ritonavir y telaprevir.

Antibióticos / Antimicóticos

Claritromicina □ ritonavir aumenta las concentraciones plasmáticas de la claritromicina. Debe considerarse una reducción en la dosificación de claritromicina cuando se co-administre con fosamprenavir y ritonavir en pacientes con insuficiencia renal.

Eritromicina: No se han llevado a cabo estudios farmacocinéticos con telzir en combinación con eritromicina, sin embargo, es posible que aumenten las concentraciones plasmáticas de ambos medicamentos al coadministrarse.

Ketoconazol / Itraconazol: el amprenavir aumenta las concentraciones plasmáticas de ketoconazol, por lo cual sería de esperarse que aumentara las concentraciones de itraconazol. No se recomienda emplear dosis elevadas de ketoconazol e itraconazol (mayores de 200 mg/día), al coadministrarse con Telzir, sin evaluar el riesgo y los beneficios.

Rifampicina: la rifampicina es un potente inductor de la CYP3A4. La administración concomitante con amprenavir produce una reducción de la $C_{mín}$ y el ABC del amprenavir en un 92% y 82%, respectivamente. No se debe emplear rifampicina en forma concomitante con telzir.

Rifabutina: la coadministración de amprenavir con rifabutina produce un aumento del 200% en las concentraciones plasmáticas de rifabutina (ABC), así como un aumento en la incidencia de efectos adversos relacionados con la rifabutina. Se recomienda hacer una reducción en la dosificación de rifabutina de cuando menos el 50% de la dosis recomendada, cuando se administre con telzir. Al coadministrar ritonavir, sería de esperarse que se produjera un mayor aumento en las concentraciones de rifabutina. Al administrar este medicamento junto con telzir y ritonavir, se recomienda hacer una reducción en la dosificación de rifabutina de cuando menos un 75% de la dosis recomendada. Es posible que se requiera realizar una reducción adicional de la dosificación.

Otros medicamentos

Antiácidos: el ABC y la Cmáx de amprenavir disminuyeron en un 18% y 35%, respectivamente, mientras que la Cmín (C12) aumentó en un 14%, cuando se coadministró una dosis única de 1400 mg de telzir con una dosis única de 30 ml de antiácido en suspensión (equivalente a 2.75 gramos de hidróxido de aluminio y 1.8 gramos de hidróxido de magnesio). No se considera necesario realizar ajustes en la dosificación de alguno de los respectivos medicamentos, cuando se administran concomitantemente.

Antagonista del receptor H2 de la histamina: las concentraciones séricas de amprenavir podrían verse reducidas con el uso concomitante de antagonistas del receptor H2 de la histamina (por ejemplo, ranitidina y cimetidina). La administración concomitante de ranitidina (dosis única de 300 mg) con telzir (dosis única de 1400 mg) redujo el ABC plasmático de amprenavir en un 30% y la Cmáx en un 51%, mientras que la Cmín (C12) de amprenavir permaneció inalterada. No se considera necesario realizar ajustes en la dosificación de alguno de los respectivos medicamentos, cuando se administran concomitantemente.

Inhibidores de la bomba de protones: La administración concomitante de esomeprazol (20mg una vez al día) con TELZIR (1400mg dos veces al día) por 14 días no alteró el ABC, la Cmáx o Cmín de amprenavir en plasma; el ABC en plasma de esomeprazol fue incrementada en un 55% y la tmáx fue retrasada por 1 hora; mientras que la Cmáx se mantuvo sin cambio. La coadministración de esomeprazol (20 mg una vez al día) con TELZIR (700 mg dos veces al día) en combinación con ritonavir (100 mg dos veces al día) por 14 días no alteró el ABC, Cmáx o Cmín en plasma de amprenavir y no alteró el ABC o Cmáx en plasma de esomeprazol y el tmáx fue retardado 1 hora. No se considera necesario el ajuste de la dosis de ninguno de los respectivos medicamentos cuando se administren de manera concurrente.

Para algunas sustancias capaces de ocasionar efectos adversos graves o potencialmente mortales, tales como la amiodarona, quinidina, lidocaína (por ruta sistémica), antidepresivos tricíclicos y warfarina (vigilar la RIN), se dispone de una vigilancia de la concentración plasmática. Para estos medicamentos, la vigilancia de la concentración debe ser capaz de reducir el potencial de que se presenten problemas de seguridad resultantes del uso concomitante con telzir.

Fármacos anticonvulsivos: la administración concomitante de agentes anticonvulsivos conocidos como inductores enzimáticos (fenitoína, fenobarbital y carbamazepina) con TELZIR sin una dosis baja de ritonavir es capaz de ocasionar una reducción en las concentraciones plasmáticas de amprenavir.

Fenitoína: Cuando se administró concomitantemente telzir (700 mg dos veces al día) más ritonavir (100 mg dos veces al día) con fenitoína (300 mg una vez al día),

el AUC y la C_{min} de amprenavir experimentaron un aumento de 20 % y 19 %, respectivamente, mientras que la C_{max} permaneció inalterada. El AUC, la C_{max} y la C_{min} de fenitoína disminuyeron 22 %, 20 % y 29 %, respectivamente. Por tanto, si se administra TELZIR más ritonavir en combinación con fenitoína, no será necesario cambiar el régimen posológico de Telzir más ritonavir. Sin embargo, se recomienda vigilar las concentraciones plasmáticas de fenitoína y aumentar la dosis de este fármaco, según sea adecuado. Aún no se estudia el régimen terapéutico de telzir con ritonavir una vez al día.

Benzodiazepinas: existe la posibilidad de que las concentraciones séricas de alprazolam, cloracepató, midazolam diazepam, flurazepam, y triazolam sufran aumentos, hecho que podría aumentar su actividad.

Antagonistas del calcio: existe la posibilidad de que las concentraciones séricas de amlodipina, diltiazem, felodipina, isradipina, nicardipina, nifedipina, nimodipina, nisoldipina y verapamilo sufran aumentos, hecho que podría aumentar su actividad y toxicidad.

Dexametasona: es capaz de inducir a la CYP3A4 y disminuir las concentraciones plasmáticas de amprenavir.

Inhibidores PDE5: con base en los datos obtenidos sobre otros inhibidores de la proteasa, sería de esperarse que hubiera lugar a un aumento sustancial en las concentraciones plasmáticas de inhibidores de PDE5 (p.ej., sildenafil), cuando se coadministre con telzir, lo cual podría producir un aumento en la incidencia de efectos adversos asociados con inhibidores de PDE5. No se recomienda su uso concomitante de inhibidores PDE5 para el tratamiento de la disfunción eréctil o la hipertensión arterial pulmonar. El uso concomitante de telzir está contraindicado en pacientes tratados con sildenafil para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar.

Propionato de fluticasona (interacción con ritonavir): en un estudio clínico en el que se administraron cápsulas de 100 mg de ritonavir, dos veces al día, de manera concurrente con 200 microgramos de propionato de fluticasona intranasal (una vez al día), durante siete días en sujetos sanos, las concentraciones plasmáticas de propionato de fluticasona aumentaron significativamente, mientras que las concentraciones del cortisol intrínseco disminuyeron aproximadamente un 86%. Se esperan mayores riesgos de experimentar efectos sistémicos al administrar propionato de fluticasona por inhalación oral.

Se han comunicado efectos sistémicos por corticoesteroides, incluyendo síndrome de Cushing e insuficiencia suprarrenal, en pacientes que reciben tratamiento con ritonavir y propionato de fluticasona, administrado por inhalación

o vía intranasal; también es de esperarse que se produzca esta interacción con otros corticoesteroides metabolizados a través del mecanismo de la subfamilia 3A del citocromo P450.

Por tanto, se debe evitar el uso concomitante de propionato de fluticasona y ritonavir, a menos que el beneficio potencial para el paciente exceda el riesgo de experimentar efectos corticoesteroides sistémicos colaterales.

Halofantrina: es posible que se produzca un aumento en las concentraciones plasmáticas de halofantrina al coadministrar este fármaco con telzir, lo cual podría ocasionar un aumento en la incidencia de efectos adversos asociados con la halofantrina, como por ejemplo arritmias cardiacas. No se recomienda su uso concomitante

Inhibidores de la HMG-CoA reductasa: Se espera que los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, los cuales dependen ampliamente de la CYP3A4 para su metabolismo, como la lovastatina y la simvastatina, muestren un aumento muy manifiesto en las concentraciones plasmáticas cuando se coadministran con telzir. Como la elevada concentración de inhibidores de la HMG-CoA reductasa puede ocasionar miopatía, incluyendo rabdomiolisis, no se recomienda la combinación de estos medicamentos con telzir. Al administrar concomitantemente atorvastatina (10mg administrados una vez al día durante 4 días) con telzir (1400mg administrados dos veces al día durante dos semanas), la $C_{máx}$ y el ABC de atorvastatina sufrieron un aumento del 304% y 130%, respectivamente, mientras que la $C_{mín}$ experimentó un decremento del 10%. La $C_{máx}$, el ABC y la $C_{mín}$ de amprenavir sufrieron un decremento del 18%, 27% y 12%, respectivamente. Al emplearse concomitantemente con Telzir, se deben administrar dosis de atorvastatina no superiores a 20mg/día, instituyendo una vigilancia cuidadosa en cuanto a indicios de toxicidad ocasionada por atorvastatina. Se hacen las mismas recomendaciones cuando se administra atorvastatina junto con Telzir y ritonavir. El metabolismo de la pravastatina y de la fluvastatina no depende de la CYP3A4, por lo cual no se esperaría que surgieran interacciones con los inhibidores de la proteasa. Si se indica llevar a cabo un tratamiento con algún inhibidor de la HMG-CoA reductasa, se recomienda emplear pravastatina o fluvastatina

Inmunodepresores: existe la posibilidad de que las concentraciones plasmáticas de ciclosporina, rapamicina y tacrólimus sufran un aumento al coadministrarse con TELZIR. Por tanto, se recomienda instituir una vigilancia frecuente de la concentración terapéutica hasta que los niveles se hayan estabilizado.

Metadona: La coadministración de 700 mg de fosamprenavir y 100 mg de ritonavir, dos veces al día, con metadona (≤ 200 mg) una vez al día durante 14 días, disminuyó

el AUC(0- τ) y la Cmax del enantiómero activo de la (R-) metadona en 18 % y 21 %, respectivamente. La fracción libre de R-metadona experimentó un aumento a las 2 horas (12.4 % vs. 8.5 %) y a las 6 horas (11.5 % vs. 9.3 %), pero las concentraciones plasmáticas de R-metadona libre (activa) observadas a las 2 y 6 horas no se vieron alteradas de manera significativa. Con base en la comparación histórica, la metadona no pareció alterar los parámetros farmacocinéticos del amprenavir en el plasma. Cuando se administró concomitantemente amprenavir (sin ritonavir) y metadona, se observaron efectos similares en las concentraciones de metadona. Con base en estos datos, no será necesario ajustar la dosificación cuando se coadministre Telzir con metadona.

Paroxetina: las concentraciones plasmáticas de paroxetina podrían disminuir significativamente al administrar este fármaco de manera concomitante con Telzir y ritonavir. Cualquier ajuste realizado en la dosis de paroxetina deberá basarse en el efecto clínico producido (tolerabilidad y eficacia).

Esteroides: La co-administración de 700 mg de Telzir dos veces al día + 100 mg de ritonavir dos veces al día, de manera concomitante con Brevinor (0.035 mg de etinilestradiol (EE)/ 0.5 mg de noretisterona (NE)) una vez al día, disminuyó el ABC(0- τ) y la C_{máx} en plasma del EE en 37% y 28%, respectivamente, y disminuyó el ABC(0- τ), la C_{máx} y la C _{τ} en plasma de la NE en 34%, 38% y 26%, respectivamente. Los parámetros farmacocinéticos (PK) de las concentraciones plasmáticas de amprenavir en estado estacionario no se vieron afectadas significativamente por la coadministración de Brevinor; sin embargo, el ABC(0- τ) y la C_{máx} del ritonavir fueron 45% y 63% superiores, respectivamente, en comparación con los datos históricos en mujeres que recibieron monoterapia con Telzir / ritonavir. Además de disminuir la exposición a los anticonceptivos hormonales, la coadministración de Telzir con ritonavir y Brevinor produjo aumentos clínicamente significativos en las concentraciones de aminotransferasas hepáticas de algunos sujetos sanos. Por tanto, se recomienda utilizar métodos anticonceptivos no hormonales alternos en mujeres con potencial de procreación.

Hierba de San Juan o hipérico: es posible que haya una reducción en las concentraciones séricas de amprenavir al emplear concomitantemente la preparación herbal de la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*).

Quetiapina: debido a la inhibición de la CYP3A por fosamprenavir, se espera que aumenten las concentraciones de quetiapina. La administración concomitante de fosamprenavir y quetiapina está contraindicada debido a que puede aumentar la toxicidad relacionada con la quetiapina. Las concentraciones aumentadas de quetiapina en plasma pueden llevar a coma

3.4.10. TRAMADOL CLORHIDRATO 100 mg/mL

Expediente : 218257
 Radicado : 2015150739
 Fecha : 12/11/2015
 Interesado : Winthrop Pharmaceuticals de Colombia S.A.

Composición: Cada ml contiene tramadol clorhidrato 100mg

Forma farmacéutica: Solución oral

Indicaciones: Analgésico moderadamente narcótico.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento y a los analgésicos de acción central, embarazo, lactancia pacientes con trastornos renales, hepáticos o shock. Depresión respiratoria, cianosis, asma bronquial.

Evitar ejecutar actividades que requieren ánimo vigilante. No administrar conjuntamente con inhibidores de la MAO.

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

- Modificación de contraindicaciones.
- Inseto Versión 1.0 Fecha de revisión 28-October 2015.
- Información prescriptiva Versión 1.0 Fecha de revisión 28-October 2015.

Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad al medicamento y a los analgésicos moderadamente narcóticos de acción central. Embarazo y lactancia. Pacientes con trastornos renales o hepáticos. Depresión respiratoria, cianosis, asma bronquial. No administrar conjuntamente con inhibidores de la monoamino oxidasa o que los hayan tomado durante los últimos 14 días. En situaciones de Intoxicaciones agudas por alcohol, hipnóticos, analgésicos, opioides u otros psicotrópicos. Para el tratamiento del síndrome de abstinencia a opioides. En pacientes con epilepsia que no esté controlada con tratamiento. Evítase ejecutar actividades que requieren ánimo vigilante.

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

- **Modificación de Contraindicaciones, precauciones y advertencias las cuales en adelante figurarán:**

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al medicamento y a los analgésicos moderadamente narcóticos de acción central, embarazo y lactancia, pacientes con trastornos renales, hepáticos o shock, depresión respiratoria, cianosis, asma bronquial, menores de 18 años. No administrar conjuntamente con inhibidores de la monoamino oxidasa o que los hayan tomado durante los últimos 14 días. En situaciones de Intoxicaciones agudas por alcohol, hipnóticos, analgésicos, opioides u otros psicotrópicos. Para el tratamiento del síndrome de abstinencia a opioides. En pacientes con epilepsia que no esté controlada con tratamiento. Evítese ejecutar actividades que requieren ánimo vigilante.

Advertencias y Precauciones especiales de empleo:

Tramadol solo puede ser administrado con precaución especial en pacientes con dependencia a opioides que presenten traumatismo craneoencefálico, shock, nivel de consciencia disminuido de origen desconocido, trastornos en el centro respiratorio o de la función respiratoria, o con presión intracraneal elevada.

En pacientes especialmente sensibles a opioides, el medicamento sólo debe administrarse con precaución.

Debe administrarse con la mayor precaución en pacientes con depresión respiratoria, o si se está administrando concomitantemente con algún medicamento depresor del SNC, o si se superan de forma significativa las dosis recomendadas ya que no se puede descartar la posibilidad de que ocurra una depresión respiratoria en estas situaciones.

Se han presentado convulsiones en pacientes tratados con tramadol en los niveles de dosis recomendados. Este riesgo puede aumentar si se supera el límite superior de la dosis máxima diaria recomendada de hidrocloreuro de tramadol (400 mg). Adicionalmente, el tramadol puede incrementar el riesgo de que el paciente presente crisis epilépticas si está recibiendo otra medicación que reduzca el umbral convulsivo. Los pacientes epilépticos o susceptibles de presentar crisis epilépticas, sólo deberán ser tratados con tramadol si las circunstancias lo

requieren.

Tramadol tiene un potencial de dependencia bajo. Un tratamiento a largo plazo puede inducir tolerancia así como dependencia psíquica y física. En los pacientes con tendencia al abuso o a la dependencia de medicamentos, tramadol sólo debería ser administrado durante períodos cortos y bajo estricto control médico.

Tramadol no es un sustituto apropiado en los pacientes con dependencia a opioides porque aunque es un agonista opioide, tramadol no suprime los síntomas del síndrome de abstinencia a la morfina.

Cabe mencionar, que para las cápsulas y tabletas que contienen como principio activo Clorhidrato de Tramadol, la seguridad y eficacia no se ha demostrado en pacientes menores de 18 años.

Tramadol debe ser usado con precaución en pacientes con porfiria aguda debido a que en las pruebas *in vitro* ha mostrado un riesgo de acumulación de porfirina hepática, lo que podría desencadenar una crisis porfírica.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

Los analgésicos opioides pueden disminuir la capacidad mental y/o física necesaria para realizar tareas potencialmente peligrosas (p.ej. conducir un coche o utilizar máquinas), especialmente al inicio del tratamiento, tras un aumento de la dosis, tras un cambio de formulación y/o al administrarlo conjuntamente con otros medicamentos. Se debe advertir a los pacientes que no conduzcan ni utilicen máquinas si sienten somnolencia, mareo o alteraciones visuales mientras toman el medicamento, o hasta que se compruebe que la capacidad para realizar estas actividades no queda afectada. Esto es aún más probable con la administración conjunta de alcohol y otros psicótropos.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto y la Información para prescribir a las contraindicaciones, precauciones, advertencias y grupo etario conceptuados.

3.4.11. TRAMADOL GOTAS 100 mg / mL

Expediente : 19924520
 Radicado : 2015150371
 Fecha : 11/11/2015
 Interesado : Genfar S.A.

Composición: Cada ml de solución oral contiene 100mg de Tramadol clorhidrato.

Forma farmacéutica: Solución oral.

Indicaciones: Analgésico moderadamente narcótico.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento y a los analgésicos de acción central. Embarazo y lactancia, pacientes con trastornos renales, hepáticos o shock. Depresión respiratoria, cianosis, asma bronquial. Evitar ejecutar actividades que requieren ánimo vigilante. No administrar concomitantemente con inhibidores de la MAO. Puede causar dependencia en tratamientos prolongados.

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

- Modificación de contraindicaciones.
- Inseto Versión 1.0 Fecha de revisión 28-Octubre 2015.
- Información prescriptiva Versión 1.0 Fecha de la revisión 28 Octubre 2015.

Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad al medicamento y a los analgésicos moderadamente narcóticos de acción central. Embarazo y lactancia. Pacientes con trastornos renales o hepáticos. Depresión respiratoria, cianosis, asma bronquial. No administrar conjuntamente con inhibidores de la monoamino oxidasa o que los hayan tomado durante los últimos 14 días. En situaciones de Intoxicaciones agudas por alcohol, hipnóticos, analgésicos, opioides u otros psicotrópicos. Para el tratamiento del síndrome de abstinencia a opioides. En pacientes con epilepsia que no esté controlada con tratamiento. Evítese ejecutar actividades que requieren ánimo vigilante.

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

- **Modificación de Contraindicaciones, precauciones y advertencias las cuales en adelante figurarán:**

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al medicamento y a los analgésicos moderadamente narcóticos de acción central, embarazo y lactancia, pacientes con trastornos renales,

hepáticos o shock, depresión respiratoria, cianosis, asma bronquial, menores de 18 años. No administrar conjuntamente con inhibidores de la monoamino oxidasa o que los hayan tomado durante los últimos 14 días. En situaciones de Intoxicaciones agudas por alcohol, hipnóticos, analgésicos, opioides u otros psicotrópicos. Para el tratamiento del síndrome de abstinencia a opioides. En pacientes con epilepsia que no esté controlada con tratamiento. Evítese ejecutar actividades que requieren ánimo vigilante.

Advertencias y Precauciones especiales de empleo:

Tramadol solo puede ser administrado con precaución especial en pacientes con dependencia a opioides que presenten traumatismo craneoencefálico, shock, nivel de consciencia disminuido de origen desconocido, trastornos en el centro respiratorio o de la función respiratoria, o con presión intracraneal elevada.

En pacientes especialmente sensibles a opioides, el medicamento sólo debe administrarse con precaución.

Debe administrarse con la mayor precaución en pacientes con depresión respiratoria, o si se está administrando concomitantemente con algún medicamento depresor del SNC, o si se superan de forma significativa las dosis recomendadas ya que no se puede descartar la posibilidad de que ocurra una depresión respiratoria en estas situaciones.

Se han presentado convulsiones en pacientes tratados con tramadol en los niveles de dosis recomendados. Este riesgo puede aumentar si se supera el límite superior de la dosis máxima diaria recomendada de hidroclicloruro de tramadol (400 mg). Adicionalmente, el tramadol puede incrementar el riesgo de que el paciente presente crisis epilépticas si está recibiendo otra medicación que reduzca el umbral convulsivo. Los pacientes epilépticos o susceptibles de presentar crisis epilépticas, sólo deberán ser tratados con tramadol si las circunstancias lo requieren.

Tramadol tiene un potencial de dependencia bajo. Un tratamiento a largo plazo puede inducir tolerancia así como dependencia psíquica y física. En los pacientes con tendencia al abuso o a la dependencia de medicamentos, tramadol sólo debería ser administrado durante períodos cortos y bajo estricto control médico.

Tramadol no es un sustituto apropiado en los pacientes con dependencia a opioides porque aunque es un agonista opioide, tramadol no suprime los síntomas del síndrome de abstinencia a la morfina.

Cabe mencionar, que para las cápsulas y tabletas que contienen como principio

activo Clorhidrato de Tramadol, la seguridad y eficacia no se ha demostrado en pacientes menores de 18 años.

Tramadol debe ser usado con precaución en pacientes con porfiria aguda debido a que en las pruebas *in vitro* ha mostrado un riesgo de acumulación de porfirina hepática, lo que podría desencadenar una crisis porfírica.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

Los analgésicos opioides pueden disminuir la capacidad mental y/o física necesaria para realizar tareas potencialmente peligrosas (p.ej. conducir un coche o utilizar máquinas), especialmente al inicio del tratamiento, tras un aumento de la dosis, tras un cambio de formulación y/o al administrarlo conjuntamente con otros medicamentos. Se debe advertir a los pacientes que no conduzcan ni utilicen máquinas si sienten somnolencia, mareo o alteraciones visuales mientras toman el medicamento, o hasta que se compruebe que la capacidad para realizar estas actividades no queda afectada. Esto es aún más probable con la administración conjunta de alcohol y otros psicótopos.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto y la Información para prescribir a las contraindicaciones, precauciones, advertencias y grupo etario conceptuados.

**3.4.12. TRAMADOL INYECTABLE 50mg/mL
TRAMADOL CLORHIDRATO INYECTABLE 100 mg/2 mL**

Expediente : 53285 - 53286
Radicado : 2015150361 - 2015150363
Fecha : 11/11/2015
Interesado : Genfar S.A.

Composición:

Cada ampolla de 1mL contiene Tramadol clorhidrato 50mg
Cada ampolla de 2mL contiene Tramadol clorhidrato 100mg

Forma farmacéutica: Solución inyectable.

Indicaciones: Analgésico moderadamente narcótico.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento y a los analgésicos de acción central, embarazo lactancia, intoxicación aguda por alcohol, somníferos, analgésicos y sicofarmacos. Contiene alcohol bencílico, por lo que no debe usarse en lactantes y/o niños prematuros.

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 contraindicaciones.
- Inserto Versión 1.0 Fecha de revisión 19-Octubre 2015.
- Información prescriptiva Versión 1.0 Fecha de la revisión 19 Octubre 2015.

Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad al medicamento y a los analgésicos moderadamente narcóticos de acción central. Embarazo y lactancia. Pacientes con trastornos renales, hepáticos. Depresión respiratoria, cianosis, asma bronquial. No administrar conjuntamente con inhibidores de la monoamino oxidasa o que los hayan tomado durante los últimos 14 días. En situaciones de Intoxicaciones agudas por alcohol, hipnóticos, analgésicos, opioides u otros psicotrópicos. En pacientes con epilepsia que no esté controlada con tratamiento. Para el tratamiento del síndrome de abstinencia a opioides. Evítese ejecutar actividades que requieren ánimo vigilante. Contiene alcohol bencílico, por lo que no debe usarse en lactantes y/o niños prematuros.

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

- **Modificación de Contraindicaciones, precauciones y advertencias las cuales en adelante figurarán:**

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al medicamento y a los analgésicos moderadamente narcóticos de acción central, embarazo y lactancia, pacientes con trastornos renales, hepáticos o shock, depresión respiratoria, cianosis, asma bronquial, menores de 18 años. No administrar conjuntamente con inhibidores de la monoamino oxidasa o que los hayan tomado durante los últimos 14 días. En situaciones de Intoxicaciones agudas por alcohol, hipnóticos, analgésicos, opioides u otros psicotrópicos. En pacientes con epilepsia que no esté controlada con tratamiento. Para el tratamiento del síndrome de abstinencia a opioides. Evítese ejecutar actividades que requieren ánimo vigilante. Contiene alcohol bencílico, por lo que no debe usarse en lactantes y/o niños prematuros.

Advertencias y Precauciones especiales de empleo:

Tramadol solo puede ser administrado con precaución especial en pacientes con dependencia a opioides que presenten traumatismo craneoencefálico, shock, nivel de consciencia disminuido de origen desconocido, trastornos en el centro respiratorio o de la función respiratoria, o con presión intracraneal elevada.

En pacientes especialmente sensibles a opioides, el medicamento sólo debe administrarse con precaución.

Debe administrarse con la mayor precaución en pacientes con depresión respiratoria, o si se está administrando concomitantemente con algún medicamento depresor del SNC, o si se superan de forma significativa las dosis recomendadas ya que no se puede descartar la posibilidad de que ocurra una depresión respiratoria en estas situaciones.

Se han presentado convulsiones en pacientes tratados con tramadol en los niveles de dosis recomendados. Este riesgo puede aumentar si se supera el límite superior de la dosis máxima diaria recomendada de hidrocloreuro de tramadol (400 mg). Adicionalmente, el tramadol puede incrementar el riesgo de que el paciente presente crisis epilépticas si está recibiendo otra medicación que reduzca el umbral convulsivo.

Los pacientes epilépticos o susceptibles de presentar crisis epilépticas, sólo deberán ser tratados con tramadol si las circunstancias lo requieren.

Tramadol tiene un potencial de dependencia bajo. Un tratamiento a largo plazo puede inducir tolerancia así como dependencia psíquica y física. En los pacientes con tendencia al abuso o a la dependencia de medicamentos, tramadol sólo debería ser administrado durante períodos cortos y bajo estricto control médico.

Tramadol no es un sustituto apropiado en los pacientes con dependencia a opioides porque aunque es un agonista opioide, tramadol no suprime los síntomas del síndrome de abstinencia a la morfina.

Cabe mencionar, que para las cápsulas y tabletas que contienen como principio activo Clorhidrato de Tramadol, la seguridad y eficacia no se ha demostrado en pacientes menores de 18 años.

Tramadol debe ser usado con precaución en pacientes con porfiria aguda debido a que en las pruebas *in vitro* ha mostrado un riesgo de acumulación de porfirina hepática, lo que podría desencadenar una crisis porfírica.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

Los analgésicos opioides pueden disminuir la capacidad mental y/o física necesaria para realizar tareas potencialmente peligrosas (p.ej. conducir un coche o utilizar máquinas), especialmente al inicio del tratamiento, tras un aumento de la dosis, tras un cambio de formulación y/o al administrarlo conjuntamente con otros medicamentos. Se debe advertir a los pacientes que no conduzcan ni utilicen máquinas si sienten somnolencia, mareo o alteraciones visuales mientras toman el medicamento, o hasta que se compruebe que la capacidad para realizar estas actividades no queda afectada. Esto es aún más probable con la administración conjunta de alcohol y otros psicótropos.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto y la Información para prescribir a las contraindicaciones, precauciones, advertencias y grupo etario conceptuados.

**3.4.13. SERETIDE DISKUS 50/100mcg
SERETIDE DISKUS 50/250mcg
SERETIDE DISKUS 50/500mcg**

Expediente : 19902534 / 20013309 / 19902533
Radicado : 2015150056 / 2015150058 / 2015150059
Fecha : 11/11/2015
Interesado : Glaxosmithkline Colombia S.A.

Composición:

Cada dosis contiene Salmeterol Xinafoato equivalente a Salmeterol 50mcg y furoato de fluticasona 100mcg

Cada dosis contiene Salmeterol Xinafoato equivalente a Salmeterol 50mcg y furoato de fluticasona 250mcg

Cada dosis contiene Salmeterol Xinafoato equivalente a Salmeterol 50mcg y furoato de fluticasona 500mcg

Forma farmacéutica: Polvo para inhalación

Indicaciones: Asma (enfermedad obstructiva reversible de las vías aéreas)

Seretide® está indicado en el tratamiento regular del asma (enfermedad obstructiva reversible de las vías aéreas).

Esto podría incluir:

Pacientes que reciban un tratamiento eficaz de mantenimiento con dosis de agonistas beta de acción prolongada y corticoesteroides inhalados.

Pacientes sintomáticos que se encuentren actualmente bajo tratamiento con algún corticoesteroide inhalado.

Pacientes bajo tratamiento periódico con algún broncodilatador que requieran corticoesteroides inhalados.

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

Seretide® está indicado para el tratamiento regular de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), tal como bronquitis crónica y enfisema.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al medicamento o a cualquiera de sus componentes, enfermedades micóticas, bacterianas y virales del tracto respiratorio.

seretide se contraindica en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a cualquiera de los ingredientes.

Precauciones y advertencias:

La formulación seretide accuhaler/diskus no debe utilizarse para mitigar síntomas agudos, para los cuales se requiere un agente broncodilatador de rápida acción y corta duración (p.ej., salbutamol). Se debe aconsejar a los pacientes que tengan disponible su medicamento de rescate en todo momento.

El uso más frecuente de agentes broncodilatadores de acción corta, para aliviar los síntomas, indica un deterioro en el control de la enfermedad. Por tanto, los pacientes deberán ser evaluados por un médico.

El deterioro súbito y progresivo en el control del asma es potencialmente mortal, por lo cual los pacientes deberán ser evaluados por un médico. Se deberá contemplar un aumento en la dosificación de la terapia corticoesteroide.

Además, cuando el régimen posológico actual de seretide® haya sido incapaz de proporcionar un control adecuado del asma, el paciente deberá ser evaluado por un médico.

Debido al riesgo de exacerbaciones, el tratamiento con seretide® no deberá suspenderse de manera abrupta en pacientes asmáticos; el régimen posológico deberá reducirse gradualmente bajo la supervisión de un médico. En pacientes que padezcan EPOC, la suspensión de la terapia podría asociarse con una descompensación sintomática, por lo cual deberá ser supervisada por un médico.

En los estudios realizados en pacientes con EPOC que recibieron tratamiento con seretide®, se produjo un aumento en la tasa de notificaciones de neumonía. Los médicos

deberán instituir una vigilancia continua para evitar el posible desarrollo de neumonía en pacientes que padezcan EPOC, ya que las características clínicas de la neumonía suelen coincidir con la exacerbación de la enfermedad.

Al igual que con todos los medicamentos inhalados que contienen corticoesteroides, seretide® debe administrarse con precaución a pacientes que padezcan tuberculosis pulmonar activa o latente.

Seretide® debe administrarse con precaución a pacientes con tirotoxicosis.

En algunas ocasiones se pueden observar efectos cardiovasculares, como aumentos en la tensión arterial sistólica y frecuencia cardíaca, con todos los fármacos simpaticomiméticos, especialmente cuando se administran a dosis superiores a las terapéuticas. Por esta razón, seretide® debe administrarse con precaución a los pacientes que padezcan enfermedades cardiovasculares preexistentes.

Con todos los fármacos simpaticomiméticos que se administran a dosis terapéuticas más altas, existe la posibilidad de que se produzca un decremento transitorio en las concentraciones séricas de potasio. Por tanto, seretide® debe administrarse con precaución a pacientes que sean propensos a desarrollar bajas concentraciones séricas de potasio.

Es posible que se produzcan efectos sistémicos con cualquier corticoesteroide inhalado, especialmente a dosis altas prescritas durante periodos prolongados; hay una probabilidad mucho mayor de que estos efectos se produzcan al administrar corticoesteroides orales. Entre los posibles efectos sistémicos se incluyen síndrome de cushing, características cushingoides, deterioro suprarrenal, crecimiento retardado en niños y adolescentes, disminución en la densidad mineral ósea, cataratas y glaucoma. Por tanto, en pacientes que padezcan asma, es importante que se ajuste la dosificación de corticoesteroides inhalados a la dosis más baja con la cual se mantenga un control eficaz.

En situaciones optativas y de urgencia que puedan producir estrés, siempre debe tenerse presente la posibilidad de que se produzca un deterioro en la respuesta suprarrenal y contemplarse un tratamiento adecuado con corticoesteroides.

Se recomienda vigilar periódicamente la estatura de los niños que se encuentren bajo tratamiento prolongado con corticoesteroides inhalados.

Debido a un posible deterioro en la respuesta suprarrenal, los pacientes transferidos de una terapia con esteroides orales, a un tratamiento con propionato de fluticasona inhalado, deben recibir un cuidado especial. Además, se debe vigilar periódicamente su función corticosuprarrenal.

Después de introducir la terapia con propionato de fluticasona inhalado, se deberá suspender la terapia sistémica en forma gradual y exhortar a los pacientes a que porten una tarjeta de alerta que indique la posible necesidad de terapia adicional con esteroides en situaciones de estrés.

En muy raras ocasiones, se han producido notificaciones de aumentos en las concentraciones de glucemia. Esto deberá tomarse en cuenta cuando el medicamento se prescriba a pacientes con antecedentes de diabetes mellitus.

Durante su uso posterior a la comercialización, se han producido notificaciones de interacciones medicamentosas clínicamente significativas en pacientes que reciben tratamiento concomitante con propionato de fluticasona y ritonavir, dando como resultado efectos relacionados con la administración de corticoesteroides sistémicos, incluyendo síndrome de cushing y deterioro suprarrenal. Por tanto, se debe evitar el uso concomitante de propionato de fluticasona y ritonavir, a menos que el beneficio potencial para el paciente exceda el riesgo de experimentar efectos secundarios relacionados con la administración de corticoesteroides sistémicos.

La información proveniente de un estudio a gran escala realizado en estados unidos (smart), el cual comparó la seguridad de serevent[®] (un componente de seretide[®]) o de placebo, cuando fueron administrados en forma adicional a la terapia regular del paciente, mostró un incremento significativo en el número de muertes relacionadas con el asma en el grupo de pacientes que se encontraban recibiendo terapia con serevent[®]. La información de este estudio, sugiere que los pacientes afro-americanos bajo terapia con serevent[®] podrían encontrarse bajo un riesgo mayor de desarrollar eventos respiratorios graves relacionados con el medicamento en comparación con los pacientes a los que se administró placebo. Se desconoce si este incremento se debió a factores farmacogenéticos o a otros factores. El estudio smart no fue diseñado para determinar si el uso concurrente de corticoesteroides inhalados modifica el riesgo de experimentar muerte relacionada con el asma.

En un estudio sobre interacciones medicamentosas, se observó que el uso concomitante de ketoconazol sistémico incrementa el grado de exposición a serevent[®]. Esto podría ocasionar una prolongación en el intervalo QTC. Se debe tener cuidado al coadministrar potentes inhibidores de la isoenzima cyp3a4 (p.ej., ketoconazol) con serevent[®].

Como ocurre con otras terapias inhaladas, puede ocurrir broncoespasmo paradójico con un aumento inmediato de las sibilancias después de la dosificación. Esto debe tratarse inmediatamente con la administración de un broncodilatador inhalado de efecto rápido y corto. Sa Imeterol-fp accuhaler/diskus o evohaler debe discontinuarse inmediatamente, se debe evaluar al paciente e instituir una terapia alternativa si fuera necesario.

Se han reportado reacciones adversas del tratamiento farmacológico con agonistas beta-2, tales como temblor, palpaciones subjetivas y cefalea, pero tienden a ser transitorias y a disminuir con la regularización de la terapia.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora

- Modificación de embarazo y lactancia, estudios clínicos en el embarazo, datos preclínicos de seguridad.
- Inserto versión GDS33/IPI18 del 30 de marzo de 2015.
- Información para Prescribir versión GDS33/IPI18 del 30 de Marzo de 2015.

Nuevos estudios clínicos en el embarazo, datos preclínicos de seguridad:

Embarazo y Lactancia

No hay datos en acerca del efecto en la fertilidad humana. Estudios con animales indican que no hay efectos de propionato de fluticasona o xinafoato de salmeterol en la fertilidad de machos o hembras.

Hay datos limitados en mujeres embarazadas.

La administración de fármacos durante el embarazo sólo debe contemplarse si el beneficio esperado para la madre excede cualquier posible riesgo para el feto o niño.

En los resultados de un estudio epidemiológico retrospectivo no se encontró un aumento en el riesgo de malformaciones congénitas mayores (MCMs) después de la exposición a propionato de fluticasona en comparación con otros cortico-esteroides inhalados, durante el primer trimestre del embarazo (véase Farmacodinámica).

Los estudios realizados en animales para evaluar la toxicidad en la reproducción, ya sea con el fármaco administrado como monoterapia o en combinación, revelaron los efectos fetales esperados a niveles excesivos de exposición sistémica a un glucocorticoesteroide y a un potente agonista de los receptores beta₂ adrenérgicos.

La vasta experiencia clínica que se tiene con estas clases de fármacos no ha revelado indicios de que los efectos estén relacionados con la administración de dosis terapéuticas.

Después de administrar dosis terapéuticas inhaladas, las concentraciones plasmáticas de salmeterol y propionato de fluticasona son muy bajas, por lo cual es probable que sean correspondientemente bajas en la leche materna humana. Esta teoría se encuentra sustentada por estudios realizados en animales lactantes, en los cuales se detectaron bajas concentraciones medicamentosas en la leche. No se dispone de información relacionada con la leche materna humana.

La administración durante la lactancia sólo debe considerarse si el beneficio esperado para la madre es mayor que cualquier posible riesgo para el recién nacido

Estudios clínicos realizados con SERETIDE

Asma

En un estudio a gran escala de doce meses de duración (Logrando un Control Óptimo del Asma [Gaining Optimal Asthma Control], GOAL), realizado en 3416 pacientes asmáticos, se compararon los perfiles de eficacia y seguridad de SERETIDE frente a una monoterapia con un corticoesteroide inhalado, en lo concerniente al logro de niveles predefinidos de control del asma. El régimen de tratamiento se aumentó progresivamente cada 12 semanas, hasta que se logró un ^{##}‘Control total’ o se alcanzó la dosis más alta del fármaco del estudio. Uno de los requisitos era que el control se mantuviera durante cuando menos 7 de las últimas 8 semanas de tratamiento. En el estudio se demostró que:

- 71% de los pacientes tratados con SERETIDE logró un asma [#]‘Bien controlada’, en comparación con 59% de los pacientes tratados con la monoterapia con corticoesteroides inhalados.
- 41% de los pacientes tratados con SERETIDE logró un ^{##}‘Control total’ del asma, en comparación con 28% de los pacientes tratados con la monoterapia con corticoesteroides inhalados.

Estos efectos se observaron en una etapa más temprana del tratamiento con SERETIDE, en comparación con la monoterapia con corticoesteroides inhalados, y a una dosificación más baja del corticoesteroide inhalado.

En el estudio GOAL también se demostró que:

- La tasa de exacerbaciones fue 29% más baja con el tratamiento con SERETIDE que con la monoterapia con corticoesteroides inhalados.
- El logro de un asma ‘Bien controlada’ y ‘Totalmente controlada’ mejoró la Calidad de Vida (CdV). El 61% de los pacientes notificó un deterioro mínimo o nulo en la CdV, cuantificado mediante un cuestionario específico para evaluar la calidad de vida de los pacientes asmáticos, después de administrar el tratamiento con SERETIDE, en comparación con un 8% en la línea basal.

[#]Asma bien controlada; 2 días o menos con síntomas de valor mayor a 1 (definiendo síntomas con valor de 1 como ‘síntomas durante un corto periodo durante el día’), uso de agonistas beta₂ de corta acción (ABCD) durante menos de o hasta 2 días, y menos de o hasta en 4 ocasiones/semana, 80% o más del valor predicho del volumen espiratorio máximo matutino, sin despertares nocturnos, sin exacerbaciones y sin efectos secundarios que obliguen a cambiar el tratamiento.

^{##}Control total del asma; sin síntomas, sin uso de agonistas beta de acción corta, o igual o más del 80% del valor predicho del volumen espiratorio máximo matutino, sin despertares nocturnos, ni exacerbaciones, ni efectos secundarios que condujeran a un cambio en el tratamiento.

En dos estudios ulteriores, se han demostrado mejoras en la función pulmonar y en el porcentaje de días libres de síntomas, así como una reducción en el uso de medicamentos de rescate, a una dosis de corticoesteroides inhalados 60% menor con SERETIDE, en comparación con la monoterapia con corticoesteroides inhalados,

manteniendo al mismo tiempo el control de la inflamación subyacente de las vías respiratorias, cuantificada mediante una biopsia bronquial y un lavado broncoalveolar. Estudios adicionales han demostrado que el tratamiento con SERETIDE mejora significativamente los síntomas asmáticos y la función pulmonar, y reduce el uso de medicamentos de rescate, en comparación con las monoterapias con los componentes individuales y el placebo. Los resultados obtenidos del estudio GOAL demuestran que las mejoras observadas con la administración de SERETIDE, en estos criterios de valoración, se mantienen durante un periodo de cuando menos 12 meses.

EPOC

Pacientes sintomáticos con EPOC sin restricción a una reversibilidad de 10% a un agonista beta₂ de acción corta:-

En estudios clínicos controlados con placebo, realizados durante 6 meses, se ha demostrado que el uso periódico de Seretide, tanto de 50/250 microgramos como de 50/500 microgramos, mejora rápida y significativamente la función pulmonar, y reduce significativamente la tasa de incidencia de disnea y el uso de medicamentos de rescate. También se observaron mejoras significativas en el estado de salud.

Pacientes sintomáticos con EPOC que demostraron una reversibilidad menor de 10% a un agonista beta₂ de acción corta:-

En estudios clínicos controlados con placebo, realizados durante 6 y 12 meses, se ha demostrado que el uso periódico de Seretide 50/500 microgramos mejora rápida y significativamente la función pulmonar, y reduce significativamente la tasa de incidencia de disnea y el uso de medicamentos de rescate. A lo largo de un periodo de 12 meses, se redujo significativamente el riesgo de experimentar exacerbaciones de la EPOC, así como la necesidad de instituir ciclos adicionales de tratamiento con corticoesteroides orales. También se observaron mejoras significativas en el estado de salud.

La formulación Seretide 50/500 microgramos fue eficaz para mejorar la función pulmonar y el estado de salud, y para reducir el riesgo de experimentar exacerbaciones de la EPOC, tanto en fumadores actuales como en exfumadores.

Estudio TORCH (TOWARDS a Revolution in COPD Health [Hacia una Revolución en la Salud de los Pacientes con EPOC]):

El estudio TORCH fue un estudio de 3 años de duración que se realizó para evaluar el efecto que ejerce el tratamiento con 50/500 microgramos de SERETIDE Accuhaler/Diskus dos veces al día, 50 microgramos de salmeterol en Accuhaler/Diskus dos veces al día, 500 microgramos de PF en Accuhaler/Diskus dos veces al día, o placebo, en la tasa de mortalidad por todas las causas, en pacientes que padecen EPOC. Aquellos pacientes que exhibieron una EPOC de grado moderado a severo, con un VEF₁ en la línea basal (antes de utilizar algún broncodilatador) <60% del valor normal predicho, fueron distribuidos aleatoriamente para recibir un tratamiento con medicamento

doblemente ciego. Durante el estudio, se permitió que los pacientes recibieran un tratamiento ordinario de la EPOC, a excepción de otros corticoesteroides inhalados, broncodilatadores de acción prolongada y corticoesteroides sistémicos a largo plazo. En todos los pacientes se determinó el estado de supervivencia a los 3 años, independientemente del retiro de la medicación del estudio. El criterio principal de valoración fue la reducción en la tasa de mortalidad por todas las causas, a los 3 años de tratamiento con SERETIDE frente a placebo.

	Placebo N = 1524	Salmeterol 50 N = 1521	PF 500 N = 1534	SERETIDE 50/500 N = 1533
Mortalidad por todas las causas a los 3 años de tratamiento				
Número de muertes (%)	231 (15.2%)	205 (13.5%)	246 (16.0%)	193 (12.6%)
Índice de Riesgo vs Placebo (ICs) valor p	N/A	0.879 (0.73, 1.06) 0.180	1.060 (0.89, 1.27) 0.525	0.825 (0.68, 1.00) 0.052 ¹
Índice de Riesgo de SERETIDE 50/500 vs componentes (ICs) valor p	N/A	0.932 (0.77, 1.13) 0.481	0.774 (0.64, 0.93) 0.007	N/A

1. Valor p ajustado en 2 análisis provisionales sobre la comparación principal de eficacia a partir de un análisis logarítmico-ordinal estratificado por estado de tabaquismo

Durante los 3 años de tratamiento, SERETIDE redujo el riesgo de muerte en cualquier momento en 17.5%, en comparación con el placebo (Índice de Riesgo de 0.825 (IC del 95%: 0.68, 1.00, p=0.052; todos ajustados en análisis provisionales). En el grupo tratado con salmeterol, hubo una reducción de 12% en el riesgo de muerte en cualquier momento, y por cualquier causa, durante los 3 años de tratamiento, en comparación con el grupo que recibió tratamiento con placebo (p=0.180), así como un aumento de 6% en el grupo tratado con PF en comparación con el placebo (p=0.525).

Un análisis complementario que hizo uso del modelo de Riesgos Proporcionales de Cox arrojó un índice de riesgo de 0.811 (IC del 95%: 0.670, 0.982, $p=0.031$) en la comparación de SERETIDE frente al placebo, lo cual representa una reducción de 19% en el riesgo de muerte en cualquier momento durante los 3 años de tratamiento. El modelo se ajustó a factores importantes (estado de tabaquismo, edad, género, región, VEF₁ basal e Índice de Masa Corporal). No hubo indicios de variaciones, ocasionadas por estos factores, en los efectos del tratamiento.

El porcentaje de pacientes que murieron durante los 3 años de tratamiento, debido a causas relacionadas con la EPOC, fue de 6.0% en el grupo tratado con placebo, 6.1% en el grupo tratado con salmeterol, 6.9% en el grupo tratado con PF y 4.7% en el grupo tratado con SERETIDE.

SERETIDE redujo la tasa de exacerbaciones de grado moderado a severo en 25% (IC del 95%: 19% a 31%; $p<0.001$), en comparación con el placebo. SERETIDE redujo la tasa de exacerbaciones en 12%, en comparación con el salmeterol (IC del 95%: 5% a 19%, $p=0.002$), y 9% en comparación con el PF (IC del 95%: 1% a 16%, $p=0.024$). El salmeterol y el PF redujeron significativamente las tasas de exacerbaciones en comparación con el placebo; es decir, en un 15% (IC del 95%: 7% a 22%; $p<0.001$) y 18% (IC del 95%: 11% a 24%; $p<0.001$), respectivamente.

La Calidad de Vida Relacionada con la Salud, cuantificada a través del Cuestionario Respiratorio de St George (SGRQ, por sus siglas en inglés), experimentó una mejoría con todos los tratamientos activos, en comparación con el placebo. El promedio de la mejoría observada durante los tres años de tratamiento con SERETIDE, fue de -3.1 unidades en comparación con el placebo, (IC del 95%: -4.1 a -2.1; $p<0.001$), de -2.2 unidades ($p<0.001$) en comparación con el salmeterol y de -1.2 unidades ($p=0.017$) en comparación con el PF.

Durante el periodo de tratamiento de 3 años de duración, los valores de VEF₁ fueron superiores en los sujetos tratados con SERETIDE que en los que recibieron placebo (diferencia promedio durante los 3 años de tratamiento de 92mL, IC del 95%: 75 a 108 mL; $p<0.001$). Además, SERETIDE fue más eficaz que el salmeterol o el PF en mejorar los valores de VEF₁ (diferencia promedio de 50 mL, $p<0.001$ en el grupo tratado con salmeterol y 44mL, $p<0.001$ en el grupo tratado con PF).

La probabilidad estimada durante los 3 años de padecer neumonía notificada como un efecto adverso fue de 12.3% en el grupo tratado con placebo, 13.3% en el grupo tratado con salmeterol, 18.3% en el grupo tratado con PF y 19.6% en el grupo tratado con SERETIDE (Índice de riesgo en la comparación SERETIDE frente a placebo: 1.64, IC del 95%: 1.33 a 2.01, $p<0.001$). No hubo aumento alguno en la tasa de muerte relacionada con neumonía; las muertes ocurridas durante el tratamiento que se adjudicaron como relacionadas principalmente con la neumonía fueron 7 en el grupo

tratado con placebo, 9 en el grupo tratado con salmeterol, 13 en el grupo tratado con PF y 8 en el grupo tratado con SERETIDE. No hubo diferencias significativas en la probabilidad de ocurrencia de fracturas óseas (5.1% en el grupo que recibió placebo, 5.1% en el grupo que recibió salmeterol, 5.4% en el grupo que recibió PF y 6.3% en el grupo que recibió SERETIDE; Índice de riesgo en la comparación SERETIDE frente a placebo: 1.22, IC del 95%: 0.87 a 1.72, $p=0.248$). La tasa de incidencia de efectos adversos de trastornos oculares, trastornos óseos y trastornos en el eje HHS fue baja y, además, no se observó diferencia alguna entre los tratamientos. En los grupos de tratamiento que recibieron salmeterol, no hubo indicios de aumentos en la tasa de incidencia de efectos adversos cardiacos.

Medicación conteniendo propionato de fluticasona en asma durante el embarazo

Se llevó a cabo un estudio epidemiológico observacional retrospectivo con cohortes utilizando registros electrónicos de salud en el Reino Unido para evaluar el riesgo de MCMs después de la exposición durante el primer trimestre por FP inhalados solos y SERETIDE relacionado con CSI no conteniendo PF. En este estudio no se incluyó placebo como comparador.

Dentro del cohorte de asma de 5362 embarazos con exposición a CSI durante el primer trimestre, se identificaron 131 diagnosticados como MCMs; 1612 (30%) fueron expuestos a FP o SERETIDE de los cuales se identificaron 42 diagnosticados como MCMs. La proporción de probabilidad ajustada para diagnóstico de MCMs durante 1 año en mujeres con asma moderada fue 1.1 (95%IC: 0.5 – 2.3) para expuestos a PF vs no expuestos a CSI sin PF y 1.2 (95%IC: 0.7 – 2.0) para mujeres con asma de considerable a grave. No se identificó diferencia en el riesgo de MCMs después de exposición, durante el primer trimestre, a PF sola versus SERETIDE. El riesgo absoluto de MCM a través de los estratos de gravedad del asma varió de 2.0 a 2.9 por 100 embarazos expuestos a PF lo cual es comparable a los resultados de un estudio de 15,840 embarazos no expuestos a tratamiento de asma en la Base de Datos de Investigación en la Práctica General (2.8 eventos de MCM por 100 embarazos).

Datos Preclínicos de Seguridad

En análisis de toxicidad realizados en animales, se han efectuado extensas evaluaciones del xinafoato de salmeterol y propionato de fluticasona. Se observaron toxicidades significativas sólo a dosis superiores a las recomendadas para uso en seres humanos, las cuales fueron las esperadas para un glucocorticoesteroide y un potente agonista de receptores beta₂ adrenérgicos.

Ni el xinafoato de salmeterol o el propionato de fluticasona han mostrado toxicidad genética potencial.

En estudios realizados a largo plazo, el xinafoato de salmeterol indujo la aparición de tumores benignos del músculo liso en el mesovario de ratas y útero de ratonas.

Los roedores son sensibles a la formación de estos tumores inducidos farmacológicamente. No se considera que el salmeterol represente algún riesgo oncogénico significativo para el hombre.

La coadministración de salmeterol y propionato de fluticasona ocasionó algunas interacciones cardiovasculares a dosis altas. En ratas, la arteritis coronaria focal y miocarditis auricular de grado leve fueron efectos transitorios que se resolvieron al administrar un régimen posológico periódico. En perros, los aumentos en la frecuencia cardíaca fueron mayores después de la coadministración, en comparación con la monoterapia con salmeterol. En estudios realizados en seres humanos, no se han observado efectos adversos graves, de tipo cardíaco, clínicamente significativos.

En animales, la coadministración no modificó otras toxicidades relacionadas con la clase.

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

- **Inserto versión GDS33/IP18 del 30 de marzo de 2015.**
- **Información para Prescribir versión GDS33/IP18 del 30 de Marzo de 2015.**
- **Modificación de información farmacológica relacionada con embarazo y lactancia, estudios clínicos en el embarazo, datos preclínicos de seguridad; los cuales figurarán en adelante:**

Embarazo y Lactancia:

No hay datos en acerca del efecto en la fertilidad humana. Estudios con animales indican que no hay efectos de propionato de fluticasona o xinafoato de salmeterol en la fertilidad de machos o hembras.

Hay datos limitados en mujeres embarazadas. La administración de fármacos durante el embarazo sólo debe contemplarse si el beneficio esperado para la madre excede cualquier posible riesgo para el feto o niño.

En los resultados de un estudio epidemiológico retrospectivo no se encontró un aumento en el riesgo de malformaciones congénitas mayores (MCMs) después de la exposición a propionato de fluticasona en comparación con otros corticoesteroides inhalados, durante el primer trimestre del embarazo (véase Farmacodinámica).

Los estudios realizados en animales para evaluar la toxicidad en la reproducción, ya sea con el fármaco administrado como monoterapia o en combinación, revelaron los efectos fetales esperados a niveles excesivos de exposición sistémica a un glucocorticoesteroide y a un potente agonista de los receptores beta₂ adrenérgicos.

La vasta experiencia clínica que se tiene con estas clases de fármacos no ha revelado indicios de que los efectos estén relacionados con la administración de dosis terapéuticas.

Después de administrar dosis terapéuticas inhaladas, las concentraciones plasmáticas de salmeterol y propionato de fluticasona son muy bajas, por lo cual es probable que sean correspondientemente bajas en la leche materna humana. Esta teoría se encuentra sustentada por estudios realizados en animales lactantes, en los cuales se detectaron bajas concentraciones medicamentosas en la leche. No se dispone de información relacionada con la leche materna humana.

La administración durante la lactancia sólo debe considerarse si el beneficio esperado para la madre es mayor que cualquier posible riesgo para el recién nacido.

Estudios clínicos realizados con SERETIDE:

Asma

En un estudio a gran escala de doce meses de duración (Logrando un Control Óptimo del Asma [Gaining Optimal Asthma Control], GOAL), realizado en 3416 pacientes asmáticos, se compararon los perfiles de eficacia y seguridad de SERETIDE frente a una monoterapia con un corticoesteroide inhalado, en lo concerniente al logro de niveles predefinidos de control del asma. El régimen de tratamiento se aumentó progresivamente cada 12 semanas, hasta que se logró un ###'Control total' o se alcanzó la dosis más alta del fármaco del estudio. Uno de los requisitos era que el control se mantuviera durante cuando menos 7 de las últimas 8 semanas de tratamiento. En el estudio se demostró que:

- 71% de los pacientes tratados con SERETIDE logró un asma #'Bien controlada', en comparación con 59% de los pacientes tratados con la monoterapia con corticoesteroides inhalados.
- 41% de los pacientes tratados con SERETIDE logró un ###'Control total' del asma, en comparación con 28% de los pacientes tratados con la monoterapia con corticoesteroides inhalados.

Estos efectos se observaron en una etapa más temprana del tratamiento con SERETIDE, en comparación con la monoterapia con corticoesteroides inhalados, y a una dosificación más baja del corticoesteroide inhalado.

En el estudio GOAL también se demostró que:

- La tasa de exacerbaciones fue 29% más baja con el tratamiento con SERETIDE que con la monoterapia con corticoesteroides inhalados.
- El logro de un asma 'Bien controlada' y 'Totalmente controlada' mejoró la Calidad de Vida (CdV). El 61% de los pacientes notificó un deterioro mínimo o nulo en la CdV, cuantificado mediante un cuestionario específico para evaluar la calidad de vida de los pacientes asmáticos, después de administrar el tratamiento con SERETIDE, en comparación con un 8% en la línea basal.

#Asma bien controlada; 2 días o menos con síntomas de valor mayor a 1 (definiendo síntomas con valor de 1 como 'síntomas durante un corto periodo durante el día'), uso de agonistas beta₂ de corta acción (ABCDa) durante menos de o hasta 2 días, y menos de o hasta en 4 ocasiones/semana, 80% o mas del valor predicho del volumen espiratorio máximo matutino, sin despertares nocturnos, sin exacerbaciones y sin efectos secundarios que obliguen a cambiar el tratamiento.

##Control total del asma; sin síntomas, sin uso de agonistas beta de acción corta, o igual o más del 80% del valor predicho del volumen espiratorio máximo matutino, sin despertares nocturnos, ni exacerbaciones, ni efectos secundarios que condujeran a un cambio en el tratamiento.

En dos estudios ulteriores, se han demostrado mejoras en la función pulmonar y en el porcentaje de días libres de síntomas, así como una reducción en el uso de medicamentos de rescate, a una dosis de corticoesteroides inhalados 60% menor con SERETIDE, en comparación con la monoterapia con corticoesteroides inhalados, manteniendo al mismo tiempo el control de la inflamación subyacente de las vías respiratorias, cuantificada mediante una biopsia bronquial y un lavado broncoalveolar.

Estudios adicionales han demostrado que el tratamiento con SERETIDE mejora significativamente los síntomas asmáticos y la función pulmonar, y reduce el uso de medicamentos de rescate, en comparación con las monoterapias con los componentes individuales y el placebo. Los resultados obtenidos del estudio GOAL demuestran que las mejoras observadas con la administración de SERETIDE, en estos criterios de valoración, se mantienen durante un periodo de cuando menos 12 meses.

EPOC:

Pacientes sintomáticos con EPOC sin restricción a una reversibilidad de 10% a un agonista beta₂ de acción corta:-

En estudios clínicos controlados con placebo, realizados durante 6 meses, se ha demostrado que el uso periódico de Seretide, tanto de 50/250 microgramos como de 50/500 microgramos, mejora rápida y significativamente la función pulmonar, y reduce significativamente la tasa de incidencia de disnea y el uso de medicamentos de rescate. También se observaron mejoras significativas en el estado de salud.

Pacientes sintomáticos con EPOC que demostraron una reversibilidad menor de 10% a un agonista beta₂ de acción corta:-

En estudios clínicos controlados con placebo, realizados durante 6 y 12 meses, se ha demostrado que el uso periódico de Seretide 50/500 microgramos mejora rápida y significativamente la función pulmonar, y reduce significativamente la tasa de incidencia de disnea y el uso de medicamentos de rescate. A lo largo de un periodo de 12 meses, se redujo significativamente el riesgo de experimentar exacerbaciones de la EPOC, así como la necesidad de instituir ciclos adicionales de tratamiento con corticoesteroides orales. También se observaron mejoras significativas en el estado de salud.

La formulación Seretide 50/500 microgramos fue eficaz para mejorar la función pulmonar y el estado de salud, y para reducir el riesgo de experimentar exacerbaciones de la EPOC, tanto en fumadores actuales como en exfumadores.

Estudio TORCH (Towards a Revolution in COPD Health [Hacia una Revolución en la Salud de los Pacientes con EPOC]):

El estudio TORCH fue un estudio de 3 años de duración que se realizó para evaluar el efecto que ejerce el tratamiento con 50/500 microgramos de SERETIDE Accuhaler/Diskus dos veces al día, 50 microgramos de salmeterol en Accuhaler/Diskus dos veces al día, 500 microgramos de PF en Accuhaler/Diskus dos veces al día, o placebo, en la tasa de mortalidad por todas las causas, en pacientes que padecen EPOC. Aquellos pacientes que exhibieron una EPOC de grado moderado a severo, con un VEF₁ en la línea basal (antes de utilizar algún broncodilatador) <60% del valor normal predicho, fueron distribuidos aleatoriamente para recibir un tratamiento con medicamento doblemente ciego. Durante el estudio, se permitió que los pacientes recibieran un tratamiento ordinario de la EPOC, a excepción de otros corticoesteroides inhalados, broncodilatadores de acción prolongada y corticoesteroides sistémicos a largo plazo. En todos los pacientes se determinó el estado de supervivencia a los 3 años,

independientemente del retiro de la medicación del estudio. El criterio principal de valoración fue la reducción en la tasa de mortalidad por todas las causas, a los 3 años de tratamiento con SERETIDE frente a placebo.

	Placebo N = 1524	Salmeterol 50 N = 1521	PF 500 N = 1534	SERETIDE 50/500 N = 1533
Mortalidad por todas las causas a los 3 años de tratamiento				
Número de muertes (%)	231 (15.2%)	205 (13.5%)	246 (16.0%)	193 (12.6%)
Índice de Riesgo vs Placebo (ICs) valor p	N/A	0.879 (0.73, 1.06) 0.180	1.060 (0.89, 1.27) 0.525	0.825 (0.68, 1.00) 0.052 ¹
Índice de Riesgo de SERETIDE 50/500 vs componentes (ICs) valor p	N/A	0.932 (0.77, 1.13) 0.481	0.774 (0.64, 0.93) 0.007	N/A

1. Valor p ajustado en 2 análisis provisionales sobre la comparación principal de eficacia a partir de un análisis logarítmico-ordinal estratificado por estado de tabaquismo

Durante los 3 años de tratamiento, SERETIDE redujo el riesgo de muerte en cualquier momento en 17.5%, en comparación con el placebo (Índice de Riesgo de 0.825 (IC del 95%: 0.68, 1.00, p=0.052; todos ajustados en análisis provisionales). En el grupo tratado con salmeterol, hubo una reducción de 12% en el riesgo de muerte en cualquier momento, y por cualquier causa, durante los 3 años de tratamiento, en comparación con el grupo que recibió tratamiento con placebo (p=0.180), así como un aumento de 6% en el grupo tratado con PF en comparación con el placebo (p=0.525).

Un análisis complementario que hizo uso del modelo de Riesgos Proporcionales de Cox arrojó un índice de riesgo de 0.811 (IC del 95%: 0.670, 0.982, p=0.031) en la comparación de SERETIDE frente al placebo, lo cual representa una reducción de 19% en el riesgo de muerte en cualquier momento durante los 3 años de tratamiento. El modelo se ajustó a factores importantes (estado de tabaquismo, edad, género, región, VEF₁ basal e Índice de Masa Corporal). No hubo indicios de variaciones, ocasionadas por estos factores, en los efectos del tratamiento.

El porcentaje de pacientes que murieron durante los 3 años de tratamiento, debido a causas relacionadas con la EPOC, fue de 6.0% en el grupo tratado con placebo,

6.1% en el grupo tratado con salmeterol, 6.9% en el grupo tratado con PF y 4.7% en el grupo tratado con SERETIDE.

SERETIDE redujo la tasa de exacerbaciones de grado moderado a severo en 25% (IC del 95%: 19% a 31%; $p < 0.001$), en comparación con el placebo. SERETIDE redujo la tasa de exacerbaciones en 12%, en comparación con el salmeterol (IC del 95%: 5% a 19%, $p = 0.002$), y 9% en comparación con el PF (IC del 95%: 1% a 16%, $p = 0.024$). El salmeterol y el PF redujeron significativamente las tasas de exacerbaciones en comparación con el placebo; es decir, en un 15% (IC del 95%: 7% a 22%; $p < 0.001$) y 18% (IC del 95%: 11% a 24%; $p < 0.001$), respectivamente.

La Calidad de Vida Relacionada con la Salud, cuantificada a través del Cuestionario Respiratorio de St George (SGRQ, por sus siglas en inglés), experimentó una mejoría con todos los tratamientos activos, en comparación con el placebo. El promedio de la mejoría observada durante los tres años de tratamiento con SERETIDE, fue de -3.1 unidades en comparación con el placebo, (IC del 95%: -4.1 a -2.1; $p < 0.001$), de -2.2 unidades ($p < 0.001$) en comparación con el salmeterol y de -1.2 unidades ($p = 0.017$) en comparación con el PF.

Durante el periodo de tratamiento de 3 años de duración, los valores de VEF₁ fueron superiores en los sujetos tratados con SERETIDE que en los que recibieron placebo (diferencia promedio durante los 3 años de tratamiento de 92 mL, IC del 95%: 75 a 108 mL; $p < 0.001$). Además, SERETIDE fue más eficaz que el salmeterol o el PF en mejorar los valores de VEF₁ (diferencia promedio de 50 mL, $p < 0.001$ en el grupo tratado con salmeterol y 44 mL, $p < 0.001$ en el grupo tratado con PF).

La probabilidad estimada durante los 3 años de padecer neumonía notificada como un efecto adverso fue de 12.3% en el grupo tratado con placebo, 13.3% en el grupo tratado con salmeterol, 18.3% en el grupo tratado con PF y 19.6% en el grupo tratado con SERETIDE (Índice de riesgo en la comparación SERETIDE frente a placebo: 1.64, IC del 95%: 1.33 a 2.01, $p < 0.001$). No hubo aumento alguno en la tasa de muerte relacionada con neumonía; las muertes ocurridas durante el tratamiento que se adjudicaron como relacionadas principalmente con la neumonía fueron 7 en el grupo tratado con placebo, 9 en el grupo tratado con salmeterol, 13 en el grupo tratado con PF y 8 en el grupo tratado con SERETIDE. No hubo diferencias significativas en la probabilidad de ocurrencia de fracturas óseas (5.1% en el grupo que recibió placebo, 5.1% en el grupo que recibió salmeterol, 5.4% en el grupo que recibió PF y 6.3% en el grupo que recibió SERETIDE; Índice de riesgo en la comparación SERETIDE frente a placebo: 1.22, IC del 95%: 0.87 a 1.72, $p = 0.248$). La tasa de incidencia de efectos adversos de trastornos oculares, trastornos óseos y trastornos en el eje HHS fue baja y, además, no se observó diferencia alguna entre los tratamientos. En los grupos de tratamiento que recibieron salmeterol, no hubo indicios de aumentos en la tasa de incidencia de efectos adversos cardiacos.

Medicación conteniendo propionato de fluticasona en asma durante el embarazo

Se llevó a cabo un estudio epidemiológico observacional retrospectivo con cohortes utilizando registros electrónicos de salud en el Reino Unido para evaluar el riesgo de MCMs después de la exposición durante el primer trimestre por FP inhalados solos y SERETIDE relacionado con CSI no conteniendo PF. En este estudio no se incluyó placebo como comparador.

Dentro del cohorte de asma de 5362 embarazos con exposición a CSI durante el primer trimestre, se identificaron 131 diagnosticados como MCMs; 1612 (30%) fueron expuestos a FP o SERETIDE de los cuales se identificaron 42 diagnosticados como MCMs. La proporción de probabilidad ajustada para diagnóstico de MCMs durante 1 año en mujeres con asma moderada fue 1.1 (95%IC: 0.5 – 2.3) para expuestos a PF vs no expuestos a CSI sin PF y 1.2 (95%IC: 0.7 – 2.0) para mujeres con asma de considerable a grave. No se identificó diferencia en el riesgo de MCMs después de exposición, durante el primer trimestre, a PF sola versus SERETIDE. El riesgo absoluto de MCM a través de los estratos de gravedad del asma varió de 2.0 a 2.9 por 100 embarazos expuestos a PF lo cual es comparable a los resultados de un estudio de 15,840 embarazos no expuestos a tratamiento de asma en la Base de Datos de Investigación en la Práctica General (2.8 eventos de MCM por 100 embarazos).

Datos Preclínicos de Seguridad

En análisis de toxicidad realizados en animales, se han efectuado extensas evaluaciones del xinafoato de salmeterol y propionato de fluticasona. Se observaron toxicidades significativas sólo a dosis superiores a las recomendadas para uso en seres humanos, las cuales fueron las esperadas para un glucocorticoesteroide y un potente agonista de receptores beta₂ adrenérgicos.

Ni el xinafoato de salmeterol o el propionato de fluticasona han mostrado toxicidad genética potencial.

En estudios realizados a largo plazo, el xinafoato de salmeterol indujo la aparición de tumores benignos del músculo liso en el mesovario de ratas y útero de ratonas.

Los roedores son sensibles a la formación de estos tumores inducidos farmacológicamente. No se considera que el salmeterol represente algún riesgo oncogénico significativo para el hombre.

La coadministración de salmeterol y propionato de fluticasona ocasionó algunas interacciones cardiovasculares a dosis altas. En ratas, la arteritis coronaria focal y

miocarditis auricular de grado leve fueron efectos transitorios que se resolvieron al administrar un régimen posológico periódico. En perros, los aumentos en la frecuencia cardiaca fueron mayores después de la coadministración, en comparación con la monoterapia con salmeterol. En estudios realizados en seres humanos, no se han observado efectos adversos graves, de tipo cardiaco, clínicamente significativos.

En animales, la coadministración no modificó otras toxicidades relacionadas con la clase.

3.4.14 LEVITRA® 5mg

Expediente : 19930242
 Radicado : 2015151892
 Fecha : 13/11/2015
 Interesado : Bayer S.A.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 5mg de Vardenafil Base.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta (Comprimido recubierto)

Indicaciones: Tratamiento de la disfunción eréctil.

Contraindicaciones: contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del fármaco. Contraindicado en pacientes que están recibiendo un tratamiento concomitante con nitratos o donantes de óxido nítrico. Determinar la situación cardiovascular del paciente antes de iniciar el tratamiento. No debe utilizarse en pacientes que tengan situación cardiovascular subyacente. Debe utilizarse con precaución en pacientes con deformación anatómica del pene. No se recomienda su uso en pacientes con trastornos hepáticos graves, afecciones renales terminales que requiera diálisis, hipotensión, historia reciente de apoplejía o infarto de miocardio, angina de pecho inestable y trastornos hereditarios de degeneración retiniana conocidos.

Neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica; (naion)
 Riesgo potencial sobre pérdida súbita de la audición,
 Riesgo potencial de generar disminución o pérdida repentina de la visión

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

- Modificación de contraindicaciones.

- Inserto versión 16 / Junio 29 de 2015
- Información para prescribir versión 16 / Junio 29 de 2015

Nuevas contraindicaciones: Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes. Acorde con los efectos de la inhibición de la PDE en la vía del óxido nítrico/GMPc, los inhibidores de la PDE5 pueden potenciar los efectos hipotensores de los nitratos. Levitra está contraindicado en los pacientes tratados concomitantemente con nitratos o donantes de óxido nítrico. El uso concomitante de Levitra con riociguat, un estimulador de guanilato ciclasa soluble (sGC) está contraindicado. El uso concomitante de Levitra con inhibidores de la proteasa del VIH, como indinavir y ritonavir está contraindicado ya que son inhibidores potentes del CYP3A4.

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

- Inserto versión 16 / Junio 29 de 2015
- Información para prescribir versión 16 / Junio 29 de 2015
- **Modificación de contraindicaciones las cuales en adelante figurarán:**

Contraindicaciones: Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes. Acorde con los efectos de la inhibición de la PDE en la vía del óxido nítrico/GMPc, los inhibidores de la PDE5 pueden potenciar los efectos hipotensores de los nitratos. Levitra está contraindicado en los pacientes tratados concomitantemente con nitratos o donantes de óxido nítrico. El uso concomitante de Levitra con riociguat, un estimulador de guanilato ciclasa soluble (sGC) está contraindicado. El uso concomitante de Levitra con inhibidores de la proteasa del VIH, como indinavir y ritonavir está contraindicado ya que son inhibidores potentes del CYP3A4.

3.4.15 LEVITRA® ODT 10mg

Expediente : 20027462
 Radicado : 2015152407
 Fecha : 17/11/2015
 Interesado : Bayer S.A.

Composición: Cada Tableta Orodispersable contiene 10mg de Vardenafilo Clohidrato Micronizado equivalente a Vardenafilo.

Forma farmacéutica: Tableta Orodispersable.

Indicaciones: Tratamiento de la disfunción eréctil.

Contraindicaciones: Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del fármaco. (Componentes activos o inactivos) debido a los efectos que la inhibición de la pde tiene sobre la vía del óxido nítrico /gmpc, los inhibidores de la pde5 pueden potenciar los efectos hipotensores de los nitratos. Por este motivo levitra está contraindicado en pacientes tratados de forma simultánea con nitratos o donantes de óxido nítrico. El empleo concomitante del vardenafil con inhibidores de la proteasa del vih como indinavir y el ritonavir está contraindicado debido a la potente acción inhibitoria que estos compuestos ejercen sobre el cyp 3a4. Posología: la frecuencia posológica recomendada es 1 vez al día.

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

- Modificación de contraindicaciones.
- Inserto Versión 16 / junio 29 de 2015.
- Información para prescribir Versión 16 / Junio 29 de 2015.

Nuevas contraindicaciones:

Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes. Acorde con los efectos de la inhibición de la PDE en la vía del óxido nítrico /GMPc, los inhibidores de la PDE5 pueden potenciar los efectos hipotensores de los nitratos. Levitra está contraindicado en los pacientes tratados concomitantemente con nitratos o donantes de óxido nítrico. El uso concomitante de Levitra con Riociguat, un estimulador del guanilato ciclasa soluble (sGC) está contraindicado. Levitra comprimidos orodispersables 10 mg están contraindicados en pacientes que reciben inhibidores moderados o muy potentes del CYP3A4 como ketoconazol, itraconazol, eritromicina, claritromicina, ritonavir o indinavir.

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

- Inserto versión 16 / Junio 29 de 2015
- Información para prescribir versión 16 / Junio 29 de 2015
- Modificación de contraindicaciones las cuales en adelante figurarán:

Contraindicaciones: Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes. Acorde con los efectos de la inhibición de la PDE en la vía del óxido nítrico /GMPc, los inhibidores de la PDE5

pueden potenciar los efectos hipotensores de los nitratos. Levitra está contraindicado en los pacientes tratados concomitantemente con nitratos o donantes de óxido nítrico. El uso concomitante de Levitra con Riociguat, un estimulador del guanilato ciclasa soluble (sGC) está contraindicado. Levitra comprimidos orodispersables 10 mg están contraindicados en pacientes que reciben inhibidores moderados o muy potentes del CYP3A4 como ketoconazol, itraconazol, eritromicina, claritromicina, ritonavir o indinavir.

3.4.16 LEVITRA® 10mg

Expediente : 19930241
 Radicado : 2015152410
 Fecha : 17/11/2015
 Interesado : Bayer S.A.

Composición: Cada Tableta recubierta con 10mg de Vardenafil Base.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta (Comprimido recubierto)

Indicaciones: Tratamiento de la disfunción eréctil.

Contraindicaciones: Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del fármaco. (Componentes activos o inactivos) debido a los efectos que la inhibición de la pde tiene sobre la vía del óxido nítrico /gmPC, los inhibidores de la pde5 pueden potenciar los efectos hipotensores de los nitratos. Por este motivo levitra esta contraindicado en pacientes tratados de forma simultanea con nitratos o donantes de óxido nítrico. El empleo concomitante del vardenafil con inhibidores de la proteasa del vih como indinavir y el ritonavir esta contraindicado debido a la potente acción inhibidora que estos compuestos ejercen sobre el cyp 3a4.

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

- Modificación de Contraindicaciones.
- Inserto versión 16 / Junio 29 de 2015.
- Información para prescribir versión 16 / Junio 29 de 2015.

Nuevas contraindicaciones:

Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes. Acorde con los efectos de la inhibición de la PDE en la vía del óxido nítrico/GMPc, los inhibidores de la PDE5 pueden potenciar los efectos hipotensores de

los nitratos. Levitra está contraindicado en los pacientes tratados concomitantemente con nitratos o donantes de óxido nítrico. El uso concomitante de Levitra con riociguat, un estimulador de guanilato ciclasa soluble (sGC) está contraindicado. El uso concomitante de Levitra con inhibidores de la proteasa del VIH, como indinavir y ritonavir está contraindicado ya que son inhibidores potentes del CYP3A4

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:

- Inseto versión 16 / Junio 29 de 2015
- Información para prescribir versión 16 / Junio 29 de 2015
- Modificación de contraindicaciones las cuales en adelante figurarán:

Contraindicaciones: Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes. Acorde con los efectos de la inhibición de la PDE en la vía del óxido nítrico/GMPc, los inhibidores de la PDE5 pueden potenciar los efectos hipotensores de los nitratos. Levitra está contraindicado en los pacientes tratados concomitantemente con nitratos o donantes de óxido nítrico. El uso concomitante de Levitra con riociguat, un estimulador de guanilato ciclasa soluble (sGC) está contraindicado. El uso concomitante de Levitra con inhibidores de la proteasa del VIH, como indinavir y ritonavir está contraindicado ya que son inhibidores potentes del CYP3A4

3.4.17 LEVITRA® 20mg

Expediente : 19930240
 Radicado : 2015152408
 Fecha : 17/11/2015
 Interesado : Bayer S.A.

Composición: Cada Tableta recubierta con 20mg de Vardenafil Base.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta (Comprimido recubierto)

Indicaciones: Tratamiento De La Disfunción Eréctil.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento, contraindicado el uso concomitante con nitratos o donantes de óxido nítrico y otros tratamientos de la disfunción eréctil, disfunción hepática, renal, hipotensión, mujeres y niños.

En el inserto: contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del fármaco. (Componentes activos o inactivos) debido a los efectos que la

inhibición de la pde tiene sobre la vía del óxido nítrico /gmpc, los inhibidores de la pde5 pueden potenciar los efectos hipotensores de los nitratos. Por este motivo levitra esta contraindicado en pacientes tratados de forma simultanea con nitratos o donantes de óxido nítrico. El empleo concomitante del vardanafil con inhibidores de la proteasa del vih como indinavir y el ritonavir esta contraindicado debidoa la potente accion inhibidora que estos compuestos ejercen sobre el cyp 3a4.

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

- Modificación de Contraindicaciones.
- Inserto versión 16 / Junio 29 de 2015.
- Información para prescribir versión 16 / Junio 29 de 2015.

Nuevas contraindicaciones:

Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes. Acorde con los efectos de la inhibición de la PDE en la vía del óxido nítrico/GMPc, los inhibidores de la PDE5 pueden potenciar los efectos hipotensores de los nitratos. Levitra está contraindicado en los pacientes tratados concomitantemente con nitratos o donantes de óxido nítrico. El uso concomitante de Levitra con riociguat, un estimulador de guanilato ciclasa soluble (sGC) está contraindicado. El uso concomitante de Levitra con inhibidores de la proteasa del VIH, como indinavir y ritonavir está contraindicado ya que son inhibidores potentes del CYP3A4.

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

- Inserto versión 16 / Junio 29 de 2015
- Información para prescribir versión 16 / Junio 29 de 2015
- Modificación de contraindicaciones las cuales en adelante figurarán:

Contraindicaciones: Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes. Acorde con los efectos de la inhibición de la PDE en la vía del óxido nítrico/GMPc, los inhibidores de la PDE5 pueden potenciar los efectos hipotensores de los nitratos. Levitra está contraindicado en los pacientes tratados concomitantemente con nitratos o donantes de óxido nítrico. El uso concomitante de Levitra con riociguat, un estimulador de guanilato ciclasa soluble (sGC) está contraindicado. El uso concomitante de Levitra con inhibidores de la proteasa del VIH, como indinavir y ritonavir está contraindicado ya que son inhibidores potentes del CYP3A4.

3.4.18 TRALMED TABLETAS

Expediente : 19994863
 Radicado : 2015150236
 Fecha : 11/11/2015
 Interesado : Biochem Farmaceutica de Colombia S.A.

Composición: Cada tableta contiene 325mg de Acetaminofen + 37.5mg de Tramadol Clorhidrato.

Forma farmacéutica: Tableta.

Indicaciones: Analgésico para el dolor moderado a severo agudo o crónico.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes, depresión respiratoria, estados asmáticos, adminístrese con precaución en insuficiencia hepática o renal, no administrarse en menores de 12 años, ascitis, toxemia del embarazo, shock hipovolémico o séptico, depresión del sistema nervioso severa, extrema precaución en pacientes con hipercapnia, anoxia, depresión respiratoria, convulsión, alcoholismo agudo, hipotiroidismo, asma, epoc. Contraindicado en casos de intoxicación aguda por hipnóticos, analgésicos de acción central, opioides y otras drogas sicotrópicas. No debe ser coadministrado en pacientes que reciben imaos o los han recibido en los 14 días previos a la indicación del medicamento.

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

- Aprobación de Contraindicaciones, advertencias y precauciones especiales.
- Inserto versión TT001-2015 Noviembre de 2015.

Nuevas Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al medicamento y a Iso analgésicos moderadamente narcóticos de acción central, embarazo y lactancia, pacientes con trastornos renales, hepáticos o shock, depresión respiratoria, cianosis, asma bronquial en ni en niños menores de 18 años. No administrar conjuntamente con inhibidores de la MAO o que los hayan tomado durante los últimos 14 días. En situaciones de intoxicaciones agudas por alcohol, hipnóticos, analgésicos, opioides. Evítese ejecutar actividades que requiere animo vigilante.

Advertencias y precaucione especiales:

Solamente puede ser administrado con precaución especial en pacientes con dependencia a opioides que presenten traumatismos craneoencefálicos, shock, nivel de consciencia disminuido de origen desconocido, trastornos en el centro respiratorio o de la función respiratoria, o con presión intracraneal elevada con especial precaución en pacientes.

Debe administrarse con la mayor precaución cuando se trata a pacientes con depresión respiratoria, o si se está administrando concomitantemente con algún medicamento depresor del SNC, o si se superan de forma significativa las dosis recomendadas ya que no se puede descartar la posibilidad de que ocurra una depresión respiratoria en estas situaciones. Se han presentado convulsiones en pacientes tratados con Tramadol en los niveles de dosis recomendados. Este riesgo puede aumentar si se supera el límite superior de la dosis máxima diaria recomendada de Hidrocloruro de Tramadol (400mg).

El Tramadol puede incrementar el riesgo de que el paciente presenta crisis epilépticas si está recibiendo otra medicación que reduzca el umbral convulsivo. Los pacientes epilépticos o susceptibles de presentar crisis epilépticas, solo deberán ser tratados con tramadol si las circunstancias lo requieren.

Tramadol tiene un potencial de dependencia bajo. Un tratamiento a largo plazo puede incluir tolerancia así como dependencia psíquica y física. En los pacientes con tendencia al abuso o a la dependencia de medicamentos, solo debería ser administrado durante periodos cortos y bajo estricto control médico.

Tramadol no es un sustituto apropiado en los pacientes con dependencia a opioides porque aunque es un agonista opioide, Tramadol no suprime los síntomas del síndrome de abstinencia a la morfina.

Cabe mencionar, que la FDA establece que para las cápsulas y tabletas que contienen como principio activo Clorhidrato de Tramadol, la seguridad y eficacia no se ha demostrado en pacientes menores de 18 años.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinas:

Los analgésicos opioides pueden disminuir la capacidad mental y/o física necesaria para realizar tareas potencialmente peligrosas (p.ej. conducir un coche o utilizar maquinas), especialmente al inicio del tratamiento, tras un aumento de la tras un cambio de formulación y/o al administrarlo conjuntamente con otros medicamentos. Se debe advertir a los pacientes que no conduzcan ni utilicen maquinas si sienten somnolencia, mareo o alteraciones visuales mientras toman el medicamento, o hasta que se compruebe que la capacidad para realizar estas actividades no queda afectada. Esto es aún más probable con la administración conjunta de alcohol y otros psicótopos.

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

- Inserto versión TT001-2015 Noviembre de 2015.
- Contraindicaciones, advertencias y precauciones especiales, las cuales en adelante figurarán:

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al medicamento y a los analgésicos moderadamente narcóticos de acción central, embarazo y lactancia, pacientes con trastornos renales, hepáticos o shock, depresión respiratoria, cianosis, asma bronquial, niños menores de 18 años. No administrar conjuntamente con inhibidores de la MAO o que los hayan tomado durante los últimos 14 días. En situaciones de intoxicaciones agudas por alcohol, hipnóticos, analgésicos, opioides u otros psicótrópos y para el tratamiento del síndrome de abstinencia a opioides. Evítese ejecutar actividades que requiere animo vigilante.

Advertencias y precauciones especiales:

Solamente puede ser administrado con precaución especial en pacientes con dependencia a opioides que presenten traumatismos craneoencefálicos, shock, nivel de consciencia disminuido de origen desconocido, trastornos en el centro respiratorio o de la función respiratoria, o con presión intracraneal elevada con especial precaución en pacientes.

Debe administrarse con la mayor precaución cuando se trata a pacientes con depresión respiratoria, o si se está administrando concomitantemente con algún medicamento depresor del SNC, o si se superan de forma significativa las dosis recomendadas ya que no se puede descartar la posibilidad de que ocurra una depresión respiratoria en estas situaciones. Se han presentado convulsiones en pacientes tratados con Tramadol en los niveles de dosis recomendados. Este riesgo puede aumentar si se supera el límite superior de la dosis máxima diaria recomendada de Hidrocloruro de Tramadol (400mg).

El Tramadol puede incrementar el riesgo de que el paciente presenta crisis epilépticas si está recibiendo otra medicación que reduzca el umbral convulsivo. Los pacientes epilépticos o susceptibles de presentar crisis epilépticas, solo deberán ser tratados con tramadol si las circunstancias lo requieren.

Tramadol tiene un potencial de dependencia bajo. Un tratamiento a largo plazo puede incluir tolerancia así como dependencia psíquica y física. En los pacientes

con tendencia al abuso o a la dependencia de medicamentos, solo debería ser administrado durante periodos cortos y bajo estricto control médico.

Tramadol no es un sustituto apropiado en los pacientes con dependencia a opioides porque aunque es un agonista opioide, Tramadol no suprime los síntomas del síndrome de abstinencia a la morfina.

Cabe mencionar, que la FDA establece que para las cápsulas y tabletas que contienen como principio activo Clorhidrato de Tramadol, la seguridad y eficacia no se ha demostrado en pacientes menores de 18 años.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinas:

Los analgésicos opioides pueden disminuir la capacidad mental y/o física necesaria para realizar tareas potencialmente peligrosas (p.ej. conducir un coche o utilizar maquinas), especialmente al inicio del tratamiento, tras un aumento de la tras un cambio de formulación y/o al administrarlo conjuntamente con otros medicamentos. Se debe advertir a los pacientes que no conduzcan ni utilicen maquinas si sienten somnolencia, mareo o alteraciones visuales mientras toman el medicamento, o hasta que se compruebe que la capacidad para realizar estas actividades no queda afectada. Esto es aún más probable con la administración conjunta de alcohol y otros psicótropos.

3.4.19 TUSIMED JARABE TUSIMED JARABE PEDIATRICO

Expediente : 43133 / 19990267
 Radicado : 2015154037 / 2015154040
 Fecha : 19/11/2015
 Interesado : Biochem Farmaceutica de Colombia S.A.

Composición:

Cada 100mL contiene 300mg de Ambroxol Clorhidrato + 0.2mg de Clenbuterol Clorhidrato.

Cada 100mL contiene 150mg de Ambroxol Clorhidrato + 0.1mg de Clenbuterol Clorhidrato.

Forma farmacéutica: Jarabe.

Indicaciones: Broncodilatador, mucolítico.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes, primer trimestre del embarazo, usese con precaución en pacientes con hipertensión, insuficiencia cardíaca, tirotoxicosis y en pacientes con úlcera péptica.

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:

- Aprobación de contraindicaciones, precauciones y advertencias especiales.
- Inserto versión TJ01-2015 Noviembre de 2015.

Nuevas Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al Ambroxol, al Clenbuterol o a cualquiera de los demás componentes del producto.

Tirotoxicosis. Miocardiopatías. Intolerancia a la fructosa.

Advertencias y precauciones especiales:

Otros broncodilatadores simpaticomiméticos solo deben utilizarse en forma concomitante con este medicamento bajo estricta supervisión médica. Sin embargo, los broncodilatadores anticolinérgicos inhalados pueden ser utilizados de forma simultánea.

Este medicamento no es adecuado para el tratamiento de los síntomas de los ataques de asma aguda.

En las siguientes enfermedades, el medicamento solo debe usarse después de una cuidadosa evaluación de riesgos y beneficios: Diabetes mellitus insuficientemente controlada, infarto de miocardio reciente, trastornos orgánicos cardiovasculares graves feocromocitoma, hipertiroidismo. Se han observado efectos adversos cardiovasculares con medicamentos que contienen simpaticomiméticos, incluido este medicamento. Algunos informes de farmacovigilancia y datos de la literatura notifican casos poco frecuentes de isquemia miocárdica asociada con agonistas beta. Se debe advertir a los pacientes con cardiopatías graves (p.ej., cardiopatía isquémica, arritmia o insuficiencia cardíaca grave) que están recibiendo este medicamento que deben acudir al médico si experimentan dolor en el pecho u otros síntomas de agravamiento de la patología cardíaca. Debe prestarse atención a la evaluación de síntomas como disnea y dolor de pecho, que pueden ser de origen ya sea cardíaco o respiratorio.

En caso de disnea (dificultad para respirar) aguda de rápido empeoramiento, se debe consultar de inmediato al médico.

En caso de uso prolongado, el paciente debe ser reevaluado para determinar la adición o el incremento del tratamiento con antiinflamatorios (p.ej, corticoides inhalados) para controlar la inflamación de las vías respiratorias y evitar el daño a largo plazo.

En caso de deterioro de la obstrucción bronquial, es inapropiado y posiblemente peligroso simplemente aumentar el uso de medicamentos que contienen beta-agonistas como el producto más allá de la dosis recomendada durante periodos durante periodos de tiempo prolongados. La utilización de cantidades cada vez mayores de beta-agonistas de forma periódica para controlar los síntomas de obstrucción bronquial puede indicar la disminución del control de la enfermedad. En esta situación deben analizarse el plan de tratamiento del paciente y, en particular, la eficacia del tratamiento antiinflamatorio, para evitar el deterioro potencialmente mortal del control de la enfermedad.

El tratamiento con agonistas beta-2 puede provocar hipopotasemia potencialmente grave. Se recomienda particular precaución en los casos de asma grave ya que este efecto puede ser potenciado por el tratamiento concomitante con derivados de la xantina (teofilina), corticoides y diuréticos.

La hipoxia puede agravar los efectos de la hipopotasemia sobre el ritmo cardiaco. En tales situaciones, se recomienda el control de los niveles de potasio sérico.

Hay informes poco frecuentes de lesiones cutáneas graves como el síndrome de Stevens-Johnson y el síndrome de Lyell en asociación temporal con la administración de mucilínicos como el ambroxol. La mayoría de estos casos pueden estar relacionados con la gravedad de la enfermedad subyacente del paciente y la administración concomitante de otros medicamentos. No obstante, en caso de que se produzcan nuevas lesiones en la piel o en las mucosas, se debe consultar al médico de inmediato e interrumpir el tratamiento con este medicamento como medida de precaución.

El uso del clenbuterol produce resultados positivos en las pruebas de abuso de sustancias no clínicas, por ejemplo, en el contexto de mayor rendimiento atlético.

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

- **Inserto versión TJ01-2015 Noviembre de 2015.**
- **Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias las cuales figurarán en adelante:**

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al Ambroxol, al Clenbuterol o a cualquiera de los demás componentes del producto.

Tirotoxicosis. Miocardiopatías. Intolerancia a la fructosa.

Advertencias y precauciones especiales:

Otros broncodilatadores simpaticomiméticos solo deben utilizarse en forma concomitante con este medicamento bajo estricta supervisión médica. Sin embargo, los broncodilatadores anticolinérgicos inhalados pueden ser utilizados de forma simultánea.

Este medicamento no es adecuado para el tratamiento de los síntomas de los ataques de asma aguda.

En las siguientes enfermedades, el medicamento solo debe usarse después de una cuidadosa evaluación de riesgos y beneficios: Diabetes mellitus insuficientemente controlada, infarto de miocardio reciente, trastornos orgánicos cardiovasculares graves feocromocitoma, hipertiroidismo. Se han observado efectos adversos cardiovasculares con medicamentos que contienen simpaticomiméticos, incluido este medicamento. Algunos informes de farmacovigilancia y datos de la literatura notifican casos poco frecuentes de isquemia miocárdica asociada con agonistas beta. Se debe advertir a los pacientes con cardiopatías graves (p.ej., cardiopatía isquémica, arritmia o insuficiencia cardíaca grave) que están recibiendo este medicamento que deben acudir al médico si experimentan dolor en el pecho u otros síntomas de agravamiento de la patología cardíaca. Debe prestarse atención a la evaluación de síntomas como disnea y dolor de pecho, que pueden ser de origen ya sea cardíaco o respiratorio.

En caso de disnea (dificultad para respirar) aguda de rápido empeoramiento, se debe consultar de inmediato al médico.

En caso de uso prolongado, el paciente debe ser reevaluado para determinar la adición o el incremento del tratamiento con antiinflamatorios (p.ej, corticoides inhalados) para controlar la inflamación de las vías respiratorias y evitar el daño a largo plazo.

En caso de deterioro de la obstrucción bronquial, es inapropiado y posiblemente peligroso simplemente aumentar el uso de medicamentos que contienen beta-agonistas como el producto más allá de la dosis recomendada durante periodos durante periodos de tiempo prolongados. La utilización de cantidades cada vez mayores de beta-agonistas de forma periódica para controlar los síntomas de obstrucción bronquial puede indicar la disminución del control de la enfermedad.

En esta situación deben analizarse el plan de tratamiento del paciente y, en particular, la eficacia del tratamiento antiinflamatorio, para evitar el deterioro potencialmente mortal del control de la enfermedad.

El tratamiento con agonistas beta-2 puede provocar hipopotasemia potencialmente grave. Se recomienda particular precaución en los casos de asma grave ya que este efecto puede ser potenciado por el tratamiento concomitante con derivados de la xantina (teofilina), corticoides y diuréticos.

La hipoxia puede agravar los efectos de la hipopotasemia sobre el ritmo cardiaco. En tales situaciones, se recomienda el control de los niveles de potasio sérico.

Hay informes poco frecuentes de lesiones cutáneas graves como el síndrome de Stevens-Jhonson y el síndrome de Lyell en asociación temporal con la administración de mucilínicos como el ambroxol. La mayoría de estos casos pueden estar relacionados con la gravedad de la enfermedad subyacente del paciente y la administración concomitante de otros medicamentos. No obstante, en caso de que se produzcan nuevas lesiones en la piel o en las mucosas, se debe consultar al médico de inmediato e interrumpir el tratamiento con este medicamento como medida de precaución.

El uso del clenbuterol produce resultados positivos en las pruebas de abuso de sustancias no clínicas, por ejemplo, en el contexto de mayor rendimiento atlético.

**3.4.20. DILOKLINE 12.5 mg
DILOKLINE 25 mg
DILOKLINE 6.25 mg**

Expediente : 20042526- 20042528- 20042525
Radicado : 2015121003- 2015121008- 2015121011
Fecha : 15/09/2015
Interesado : GlaxoSmithkline Colombia S.A.

Composición: Carvedilol 12,5mg

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: Antihipertensivo. En el manejo de la falla cardiaca y en la enfermedad coronaria.

Contraindicaciones: Carvedilol está contraindicado en:

- Hipersensibilidad a la sustancia activa o a alguno de los excipientes
- Insuficiencia cardíaca descompensada clase iv de la nyha (asociación cardíaca de nueva york) que requiere soporte inotrópico intravenoso
- Insuficiencia hepática clínicamente significativa

Como con otros agentes beta-bloqueadores:

- Historia de broncoespasmo o asma bronquial
- Bloqueo cardíaco a-v de 2do y 3er grado (excepto si se ha colocado un marcapasos permanente)
- Bradicardia severa (< 50 bpm)
- Choque cardiogénico
- Síndrome del seno enfermo (incluyendo bloqueo sinoauricular)
- Hipotensión severa (presión sanguínea sistólica <85 mmhg)

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

- Modificación de contraindicaciones y advertencias
- El inserto versión GEX 02 del 28 de agosto de 2013
- La información para prescribir versión GEX 02 del 28 de agosto de 2013.

Nuevas Contraindicaciones

Carvedilol está contraindicado en pacientes con:

Antecedentes de reacción de hipersensibilidad seria (por ej. síndrome de Stevens Johnson, reacción anafiláctica, angioedema) al carvedilol o cualquier componente del medicamento.

Asma bronquial o condiciones broncoespásticas relacionadas.

Choque cardiogénico o quien sufra insuficiencia cardíaca descompensada que requiera el uso de terapia inotrópica intravenosa.

Bradicardia severa (menos de 50 latidos por minuto) incluido bloqueo auriculoventricular de segundo y tercer grado o síndrome de seno enfermo, a menos que el paciente utilice un marcapasos permanente.

Hipotensión severa (presión arterial sistólica inferior a 85mmHg).

Insuficiencia hepática grave.

Nuevas Advertencias y precauciones

Síndrome de abstinencia

El tratamiento con carvedilol no debe interrumpirse abruptamente, especialmente en pacientes que sufren enfermedad isquémica de corazón. En pacientes con angina se han reportado exacerbación grave de angina y la presencia de infarto de miocardio y arritmias ventriculares luego de una interrupción abrupta de la terapia con betabloqueantes. Las últimas 2 complicaciones pueden ocurrir con o sin precedente exacerbación de la angina de pecho. El retiro de carvedilol debe ser gradual (durante un período de una a dos semanas). Si la angina empeora o se desarrolla insuficiencia coronaria aguda, se recomienda restablecer prontamente la terapia con carvedilol, al menos temporalmente. Dado que la enfermedad de arteria coronaria es común y puede no ser reconocida, no interrumpir la terapia con carvedilol abruptamente aun en pacientes tratados solo para hipertensión o insuficiencia cardíaca.

Insuficiencia cardíaca crónica

En pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, puede ocurrir agravamiento de la insuficiencia cardíaca o retención de líquido durante la valoración de carvedilol. Si aparecen estos síntomas, se deben aumentar los diuréticos y no debe aumentarse la dosis de carvedilol hasta retomar la estabilidad clínica. Ocasionalmente, puede ser necesario reducir la dosis de carvedilol o, en casos raros, discontinuarla temporalmente. Estos episodios no impiden la posterior valoración exitosa de carvedilol. Carvedilol debe usarse con precaución en combinación con glucósidos digitálicos, ya que ambas drogas disminuyen la conducción auriculoventricular.

Insuficiencia renal e insuficiencia cardíaca crónica

Se ha observado deterioro reversible de la función renal con la terapia con carvedilol en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica con baja presión arterial (presión arterial sistólica menor a 100 mmHg), enfermedad isquémica de corazón, enfermedad vascular difusa y/o insuficiencia renal subyacente. En pacientes con estos factores de riesgo, se recomienda controlar la función renal durante la valoración de carvedilol y discontinuar el medicamento o reducir la dosis en caso de agravamiento de la función renal.

Bronco espasmo no alérgico

En los ensayos clínicos de pacientes con insuficiencia cardíaca, se inscribieron aquellos pacientes con enfermedad bronco espástica que no requieran medicamentos orales o inhalados para tratar su enfermedad bronco espástica. En estos pacientes, se recomienda usar carvedilol con precaución.

Los pacientes con enfermedad bronco espástica (por ej. bronquitis crónica, enfisema), en general no deben recibir betabloqueantes. Sin embargo, carvedilol puede utilizarse con precaución en pacientes que no responden a otros agentes antihipertensivos o no pueden

tolerarlos. Se debe utilizar la dosis mínima efectiva, así se minimiza la inhibición de agonistas beta endógenos o exógenos.

Bradicardia

Carvedilol puede inducir bradicardia. En caso de que la frecuencia del pulso del paciente disminuya a menos de 55 latidos por minuto, se debe reducir la dosis de carvedilol.

Diabetes

En general, los betabloqueantes pueden enmascarar algunas de las manifestaciones de hipoglucemia, particularmente la taquicardia. Los betabloqueantes no selectivos pueden potenciar la hipoglucemia inducida por insulina y retardar la recuperación de los niveles de glucosa en suero. Los pacientes sujetos a hipoglucemia espontánea o los pacientes diabéticos que reciben insulina o agentes hipoglucemiantes orales deben tener precaución acerca de estas posibilidades.

En pacientes con insuficiencia cardíaca y diabetes, la terapia con carvedilol puede llevar al agravamiento de la hiperglucemia, que responde a la intensificación de la terapia hipoglucemiante. Se recomienda controlar la glucemia cuando se inicia, se ajusta o se interrumpe la dosis de carvedilol.

Hipersensibilidad

Se debe tener cuidado cuando se administra carvedilol a pacientes con antecedentes de reacciones de hipersensibilidad graves y en aquellos sometidos a terapia de desensibilización, ya que los betabloqueantes pueden aumentar tanto la sensibilidad a alérgenos como la gravedad de reacciones anafilácticas.

Enfermedad vascular periférica

En pacientes con enfermedad vascular periférica, carvedilol debe utilizarse con precaución, ya que los betabloqueantes pueden precipitar o agravar los síntomas de insuficiencia arterial.

Fenómeno de Raynaud

En pacientes que sufren de trastornos circulatorios periféricos (por ej. fenómeno de Raynaud), carvedilol debe utilizarse con precaución, ya que puede haber exacerbación de los síntomas.

Tirotoxicosis

El bloqueo de beta adrenérgicos puede enmascarar los síntomas clínicos del hipertiroidismo, tales como taquicardia. La retirada abrupta del bloqueo adrenérgico

puede ser seguido de una exacerbación de los síntomas de hipertiroidismo o pueden precipitar una tormenta tiroidea.

Anestesia y cirugía mayor

Se debe tener precaución en pacientes sometidos a cirugía general debido a los efectos inotrópicos negativos sinérgicos de carvedilol y drogas anestésicas.

Feocromocitoma

En pacientes con feocromocitoma se debe iniciar un agente alfabloqueante previo al uso de cualquier agente betabloqueante. Aunque carvedilol posee actividad farmacológica tanto alfabloqueante como betabloqueante, no hay conocimientos acerca de su uso en esta condición. Por lo tanto, se debe tener precaución al administrar carvedilol a pacientes con sospecha de tener feocromocitoma.

Angina variante de Prinzmetal

Los agentes con actividad betabloqueante no selectiva pueden provocar dolor de pecho en pacientes con angina variante de Prinzmetal. No hay conocimiento clínico acerca de carvedilol en estos pacientes aunque la actividad alfabloqueante de carvedilol puede prevenir estos síntomas. Sin embargo se debe tener precaución al administrar carvedilol a pacientes sospechosos de tener angina variante de Prinzmetal.

Lentes de contacto

Quienes utilicen lentes de contacto deben tener en cuenta la posibilidad de reducción de lacrimación.

Síndrome de iris flácido intraoperatorio

En algunos pacientes tratados previamente o en tratamiento con tamsulosina, se ha observado la aparición del síndrome de iris flácido intraoperatorio (SIFI, una variante del síndrome de pupila pequeña) durante la cirugía de cataratas. Se han recibido reportes aislados con otros bloqueantes alfa 1 y no se puede excluir la posibilidad de un efecto de clase. Como SIFI puede llevar al aumento de complicaciones del procedimiento durante la operación de cataratas, se debe informar al cirujano oftalmólogo el uso actual o pasado de bloqueantes alfa 1 previo a la cirugía.

Se han reportado durante el tratamiento con Carvedilol, casos raros de reacciones adversas cutáneas graves tales como Necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de Steven Johnson. El Carvedilol debe interrumpirse permanentemente en pacientes que

experimenten reacciones adversas cutáneas severas, posiblemente atribuibles al producto”

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

- Modificación de contraindicaciones y advertencias
- El inserto versión GEX 02 del 28 de agosto de 2013
- La información para prescribir versión GEX 02 del 28 de agosto de 2013.

Nuevas Contraindicaciones

Carvedilol está contraindicado en pacientes con:

Antecedentes de reacción de hipersensibilidad seria (por ej. síndrome de Stevens Johnson, reacción anafiláctica, angioedema) al carvedilol o cualquier componente del medicamento.

Asma bronquial o condiciones broncoespásticas relacionadas.

Choque cardiogénico o quien sufra insuficiencia cardíaca descompensada que requiera el uso de terapia inotrópica intravenosa.

Bradicardia severa (menos de 50 latidos por minuto) incluido bloqueo auriculoventricular de segundo y tercer grado o síndrome de seno enfermo, a menos que el paciente utilice un marcapasos permanente.

Hipotensión severa (presión arterial sistólica inferior a 85mmHg).

Insuficiencia hepática grave.

Nuevas Advertencias y precauciones

Síndrome de abstinencia

El tratamiento con carvedilol no debe interrumpirse abruptamente, especialmente en pacientes que sufren enfermedad isquémica de corazón. En pacientes con angina se han reportado exacerbación grave de angina y la presencia de infarto de miocardio y arritmias ventriculares luego de una interrupción abrupta de la terapia con betabloqueantes. Las últimas 2 complicaciones pueden ocurrir con o sin precedente exacerbación de la angina de pecho. El retiro de carvedilol debe ser gradual (durante un período de una a dos semanas). Si la angina empeora o se desarrolla insuficiencia coronaria aguda, se recomienda restablecer prontamente la terapia con carvedilol, al menos temporalmente. Dado que la enfermedad de

arteria coronaria es común y puede no ser reconocida, no interrumpir la terapia con carvedilol abruptamente aun en pacientes tratados solo para hipertensión o insuficiencia cardíaca.

Insuficiencia cardíaca crónica

En pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, puede ocurrir agravamiento de la insuficiencia cardíaca o retención de líquido durante la valoración de carvedilol. Si aparecen estos síntomas, se deben aumentar los diuréticos y no debe aumentarse la dosis de carvedilol hasta retomar la estabilidad clínica. Ocasionalmente, puede ser necesario reducir la dosis de carvedilol o, en casos raros, discontinuarla temporalmente. Estos episodios no impiden la posterior valoración exitosa de carvedilol. Carvedilol debe usarse con precaución en combinación con glucósidos digitálicos, ya que ambas drogas disminuyen la conducción auriculoventricular.

Insuficiencia renal e insuficiencia cardíaca crónica

Se ha observado deterioro reversible de la función renal con la terapia con carvedilol en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica con baja presión arterial (presión arterial sistólica menor a 100 mmHg), enfermedad isquémica de corazón, enfermedad vascular difusa y/o insuficiencia renal subyacente. En pacientes con estos factores de riesgo, se recomienda controlar la función renal durante la valoración de carvedilol y discontinuar el medicamento o reducir la dosis en caso de agravamiento de la función renal.

Bronco espasmo no alérgico

En los ensayos clínicos de pacientes con insuficiencia cardíaca, se inscribieron aquellos pacientes con enfermedad bronco espástica que no requieran medicamentos orales o inhalados para tratar su enfermedad bronco espástica. En estos pacientes, se recomienda usar carvedilol con precaución.

Los pacientes con enfermedad bronco espástica (por ej. bronquitis crónica, enfisema), en general no deben recibir betabloqueantes. Sin embargo, carvedilol puede utilizarse con precaución en pacientes que no responden a otros agentes antihipertensivos o no pueden tolerarlos. Se debe utilizar la dosis mínima efectiva, así se minimiza la inhibición de agonistas beta endógenos o exógenos.

Bradicardia

Carvedilol puede inducir bradicardia. En caso de que la frecuencia del pulso del paciente disminuya a menos de 55 latidos por minuto, se debe reducir la dosis de carvedilol.

Diabetes

En general, los betabloqueantes pueden enmascarar algunas de las manifestaciones de hipoglucemia, particularmente la taquicardia. Los betabloqueantes no selectivos pueden potenciar la hipoglucemia inducida por insulina y retardar la recuperación de los niveles de glucosa en suero. Los pacientes sujetos a hipoglucemia espontánea o los pacientes diabéticos que reciben insulina o agentes hipoglucemiantes orales deben tener precaución acerca de estas posibilidades.

En pacientes con insuficiencia cardíaca y diabetes, la terapia con carvedilol puede llevar al agravamiento de la hiperglucemia, que responde a la intensificación de la terapia hipoglucemiante. Se recomienda controlar la glucemia cuando se inicia, se ajusta o se interrumpe la dosis de carvedilol.

Hipersensibilidad

Se debe tener cuidado cuando se administra carvedilol a pacientes con antecedentes de reacciones de hipersensibilidad graves y en aquellos sometidos a terapia de desensibilización, ya que los betabloqueantes pueden aumentar tanto la sensibilidad a alérgenos como la gravedad de reacciones anafilácticas.

Enfermedad vascular periférica

En pacientes con enfermedad vascular periférica, carvedilol debe utilizarse con precaución, ya que los betabloqueantes pueden precipitar o agravar los síntomas de insuficiencia arterial.

Fenómeno de Raynaud

En pacientes que sufren de trastornos circulatorios periféricos (por ej. fenómeno de Raynaud), carvedilol debe utilizarse con precaución, ya que puede haber exacerbación de los síntomas.

Tirotoxicosis

El bloqueo de beta adrenérgicos puede enmascarar los síntomas clínicos del hipertiroidismo, tales como taquicardia. La retirada abrupta del bloqueo adrenérgico puede ser seguido de una exacerbación de los síntomas de hipertiroidismo o pueden precipitar una tormenta tiroidea.

Anestesia y cirugía mayor

Se debe tener precaución en pacientes sometidos a cirugía general debido a los efectos inotrópicos negativos sinérgicos de carvedilol y drogas anestésicas.

Feocromocitoma

En pacientes con feocromocitoma se debe iniciar un agente alfabloqueante previo al uso de cualquier agente betabloqueante. Aunque carvedilol posee actividad farmacológica tanto alfabloqueante como betabloqueante, no hay conocimientos acerca de su uso en esta condición. Por lo tanto, se debe tener precaución al administrar carvedilol a pacientes con sospecha de tener feocromocitoma.

Angina variante de Prinzmetal

Los agentes con actividad betabloqueante no selectiva pueden provocar dolor de pecho en pacientes con angina variante de Prinzmetal. No hay conocimiento clínico acerca de carvedilol en estos pacientes aunque la actividad alfabloqueante de carvedilol puede prevenir estos síntomas. Sin embargo se debe tener precaución al administrar carvedilol a pacientes sospechosos de tener angina variante de Prinzmetal.

Lentes de contacto

Quienes utilicen lentes de contacto deben tener en cuenta la posibilidad de reducción de lacrimación.

Síndrome de iris flácido intraoperatorio

En algunos pacientes tratados previamente o en tratamiento con tamsulosina, se ha observado la aparición del síndrome de iris flácido intraoperatorio (SIFI, una variante del síndrome de pupila pequeña) durante la cirugía de cataratas. Se han recibido reportes aislados con otros bloqueantes alfa 1 y no se puede excluir la posibilidad de un efecto de clase. Como SIFI puede llevar al aumento de complicaciones del procedimiento durante la operación de cataratas, se debe informar al cirujano oftalmólogo el uso actual o pasado de bloqueantes alfa 1 previo a la cirugía.

Se han reportado durante el tratamiento con Carvedilol, casos raros de reacciones adversas cutáneas graves tales como Necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de Steven Johnson. El Carvedilol debe interrumpirse permanentemente en pacientes que experimenten reacciones adversas cutáneas severas, posiblemente atribuibles al producto

3.4.21. SEEBRI BREEZHALER

Expediente : 20058285
 Radicado : 2015151999
 Fecha : 13/11/2015
 Interesado : Novartis de Colombia S.A

Composición: Cada capsula dura contiene 63mcg de Glicopirronio Bromuro.

Forma farmacéutica: Capsula dura.

Indicaciones: Seebri breezhaler está indicado como tratamiento broncodilatador de mantenimiento que se administra una vez al día para el alivio de los síntomas de los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

Contraindicaciones: Está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al glicopirronio o a cualquiera de los excipientes de la formulación.

Precauciones y advertencias: no debe utilizarse a corto plazo: seebri breezhaler es un tratamiento de mantenimiento a largo plazo que se administra una vez al día y no está indicado para el tratamiento inicial de los episodios agudos de broncoespasmo, es decir, como terapia de rescate. Broncoespasmo paradójico: al igual que sucede con otras terapias inhalatorias, la administración de seebri breezhaler puede provocar un broncoespasmo paradójico que puede ser mortal. En caso de broncoespasmo, hay que retirar el medicamento de inmediato e instituir un tratamiento alternativo. Efectos anticolinérgicos: como otros anticolinérgicos, seebri breezhaler debe utilizarse con cautela en los pacientes con glaucoma de ángulo estrecho o con retención urinaria. Se debe asesorar a los pacientes sobre los signos y síntomas de dicho glaucoma y hay que pedirles que dejen de utilizar seebri breezhaler y que se pongan en contacto con el médico de inmediato cuando aparezcan tales signos y síntomas. Pacientes con disfunción renal grave: en los pacientes con disfunción renal grave (tasa de filtración glomerular estimada inferior a 30 ML/MIN/1,73M²) o con nefropatía terminal que necesitan diálisis, seebri breezhaler debe utilizarse solamente si los beneficios esperados justifican los posibles riesgos. Es necesario vigilar estrechamente la posible aparición de reacciones adversas en dichos pacientes. Dosificación y grupo etario: población destinataria general: la dosis recomendada de seebri breezhaler es la inhalación diaria del contenido de una cápsula de 50 µg usando el inhalador de seebri breezhaler. Posología en poblaciones especiales disfunción renal: en los pacientes con disfunción renal leve o moderada, se puede administrar la dosis recomendada de seebri breezhaler. En los pacientes con disfunción renal grave o con nefropatía terminal que necesitan diálisis, seebri breezhaler se utilizará solamente si los beneficios previstos justifican los posibles riesgos. Disfunción hepática: no se han realizado estudios específicos en pacientes con disfunción hepática. Seebri breezhaler se elimina principalmente por vía renal, de modo que no cabe esperar un aumento importante de la exposición en tales pacientes. Pacientes de edad avanzada: en los pacientes mayores de 75 años, se puede

administrar la dosis recomendada de seebri breezhaler. Pacientes pediátricos seebri breezhaler no debe utilizarse en los pacientes menores de 18 años. La epoc es una indicación de adultos únicamente. Al prescribir seebri breezhaler, se debe enseñar a los pacientes a utilizar correctamente el inhalador. Vía de administración: las cápsulas de seebri breezhaler deben administrarse solo por vía inhalatoria oral, usando únicamente el inhalador de seebri breezhaler. No deben ingerirse. Se recomienda administrar seebri breezhaler una vez al día (U.V.D), a la misma hora del día, todos los días. Si se olvida una dosis, debe administrarse la dosis siguiente cuanto antes. Se debe pedir a los pacientes que no tomen más de una dosis al día. las cápsulas de seebri breezhaler deben conservarse siempre dentro de los blísteres para protegerlas de la humedad y solo deben extraerse inmediatamente antes de usarlas. Al prescribir seebri breezhaler, se debe enseñar a los pacientes a utilizar correctamente el inhalador.

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad inmediatamente después de la administración de seebri breezhaler. Si se manifiestan signos indicativos de reacciones alérgicas, especialmente angioedemas (lo cual incluye dificultad para respirar o ingerir, hinchazón de lengua, labios y rostro), urticaria o erupción cutánea, se debe retirar de inmediato seebri breezhaler e instituir un tratamiento alternativo.

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

- Nueva vía de administración.
- Modificación de contraindicaciones.
- Resumen del perfil toxicológico
- Prospecto básico para el paciente versión 2.1.

Nueva vía de administración:

Disfunción hepática

No se han realizado estudios específicos en pacientes con disfunción hepática. Seebri Breezhaler se elimina principalmente por vía renal, de modo que no cabe esperar un aumento importante de la exposición en tales pacientes. No es preciso ajustar la dosis en los pacientes con disfunción hepática.

Pacientes pediátricos

Seebri Breezhaler no debe utilizarse en los pacientes menores de 18 años de edad.”

Nuevas contraindicaciones:

Efectos anticolinérgicos

Como otros anticolinérgicos, Seebri Breezhaler debe utilizarse con cautela en los pacientes con glaucoma de ángulo estrecho o con retención urinaria.

Se debe asesorar a los pacientes sobre los signos y síntomas de dicho glaucoma, y hay que pedirles que dejen de utilizar Seebri Breezhaler y que se pongan en contacto con el médico de inmediato cuando aparezcan tales signos y síntomas.

Pacientes con disfunción renal grave

En los pacientes con disfunción renal grave (tasa de filtración glomerular estimada inferior a 30 ml/min/1,73 m²) o con nefropatía terminal que necesitan diálisis, Seebri Breezhaler debe utilizarse solamente si los beneficios esperados justifican los riesgos

Resumen del perfil toxicológico

La seguridad y la tolerabilidad de Seebri Breezhaler (en la dosis recomendada de 50 µg, administrada u.v.d) se evaluaron en 1353 pacientes con EPOC. De dichos pacientes, 842 recibieron tratamiento durante al menos 26 semanas y 351, por lo menos durante 52 semanas.

Las reacciones adversas más características son los síntomas relacionados con los efectos anticolinérgicos del medicamento. Entre las reacciones adversas relacionadas con la tolerabilidad local se han descrito irritación de la garganta, rinitis y sinusitis.

En el estudio de 12 meses de duración, las siguientes reacciones adversas fueron más frecuentes en el grupo de Seebri Breezhaler que en el del placebo: rinitis (9,0 frente a 5,6%), vómitos (1,3 frente a 0,7%), dolor osteomuscular (1,1 frente a 0,7%), dolor cervical (1,3 frente a 0,7%), diabetes mellitus (0,8 frente a 0%).

Reacciones adversas en notificaciones espontáneas y casos publicados (De frecuencia desconocida)

Durante la comercialización de Seebri Breezhaler se han notificado las reacciones adversas que se indican a continuación. Dado que estas reacciones han sido notificadas voluntariamente y derivan de una población de tamaño indeterminado, no es posible hacer una estimación fiable de su frecuencia, por lo que se clasifican como reacciones de frecuencia desconocida. Las reacciones adversas se han ordenado por clase de Órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas se clasifican por orden decreciente de gravedad. Tabla 2 Reacciones adversas en notificaciones espontáneas (de frecuencia desconocida)

Trastornos del sistema inmunitario

Angioedema; hipersensibilidad

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Broncoespasmo paradójico

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Prurito

Descripción de reacciones adversas específicas

La reacción adversa anticolinérgica más frecuente fue la sequedad bucal. La mayoría de los casos de sequedad bucal estaban posiblemente relacionados con el medicamento y eran de naturaleza leve; ninguno de ellos resultó grave. Los pocos exantemas registrados fueron generalmente de naturaleza leve.

Interacciones

No se ha estudiado la administración de Seebri Breezhaler junto con medicamentos inhalados que contienen anticolinérgicos y, por consiguiente, como en el caso de otros anticolinérgicos, no se recomienda.

La administración simultánea de glicopirronio (Seebri Breezhaler) y de indacaterol (un agonista adrenérgico β_2) inhalado por vía oral no alteró la farmacocinética de ninguno de los dos fármacos en las condiciones del estado estacionario de ambos.

Aunque no se han llevado a cabo estudios formales de interacciones farmacológicas, Seebri Breezhaler se ha usado junto con otros fármacos utilizados frecuentemente en el tratamiento de la EPOC sin que se hayan encontrado indicios clínicos de interacciones farmacológicas. Entre dichos fármacos se encuentran los broncodilatadores simpaticomiméticos, las metilxantinas, y los corticoesteroides orales o inhalados.

En un estudio clínico efectuado en voluntarios sanos, la cimetidina, un inhibidor del transporte de cationes orgánicos que supuestamente contribuye a la eliminación renal del glicopirronio, aumentó la exposición total (AUC) al glicopirronio en un 22% y redujo la depuración renal en un 23%. A juzgar por la magnitud de estas variaciones, no cabe esperar que se produzca una interacción farmacológica de interés clínico cuando se administre Seebri Breezhaler junto con la cimetidina u otros inhibidores del transporte de cationes orgánicos.

Los estudios in vitro revelan que no es probable que Seebri Breezhaler inhiba o induzca el metabolismo de otros fármacos o procesos en los que participan los transportadores e fármacos. El metabolismo mediado por enzimas múltiples desempeña un papel secundario en la eliminación del glicopirronio. Es poco probable que la inhibición o la inducción del metabolismo del glicopirronio alteren de forma significativa la exposición sistémica al fármaco.

Mujeres con posibilidad de quedar embarazadas, embarazo, lactancia y fecundidad

Mujeres con posibilidad de quedar embarazadas

No existen recomendaciones especiales para las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas.

Sobredosis

Las dosis elevadas de glicopirronio pueden dar lugar a signos y síntomas anticolinérgicos, en cuyo caso puede estar indicado el tratamiento sintomático.

La administración de Seebri Breezhaler (en dosis totales de 100 y 200 µg) por vía inhalatoria oral una vez al día durante 28 días fue bien tolerada en los pacientes con EPOC.

No es probable que se produzca intoxicación aguda por ingestión fortuita de las cápsulas de Seebri Breezhaler, pues la biodisponibilidad oral es reducida (5% aproximadamente). Tras la administración intravenosa de 150 µg de bromuro de glicopirronio (equivalentes a 120 µg de glicopirronio) a voluntarios sanos, la concentración plasmática máxima y la exposición sistémica total fueron unas 50 y 6 veces mayores, respectivamente, que las obtenidas en el estado estacionario con la dosis recomendada de Seebri Breezhaler (50 µg, u.v.d) y fueron bien toleradas.

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:

- Prospecto internacional fecha de distribución 16 de septiembre de 2015
- Prospecto básico para el paciente versión 2.1
- **Modificación de la información farmacológica correspondiente a poblaciones especiales: disfunción hepática, pacientes pediátricos, mujeres con posibilidad de quedar embarazadas**
- **Modificación de precauciones y advertencias.**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones**
- **Modificación de información farmacológica correspondiente a sobredosis**

Los cuales figurarán en adelante:

Información farmacológica correspondiente a poblaciones especiales: disfunción hepática y pacientes pediátricos:

Disfunción hepática: No se han realizado estudios específicos en pacientes con disfunción hepática. Seebri Breezhaler se elimina principalmente por vía renal, de modo que no cabe esperar un aumento importante de la exposición en tales pacientes. No es preciso ajustar la dosis en los pacientes con disfunción hepática.

Pacientes pediátricos: Seebri Breezhaler no debe utilizarse en los pacientes menores de 18 años de edad.

Precauciones y advertencias:

No debe utilizarse a corto plazo: Seebri Breezhaler es un tratamiento de mantenimiento a largo plazo que se administra una vez al día y no está indicado para el tratamiento inicial de los episodios agudos de broncoespasmo, es decir, como terapia de rescate.

Hipersensibilidad: Se han notificado reacciones de hipersensibilidad inmediatamente después de la administración de Seebri Breezhaler. Si se manifiestan signos indicativos de reacciones alérgicas especialmente angioedema (lo cual incluye dificultad para respirar o ingerir, hinchazón de lengua, labios y rostro), urticaria o erupción cutánea, se debe retirar de inmediato Seebri Breezhaler e instituir un tratamiento alternativo.

Broncoespasmo paradójico: Al igual que sucede con otras terapias inhalatorias, la administración de Seebri Breezhaler puede provocar un broncoespasmo paradójico que puede ser mortal. En caso de broncoespasmo, hay que retirar el medicamento de inmediato e instituir un tratamiento alternativo.

Efectos anticolinérgicos: Como otros anticolinérgicos, Seebri Breezhaler debe utilizarse con cautela en los pacientes con glaucoma de ángulo estrecho o con retención urinaria. Se debe asesorar a los pacientes sobre los signos y síntomas de dicho glaucoma, y hay que pedirles que dejen de utilizar Seebri Breezhaler y que se pongan en contacto con el médico de inmediato cuando aparezcan tales signos y síntomas.

Pacientes con disfunción renal grave: En los pacientes con disfunción renal grave (tasa de filtración glomerular estimada inferior a 30 ml/min/1,73 m²) o con nefropatía terminal que necesitan diálisis, Seebri Breezhaler debe utilizarse solamente si los beneficios esperados justifican los riesgos.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil toxicológico:

La seguridad y la tolerabilidad de Seebri Breezhaler (en la dosis recomendada de 50 µg, administrada u.v.d) se evaluaron en 1353 pacientes con EPOC. De dichos pacientes, 842 recibieron tratamiento durante al menos 26 semanas y 351, por lo menos durante 52 semanas.

Las reacciones adversas más características son los síntomas relacionados con los efectos anticolinérgicos del medicamento. Entre las reacciones adversas

relacionadas con la tolerabilidad local se han descrito irritación de la garganta, rinofaringitis, rinitis y sinusitis.

En el estudio de 12 meses de duración, las siguientes reacciones adversas fueron más frecuentes en el grupo de Seebri Breezhaler que en el del placebo: rinofaringitis (9,0 frente a 5,6%), vómitos (1,3 frente a 0,7%), dolor osteomuscular (1,1 frente a 0,7%), dolor cervical (1,3 frente a 0,7%), diabetes mellitus (0,8 frente a 0%).

Reacciones adversas en notificaciones espontáneas y casos publicados (De frecuencia desconocida)

Durante la comercialización de Seebri Breezhaler se han notificado las reacciones adversas que se indican a continuación. Dado que estas reacciones han sido notificadas voluntariamente y derivan de una población de tamaño indeterminado, no es posible hacer una estimación fiable de su frecuencia, por lo que se clasifican como reacciones de frecuencia desconocida. Las reacciones adversas se han ordenado por clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas se clasifican por orden decreciente de gravedad.

Tabla 2 Reacciones adversas en notificaciones espontáneas (de frecuencia desconocida):

Trastornos del sistema inmunitario
Angioedema; hipersensibilidad
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
Broncoespasmo paradójico
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Prurito

Descripción de reacciones adversas específicas:

La reacción adversa anticolinérgica más frecuente fue la sequedad bucal. La mayoría de los casos de sequedad bucal estaban posiblemente relacionados con el medicamento y eran de naturaleza leve; ninguno de ellos resultó grave. Los pocos exantemas registrados fueron generalmente de naturaleza leve.

Poblaciones especiales: En los pacientes mayores de 75 años de edad, se observó una mayor frecuencia de infecciones en las vías urinarias y de cefalea en el grupo de Seebri Breezhaler que en el placebo (3,0 frente a 1,5% y 2,3 frente a 0%, respectivamente).

Interacciones:

No se ha estudiado la administración de Seebri Breezhaler junto con medicamentos inhalados que contienen anticolinérgicos y, por consiguiente, como en el caso de otros anticolinérgicos, no se recomienda.

La administración simultánea de glicopirronio (Seebri Breezhaler) y de indacaterol (un agonista adrenérgico β_2) inhalado por vía oral no alteró la farmacocinética de ninguno de los dos fármacos en las condiciones del estado estacionario de ambos.

Aunque no se han llevado a cabo estudios formales de interacciones farmacológicas, Seebri Breezhaler se ha usado junto con otros fármacos utilizados frecuentemente en el tratamiento de la EPOC sin que se hayan encontrado indicios clínicos de interacciones farmacológicas. Entre dichos fármacos se encuentran los broncodilatadores simpaticomiméticos, las metilxantinas, y los corticoesteroides orales o inhalados.

En un estudio clínico efectuado en voluntarios sanos, la cimetidina, un inhibidor del transporte de cationes orgánicos que supuestamente contribuye a la eliminación renal del glicopirronio, aumentó la exposición total (AUC) al glicopirronio en un 22% y redujo la depuración renal en un 23%. A juzgar por la magnitud de estas variaciones, no cabe esperar que se produzca una interacción farmacológica de interés clínico cuando se administre Seebri Breezhaler junto con la cimetidina u otros inhibidores del transporte de cationes orgánicos.

Los estudios in vitro revelan que no es probable que Seebri Breezhaler inhiba o induzca el metabolismo de otros fármacos o procesos en los que participan los transportadores e fármacos. El metabolismo mediado por enzimas múltiples desempeña un papel secundario en la eliminación del glicopirronio. Es poco probable que la inhibición o la inducción del metabolismo del glicopirronio alteren de forma significativa la exposición sistémica al fármaco.

Información farmacológica correspondiente a mujeres con posibilidad de quedar embarazadas:

No existen recomendaciones especiales para las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas.

Sobredosis:

Las dosis elevadas de glicopirronio pueden dar lugar a signos y síntomas anticolinérgicos, en cuyo caso puede estar indicado el tratamiento sintomático.

La administración de Seebri Breezhaler (en dosis totales de 100 y 200 µg) por vía inhalatoria oral una vez al día durante 28 días fue bien tolerada en los pacientes con EPOC.

No es probable que se produzca intoxicación aguda por ingestión fortuita de las cápsulas de Seebri Breezhaler, pues la biodisponibilidad oral es reducida (5% aproximadamente).

Tras la administración intravenosa de 150 µg de bromuro de glicopirronio (equivalentes a 120 µg de glicopirronio) a voluntarios sanos, la concentración plasmática máxima y la exposición sistémica total fueron unas 50 y 6 veces mayores, respectivamente, que las obtenidas en el estado estacionario con la dosis recomendada de Seebri Breezhaler (50 µg, u.v.d) y fueron bien toleradas.

3.6. INFORMES DE SEGURIDAD

3.6.1. NIFEDIPINO

Radicado : 15125754
 Fecha : 26/11/2015
 Interesado : Dirección de Medicamentos y productos Biológicos.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al concepto emitido en el Acta No. 12 de 2015, numeral 3.11.5 en el sentido de allegar información de seguridad referente a los medicamentos que contienen como principio activo Nifedipino en especial lo relacionado con las formas de liberación.

Teniendo en cuenta lo anterior, el Grupo de Farmacovigilancia presenta el siguiente análisis y recomendaciones:

- En general la formulación de comprimidos de liberación modificada son la primera elección terapéutica, por ser estos más seguros.
- Se debe tener precaución con el uso de nifedipino en pacientes con angina inestable, por riesgo de incremento de la misma.
- Según lo reportado en la literatura se evidencia un aumento del riesgo cardiovascular en pacientes con angina estable en tratamiento con nifedipino de liberación inmediata como monoterapia.

Es importante señalar que la FDA no incluye dentro de las indicaciones del nifedipino de liberación inmediata la angina, pero por el contrario la EMA la incluye tanto en monoterapia como en terapia combinada.

Revisada la literatura se identificó que la FDA en lo referente al uso de nifedipino de liberación inmediata, considera que sólo debe usarse en terapia combinada con otro agente para angina estable crónica; dentro de las indicaciones aprobadas por el INVIMA no se evidencia en que tipo de angina es procedente el uso de nifedipino de liberación inmediata, ni la forma de tratamiento (monoterapia o terapia combinada), por tanto se pone a consideración de la sala especializada la relevancia del hallazgo.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora acusa recibo de la información presentada por el Grupo de Farmacovigilancia de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos.

3.6.2. MICOFENOLATO

Radicado : 15130478
 Fecha : 11/12/2015
 Interesado : Dirección de Medicamentos y productos Biológicos.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora Información de seguridad referente a los medicamentos que contienen como principio activo micofenolato frente al comunicado emitido por la (EMA) Agencia de Medicamentos Europea.

Lo anterior teniendo en cuenta que en Octubre de 2015, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) recomendó adicionar medidas preventivas en el uso de micofenolato en el embarazo, por el riesgo que se ha evidenciado de presencia de malformaciones congénitas y aborto espontaneo tras la exposición de mujeres embarazadas al micofenolato.

Dentro de la información se señala que una mujer embarazada se expone al micofenolato, ya sea tomado por ella misma o a través de relaciones sexuales con una pareja que esté tomando el medicamento; aproximadamente la mitad de los embarazos terminan en aborto involuntario y alrededor de una cuarta parte de los que llegan al final del embarazo nacen con defectos de nacimiento.

Es importante que las mujeres en edad fértil se realicen una prueba de embarazo previo al inicio del tratamiento, la prueba debe repetirse a lo largo del tratamiento si fuera necesario.

Una revisión acumulada encontró que alrededor del 45 al 49% de los embarazos en mujeres expuestas al micofenolato resultó en aborto espontáneo, en comparación con las frecuencias del 12 a 33% reportadas en los pacientes de trasplante de órganos sólidos tratados con otros inmunosupresores.

La incidencia de malformaciones en los hijos de madres expuestas al micofenolato durante el embarazo es del 23 al 27% en comparación con el 4 al 5% en los pacientes trasplantados tratados con otros inmunosupresores, y del 2 al 3% en la población general; las malformaciones asociadas con micofenolato incluyen anomalías en los oídos, los ojos, cardiopatías congénitas, malformaciones traqueo esofágicas como la atresia esofágica, efectos sobre el sistema nervioso, como la espina bífida y anomalías renales.

De la misma manera el 23 de Octubre del presente año la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios público que posterior a la revisión de los datos disponibles sobre el riesgo de malformaciones congénitas asociadas a la administración de micofenolato, se confirma el efecto teratogénico en humanos, cuando se está expuesto a este medicamento ya que durante el embarazo se incrementa el riesgo de malformaciones congénitas y de aborto espontáneo.

La incidencia de malformaciones congénitas se estima en un 23%-27% de los recién nacidos vivos de mujeres expuestas al micofenolato frente a un 4%-5% en mujeres tratadas durante el embarazo con otros inmunosupresores; Por otra parte se han notificado casos de aborto espontáneo en un 45%-49% de las mujeres expuestas a micofenolato frente al 12-33% en mujeres tratadas durante el embarazo con otros inmunosupresores.

Las malformaciones más frecuentemente identificadas son: faciales (labio leporino, paladar hendido, micrognatia, hipertelorismo); oculares (coloboma); óticas (atresia del conducto auditivo externo); traqueo esofágicas (atresia de esófago); digitales (polidactilia, sindactilia); renales; cardíacas (defectos de los septos auriculares y ventriculares) y del sistema nervioso (espina bífida).

Teniendo en cuenta lo anterior, el Grupo de Farmacovigilancia presenta el siguiente análisis y recomendaciones:

- Se recomienda incluir como contraindicación: embarazo y lactancia, en todos los productos que contengan como principio activo micofenolato.
- Se recomienda incluir en las advertencias que previo inicio de tratamiento con este producto se deberá contar con una prueba de embarazo negativa, lo anterior con el

ánimo de proteger a esta población de posibles abortos y de que sus hijos nazcan con malformaciones.

- Se recomienda señalar dentro de las advertencias de todos los productos que contienen micofenolato, que el mismo no debe utilizarse en mujeres en edad fértil a menos que utilicen anticoncepción altamente eficaz. Las mujeres deben usar dos métodos anticonceptivos confiables simultáneamente antes, durante y 6 semanas después del tratamiento.
- Se recomienda señalar dentro de las Advertencias que los hombres sexualmente activos (incluyendo vasectomizados) que toman micofenolato deben usar preservativo durante el tratamiento y 90 días posteriores a la terminación del mismo; igualmente su pareja debe usar anticonceptivos durante el mismo periodo de tiempo.
- Los pacientes deben ser advertidos de no donar sangre durante o 6 semanas después de suspender el tratamiento, y los hombres no deben donar esperma durante el tratamiento o 90 días después de suspenderlo.

CONCEPTO: CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, recomienda llamar a Revisión de Oficio a todos los productos con principio activo micofenolato o ácido micofenólico, con el fin de ajustar su información farmacológica en lo siguiente:

- **Incluir contraindicaciones: Embarazo y lactancia.**
- **Incluir en las Advertencias:**
 - **Previo inicio de tratamiento con este producto se deberá contar con una prueba de embarazo negativa, lo anterior con el ánimo de proteger a esta población de posibles abortos y de que sus hijos nazcan con malformaciones.**
 - **No debe utilizarse en mujeres en edad fértil a menos que utilicen anticoncepción altamente eficaz. Las mujeres deben usar dos métodos anticonceptivos confiables simultáneamente antes, durante y 6 semanas después del tratamiento.**
 - **Los hombres sexualmente activos (incluyendo vasectomizados) que toman micofenolato deben usar preservativo durante el tratamiento y 90 días posteriores a la terminación del mismo; igualmente su pareja debe usar anticonceptivos durante el mismo periodo de tiempo.**
 - **Los pacientes deben ser advertidos de no donar sangre durante o 6 semanas después de suspender el tratamiento, y los hombres no deben donar esperma durante el tratamiento o 90 días después de suspenderlo.**

3.6.3. INHIBIDORES DE DIPEPTIDIL PEPTIDASA-4 (DPP-4)

Radicado : 15130489
 Fecha : 11/12/2015
 Interesado : Dirección de Medicamentos y productos Biológicos.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora información de seguridad referente al uso de medicamentos inhibidores de dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4): Sitagliptina, Saxagliptina, Linagliptina y Alogliptina en respuesta al comunicado emitido por la (FDA), Food and Drugs Administration.

Lo anterior teniendo en cuenta el resumen de las 11 entidades regulatorias internacionales revisadas, 1 de ellas ha realizado pronunciamiento con respecto al conocimiento de la información de seguridad de los inhibidores de la DPP-4 donde se señala que pueden causar dolor en las articulaciones.

Teniendo en cuenta lo anterior, el Grupo de Farmacovigilancia presenta el siguiente análisis y recomendaciones:

Una vez revisados los insertos de los productos aprobados en Colombia se evidenció que los que contienen sitagliptina cuentan dentro de su información para prescribir (IPP), con la advertencia: el uso de éste puede asociarse a la presentación de artralgia. Por su parte, los medicamentos con Linagliptina y Alogliptina no cuentan con dicha advertencia.

Por último los medicamentos con Saxagliptina, incluyen dentro de las advertencias establecidas en el inserto las artralgias, estos se encuentran en proceso de aprobación por parte de la Sala especializada de medicamentos y productos Biológicos.

- Se recomienda incluir la advertencia sobre artralgia dentro de los productos que contienen inhibidores de dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4) Sitagliptina, Saxagliptina, Linagliptina y Alogliptina
- Se recomienda realizar un seguimiento a los pacientes que se encuentren en tratamiento con medicamentos que contienen como principio activo inhibidores de dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4) Sitagliptina, Saxagliptina, Linagliptina y Alogliptina
- Reportar los eventos adversos asociados a medicamentos que contienen como principio activo inhibidores de dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4) Sitagliptina, Saxagliptina, Linagliptina y Alogliptina al Programa Nacional de Farmacovigilancia del INVIMA.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, acusa recibo de la información allegada por el interesado y estará pendiente de incluir las recomendaciones del Grupo de Farmacovigilancia para estos productos, sin embargo no amerita llamado a revisión de oficio por cuanto la advertencia no

implica un riesgo de seguridad inminente para la población.

3.6.4. CANAGLIFLOZINA

Radicado : 15130465
 Fecha : 11/12/2015
 Interesado : Dirección de Medicamentos y productos Biológicos.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora información de seguridad referente al uso del producto Canagliflozina utilizado como medicamento para Diabetes Mellitus Tipo 2, frente al comunicado emitido por la (FDA) Agencia de Medicamentos y Alimentos de los Estados Unidos.

Lo anterior teniendo en cuenta que una vez revisada la información proveniente de la FDA, se procedió a la búsqueda en otras agencias regulatorias, con el fin de establecer la gestión o informes emitidos en lo referente con la alerta. Se listan a continuación los enlaces de interés, con la descripción del comunicado emitido por cada agencia.

Teniendo en cuenta lo anterior, el Grupo de Farmacovigilancia presenta el siguiente análisis y recomendaciones:

Una vez revisados la información de los productos aprobados en Colombia se evidenció que no cuentan dentro de su información con la advertencia, que su uso puede asociarse con un incremento del riesgo de fracturas óseas y disminución en la densidad mineral ósea, por lo tanto:

- Se recomienda incluir la advertencia sobre el incremento del riesgo de fracturas óseas en pacientes que usan Canagliflozina como principio activo único o en combinación.
- Se recomienda incluir la advertencia sobre la disminución en la densidad mineral ósea de la columna lumbar y de cadera en pacientes que usan Canagliflozina como principio activo único o en combinación.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, recomienda llamar a Revisión de Oficio a todos los productos con principio activo Canagliflozina, con el fin de ajustar su información farmacológica en lo siguiente:

- Incluir en las advertencias:

- El incremento del riesgo de fracturas óseas en pacientes que usan Canagliflozina como principio activo único o en combinación
- La disminución en la densidad mineral ósea de la columna lumbar y de cadera en pacientes que usan Canagliflozina como principio activo único o en combinación.

3.6.5. RADICADO 16001961

Fecha : 08/01/2015

Interesado : Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora evaluación y revisión de la alerta mundial del protocolo EVP-6124-016 y EVP-6124-017 radicado 15115983 y 15115985 con fecha 30/10/2015, en el sentido de indicar que el patrocinador notifico al INVIMA en el mes de septiembre la suspensión de los estudios clínicos relacionados con el programa de enfermedad de Alzheimer (ECP-6124-024, EVP-6124-025 y EVP-6124-026) en el que se evalúa la molécula de Encenicline (EVP-6124) a partir del 1 de Septiembre de 2015 por parte de la Food and Drug Administration (FDA), adicionalmente informa que el 10 de septiembre de 2015 fue suspendido el estudio de extensión EVP-6124-017.

Una vez analizada la documentación allegada se considera que la información debe ser conocida y evaluada por la Sala Especializada de medicamentos y Productos Biológicos con el fin de definir si se requiere otras intervenciones adicionales a las ya requeridas.

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.

3.6.6. GARDASIL

Radicado : 16001991

Fecha : 08/01/2016

Interesado : Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora información de seguridad sobre las contraindicaciones y advertencias establecidas para Gardasil® y Cervarix®, teniendo en cuenta el último concepto emitido por el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia Europeo (PRAC), quienes revisaron los datos disponibles sobre reportes de estas vacunas con el objeto de clarificar si existe una vinculación entre la administración de las

vacunas frente al virus del papiloma humano y la aparición de dos síndromes: el síndrome de dolor regional complejo (en inglés CRPS) y el síndrome de taquicardia postural ortostática (en inglés POTS).

Lo anterior, teniendo en cuenta que el 13 de julio de 2015, la agencia española de medicamentos y productos sanitarios AEMPS informo mediante una nota informativa que el comité para la Evaluación de Riesgos en farmacovigilancia europeo (PRAC) revisaría la información disponible sobre el síndrome de dolor regional complejo y el síndrome de taquicardia postural ortostática y su posible relación con la administración de las vacunas frente al virus del papiloma humano. Esta revisión no conllevó en su momento a ningún cambio en las condiciones de autorización de las vacunas frente al VPH y su balance beneficio-riesgo.

Por otra parte, la PRAC evaluó los casos notificados presentados posteriormente a la administración de la vacuna frente a VPH y los comparó con los casos que podrían esperarse en la población femenina de edad similar. Dicho análisis no apoya que ocurran más casos con posterioridad a la vacunación aun teniendo en cuenta la posible infranotificación de casos. Tampoco se han apreciado la existencia de un patrón temporal entre la administración de la vacuna y la aparición de los síntomas.

El comité para la Evaluación de Riesgos de Farmacovigilancia Europeo (PRAC) concluyó que los datos disponibles no apoyan que la administración de la vacuna frente al virus del papiloma humano (VPH) pueda causar el síndrome de dolor regional complejo (CRPS) ni el síndrome de taquicardia postural ortostática (POTS). El balance beneficio riesgo de estas vacunas se sigue considerando positivo y no se han recomendado cambios en sus condiciones de uso autorizadas.

Por lo anterior, el Grupo de Programas Especiales – Farmacovigilancia recomienda como análisis y propuesta, considerar la modificación de la advertencia establecida por la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora mediante acta 24 de 2014 numeral 3.6.2 en los insertos, información para prescribir, etiquetas, cajas plegadizas para cada uno de los productos con el fin de aclarar:

Después de cualquier vacunación, o incluso antes, se puede producir especialmente en adolescentes, síncope (desmayos), algunas veces asociados a caídas, como una respuesta psicógena a la inyección de la aguja. Durante la recuperación éste puede ir acompañado de varios signos neurológicos tales como deterioro visual transitorio, parestesia y movimientos tónico-clónicos en extremidades. Por lo tanto, debe observarse cuidadosamente a los vacunados durante aproximadamente 15 minutos después de la administración de la vacuna.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que la

advertencia debe mantenerse por cuanto los efectos adversos relatados en el informe de seguridad (síndrome de dolor regional complejo y síndrome de taquicardia postural ortostática) obedecen a cuadros clínicos de largo plazo, en tanto que la advertencia hace referencia a los efectos agudos, que pueden presentarse con la mayoría de las vacunas.

3.6.7. FENITOINA

Radicado : 16001965
 Fecha : 08/01/2016
 Interesado : Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora llamar a revisión de oficio el medicamento Fenitoina tableta de 100mg con registro sanitario INVIMA2012M-0013326, para la verificación de la actualización de la técnica analítica registrada en el expediente, lo anterior sustentado en resultados no conforme en muestras comerciales del medicamento para la pruebas de valoración del principio activo y uniformidad del concepto.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, recomienda llamar a Revisión de Oficio el medicamento Fenitoina tableta de 100mg con registro sanitario INVIMA2012M-0013326, para la verificación de la actualización de la técnica analítica registrada en el expediente, lo anterior sustentado en resultados no conformes en muestras comerciales del medicamento para la pruebas de valoración del principio activo y uniformidad del concepto.

3.6.8. CARBAMAZEPINA

Radicado : 16001980
 Fecha : 08/01/2016
 Interesado : Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora llamar a revisión de oficio el medicamento Carbamazepina tableta de 200mg con registro sanitario INVIMA2007M-006692 R1, para la verificación de la actualización de la técnica analítica registrada en el expediente, lo anterior sustentado en resultados no conforme en muestras comerciales del medicamento para las pruebas de disolución.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, recomienda llamar a Revisión de Oficio al medicamento Carbamazepina tableta de 200mg con registro sanitario INVIMA2007M-006692 R1, para la verificación de la actualización de la técnica analítica registrada en el expediente, lo anterior sustentado en resultados no conforme en muestras comerciales del medicamento para las pruebas de disolución.

3.6.9. WARFARINA

Radicado : 16001967
 Fecha : 08/01/2015
 Interesado : Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora llamar a revisión de oficio el medicamento Warfarina tableta de 5mg con registro sanitario INVIMA 2010M-0010689, para la verificación y actualización de la técnica analítica registrada en el expediente, lo anterior sustentado en resultados no conforme en muestras comerciales del medicamento para las pruebas de valoración del principio activo, uniformidad de contenido y disolución.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, recomienda llamar a Revisión de Oficio al medicamento Warfarina tableta de 5mg con registro sanitario INVIMA 2010M-0010689, para la verificación y actualización de la técnica analítica registrada en el expediente, lo anterior sustentado en resultados no conforme en muestras comerciales del medicamento para las pruebas de valoración del principio activo, uniformidad de contenido y disolución.

3.6.10. CREMA DIVINA

Radicado : 15099012
 Fecha : 22/09/2015
 Interesado : Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora llamar a revisión de oficio con el fin de garantizar el cumplimiento de las disposiciones legales establecidas en el Decreto 677 de 1995 y las condiciones en que fue otorgado el Registro Sanitario así:

EXPEDIENTE	MEDICAMENTO	REGISTRO SANITARIO	ESTADO	VIGENCIA
19988657	CREMA DIVINA	INVIMA 2008M-0008785	VIGENTE	11/12/2018

Lo anterior, teniendo en cuenta que verificado el nombre solicitado con la marca “CREMA DIVINA” en la página oficial de la superintendencia de industria y comercio, se pudo establecer que el registro marcario se encuentra negado.

En consecuencia, se establece la obligatoriedad de presentar modificación al Registro Sanitario en el sentido de cambiar el nombre del producto, a partir de la fecha de ejecutoria de la Resolución que se emita producto del llamado a Revisión de Oficio.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, recomienda llamar a Revisión de Oficio al producto Crema Divina con expediente: 19988657 y Registro Sanitario: INVIMA 2008M-0008785.

3.6.11. MILPAX SUSPENSIÓN

Radicado : 15110753
Fecha : 19/10/2015
Interesado : Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora llamar a revisión de oficio al medicamento:

EXPEDIENTE	MEDICAMENTO	REGISTRO SANITARIO	ESTADO	VIGENCIA
24380	Milpax Suspensión	INVIMA 2007M-006932-R1	Vigente	28/11/2017

La anterior solicitud se fundamenta en denuncia allegadas a la Dirección donde se evidencia que el etiquetado del producto contraviene lo establecido en el Artículo 72 del decreto 677 de 1995.

No respondió satisfactoriamente ver Acta No. 16 de 2015, numeral 3.12.1

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, recomienda llamar a Revisión de Oficio al producto Milpax Suspensión con expediente 24380 y Registro Sanitario INVIMA 2007M-006932-R1, con el fin de ajustar en el etiquetado

lo siguiente:

Posología: Adultos, embarazadas y niños mayores de 12 años, 10 a 20 mL después de las comidas y al acostarse. Niños de 6 a 12 años, 5 a 10 mL después de las comidas y al acostarse. No se recomienda su uso en niños menores de 6 años.

Retirar la palabra “children” de la etiqueta, porque puede generar confusiones para su uso por parte de los pacientes. Lo anterior dado que no se ajusto a los conceptos emitidos mediante Acta No. 02 de 2015, numeral 3.1.9.9., y Acta No. 16 de 2015, numeral 3.12.1.

3.6.12. METRONIDAZOL 250 mg/5 mL

Radicado : 15099144
 Fecha : 22/09/2015
 Interesado : Grupo de Programas Especiales de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora llamar a revisión de oficio al titular del Registro Sanitario del Producto Metronidazol 250MG/5ML con Registro Sanitario 2005M-0004754, con el fin de actualizar las técnica analíticas de acuerdo con la UPS vigente. Lo anterior, legalmente sustentado en el Decreto 677 de 1995 literal “b) actualizar las metodologías analíticas aprobadas en los registros, de acuerdo con los avances científicos y tecnológicos que se presenten en el campo de los medicamentos y los demás productos objeto de este decreto, cuando estos avances deban adoptarse inmediatamente”.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, recomienda llamar a Revisión de Oficio al producto Metronidazol 250 mg/5 mL con expediente 19948389 y Registro Sanitario 2005M-0004754, con el fin de actualizar las técnicas analíticas de acuerdo con la USP vigente.

**3.6.13. TIROXIN 100
 TIROXIN 50 µg**

Radicado : 15099115
 Fecha : 22/09/2015

Interesado : Grupo de Programas Especiales de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora llamar a revisión de oficio al titular del Registro Sanitario de los productos Tiroxin 100 con Registro Sanitario 2006M-005064 y Tiroxin 50 mcg con Registro Sanitario 2006M-0005365, con el fin de actualizar las técnica analíticas de acuerdo con la UPS vigente. Lo anterior, legalmente sustentado en el Decreto 677 de 1995 literal “b) actualizar las metodologías analíticas aprobadas en los registros, de acuerdo con los avances científicos y tecnológicos que se presenten en el campo de los medicamentos y los demás productos objeto de este decreto, cuando estos avances deban adoptarse inmediatamente”.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, recomienda llamar a Revisión de Oficio a los productos Tiroxin 100 con expediente 42722 y Registro Sanitario 2006M-005064 y Tiroxin 50 µg con expediente 19960116 y Registro Sanitario 2006M-0005365, con el fin de actualizar las técnicas analíticas de acuerdo con la UPS vigente.

3.8. RECURSO DE REPOSICIÓN

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

Expediente : 19956000/19956001
 Radicado : 2014102160/2014102156/2015025082/2015023763/2015151827
 Fecha : 2015/11/13
 Interesado : F. Hoffmann-La Roche LTD.

Composición:
 Cada vial contiene bevacizumab 100 mg
 Cada vial contiene bevacizumab 400 mg

Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión, polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Avastin concentrado para solución para infusión 100 mg / 4mL

Asociación en la quimioterapia a base de fluoropirimidinas como tratamiento de primera línea en pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto.

Tratamiento de primera línea del cáncer renal avanzado y/o metastásico en combinación con interferón alfa-2a (INF).

Avastin® en combinación con quimioterapia basada en platino, en primera línea en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM), no escamoso, irreseccable, localmente avanzado, metastásico o recurrente.

Tratamiento de glioblastoma con enfermedad progresiva posterior a terapia previa. Avastin® en combinación con carboplatino y paclitaxel está indicado para el tratamiento adyuvante ("front line") de los pacientes adultos con cáncer epitelial de ovario avanzado (international federation of gynecology and obstetrics) (figo) IV.

- Avastin® concentrado para solución para infusión 400 mg/16 mL

-Asociación en la quimioterapia a base de fluoropirimidinas como tratamiento de primera línea en pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto.

-Tratamiento de primera línea del cáncer renal avanzado y/o metastásico en combinación con interferón alfa-2a (inf).

-Avastin en combinación con quimioterapia basada en platino, en primera línea en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM), no escamoso, irreseccable, localmente avanzado, metastásico o recurrente.

-Tratamiento de glioblastoma con enfermedad progresiva posterior a terapia previa.

Contraindicaciones: En los pacientes con metástasis no tratadas en el sistema nervioso central, hipersensibilidad conocida a:

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

El interesado presenta recurso de reposición contra la resolución 2015043059 generada por concepto emitido mediante Acta No. 17 de 2015, numeral 3.3.7., para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Nuevas Indicaciones: Adicional a las aprobadas
- Información para prescribir e inserto Marzo 2014

Nuevas Indicaciones: Adicional a las aprobadas

“Avastin (Bevacizumab) en asociación con Quimioterapia basada en platinos (cisplatino)

más Paclitaxel o Topotecán mas Paclitaxel, está indicado como tratamiento del carcinoma de cuello uterino persistente, recidivante o metastásico”

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado aclaro las inquietudes planteadas mediante No. 17 de 2015, numeral 3.3.7., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la modificación de Indicaciones para el producto de la referencia, únicamente así:

Nuevas indicaciones: Adicional a las aprobadas

“Avastin (Bevacizumab) en asociación con Quimioterapia basada en platinos (cisplatino) más Paclitaxel o Topotecán mas Paclitaxel, está indicado como tratamiento del carcinoma de cuello uterino persistente, recidivante o metastásico”

Por último, la Sala recomiend aprobar la Información para prescribir y el inserto Marzo 2014, para el producto de la referencia.

3.8.2. PERJETA 420 mg

Expediente : 20060320
 Radicado : 2014075173/2015038058/2015154776
 Fecha : 2015/11/20
 Interesado : Productos Roche S.A.

Composición: Cada vial contiene 420 mg de pertuzumab

Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión

Indicaciones: Está indicado en combinación con trastuzumab y docetaxel para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 positivo quienes no han recibido terapia previa con antiher2 o quimioterapia para la enfermedad metastásica.

Contraindicaciones: Perjeta está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a pertuzumab o a cualquiera de sus excipientes. Embarazo (categoría D).

El interesado presenta recurso reposición frente a la Resolución No. 2015043057 generado por concepto emitido mediante, Acta No. 14 de 2015, numeral 3.3.10., para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Nuevas indicaciones:

Perjeta está indicado en combinación con trastuzumab y docetaxel para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama HER2-positivo metastásico que no hayan recibido tratamiento previo con un antiHER2 o quimioterapia para la enfermedad metastásica.

Tratamiento neoadyuvante del cáncer de mama.

Perjeta está indicado en combinación con Herceptin y docetaxel para el tratamiento neoadyuvante de pacientes con cáncer de mama HER2-positivo, localmente avanzado, inflamatorio o precoz (>2 cm de diámetro) como parte de un régimen que contenga fluorouracilo, epirubicina y ciclofosfamida (FEC) o carboplatino.

- Nuevas Advertencias y precauciones

Disfunción ventricular izquierda:

Se han notificado casos de reducción de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) con fármacos que inhiben la actividad de HER2, incluido Perjeta. En el ensayo fundamental de fase III CLEOPATRA en pacientes con cáncer de mama metastásico, el uso de Perjeta junto a Herceptin y docetaxel no se asoció con un aumento de la incidencia de disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (DSVI Insuficiencia cardiaca congestiva) ni una disminución de la FEVI en comparación con placebo en combinación con Herceptin y docetaxel.

No obstante, los pacientes que han recibido anteriormente antraciclinas o radioterapia en la zona torácica pueden correr un mayor riesgo de disminución de la FEVI.

En pacientes bajo tratamiento neoadyuvante (estudio NEOSPHERE), la incidencia de DVI fue mayor en los grupos tratados con Perjeta que en el grupo tratado con Herceptin y docetaxel. Se observó un aumento de la incidencia de reducción de la FEVI en pacientes tratadas con Perjeta en combinación con Herceptin y docetaxel; la FEVI se recuperó hasta alcanzar valores $\geq 50\%$ en todas las pacientes.

No se ha estudiado el uso de Perjeta en pacientes con: FEVI anterior al tratamiento $\geq 50\%$; antecedentes de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC); disminución de la FEVI a $\leq 50\%$ durante el tratamiento adyuvante anterior con Herceptin; enfermedades que puedan afectar a la función ventricular izquierda, como la hipertensión arterial no controlada, el infarto de miocardio reciente, arritmias cardíacas graves que requieran tratamiento o exposición acumulada a las antraciclinas hasta >360 mg/m² de doxorubicina o su equivalente.

Se debe evaluar la FEVI antes de iniciar el tratamiento con Perjeta y a intervalos regulares durante el tratamiento (por ejemplo, trimestralmente en el tratamiento del cáncer metastásico y cada 6 semanas en el tratamiento neoadyuvante) a fin de comprobar si la FEVI se encuentra dentro de los límites normales del centro. Si la FEVI es $<40\%$ o del 40%-45% y se asocia con una disminución ≥ 10 puntos del valor anterior al tratamiento,

se interrumpirá la administración de Perjeta y Herceptin y se volverá a evaluar la FEVI en un plazo de 3 semanas aproximadamente. Si en ese plazo no ha mejorado la FEVI, o ha disminuido aún más, se debe plantear seriamente la suspensión definitiva del tratamiento con Perjeta y Herceptin, a no ser que los beneficios para el paciente superen a los riesgos.

Reacciones relacionadas con la infusión:

Perjeta se ha asociado con reacciones a la infusión y reacciones de hipersensibilidad. Tras la administración de Perjeta se recomienda observar estrechamente al paciente durante 60 minutos después de la primera infusión y durante 30 minutos después de las infusiones posteriores. Si se produjera una reacción importante asociada con la infusión, se reducirá la velocidad de ésta o se interrumpirá y se administrará el tratamiento médico apropiado. Se debe evaluar y vigilar estrechamente a los pacientes hasta que desaparezcan completamente los signos y síntomas. Se planteará la suspensión definitiva en los pacientes que sufran reacciones graves relacionadas con la infusión. La evaluación clínica debe basarse en la gravedad de la reacción precedente y en la respuesta al tratamiento que se administró para tratarla.

Reacciones de hipersensibilidad y anafilaxia:

Se debe observar estrechamente a los pacientes para detectar reacciones de hipersensibilidad. Se han observado casos de hipersensibilidad grave, incluida la anafilaxia, en ensayos clínicos con el tratamiento con Perjeta. Se debe disponer de medicamentos para tratar tales reacciones, así como equipo de emergencia, para utilizarlos de inmediato. Perjeta está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al pertuzumab o a cualquiera de los excipientes.

- Posología y forma de administración:

Los pacientes tratados con Perjeta deben presentar un estado tumoral HER2- positivo, definido como una puntuación 3+ por IHQ o un índice >2,0 por FISH en un análisis validado.

Para asegurar resultados precisos y reproducibles, la prueba se debe realizar en un laboratorio especializado, que pueda garantizar la validación de los procedimientos de análisis.

Para obtener instrucciones completas sobre el desempeño del ensayo y la interpretación, favor consultar los insertos de los ensayos de pruebas de HER2 validados.

La sustitución por cualquier otro medicamento biológico requiere el consentimiento del médico prescriptor.

Con el fin de prevenir errores de medicación, es importante revisar las etiquetas de los viales para asegurar que el medicamento a preparar y administrar es Perjeta.

La terapia con Perjeta sólo debe ser administrada bajo la supervisión de un profesional de la salud con experiencia en el tratamiento de pacientes con cáncer.

Perjeta debe ser diluido por un profesional de la salud y administrado como una infusión intravenosa. Perjeta no debe administrarse en inyección I.V. rápida o bolo I.V.

Posología y administración de Perjeta en combinación con Herceptin y docetaxel:

Cáncer de mama metastásico:

La dosis inicial recomendada de Perjeta es de 840 mg, administrada en infusión I.V. de 60 minutos.

Después debe administrarse una dosis de 420 mg, en infusión I.V. de 30- 60 minutos, cada 3 semanas.

Cuando se administre con Perjeta, la dosis inicial recomendada de Herceptin es de 8 mg/kg, seguida de 6 mg/kg cada 3 semanas, siempre en infusión I.V.

Cuando se administre con Perjeta, la dosis inicial recomendada de docetaxel es de 75 mg/m². Si se tolera bien, esta dosis puede elevarse escalonadamente hasta 100 mg/m².

Los medicamentos deberán ser administrados secuencialmente. Perjeta y Herceptin (trastuzumab) pueden administrarse en cualquier orden. Cuando el paciente recibe docetaxel, éste debe administrarse después de Perjeta y Herceptin (trastuzumab). Se recomienda un periodo de observación de 30-60 minutos después de cada infusión con Perjeta y antes del inicio de cualquier infusión subsecuente de Herceptin o docetaxel.

Tratamiento neoadyuvante del cáncer de mama:

Perjeta, Herceptin y docetaxel deben administrarse como se ha indicado (para el cáncer de mama metastásico) como parte de uno de los siguientes regímenes:

- ✓ Durante 3 ciclos después del tratamiento con FEC
- ✓ Durante 4 ciclos antes del tratamiento con FEC
- ✓ Durante 6 ciclos con carboplatino (no se recomienda aumentar la dosis de docetaxel por encima de 75 mg/m²).

Después del tratamiento quirúrgico, los pacientes deben recibir terapia adyuvante con Herceptin hasta concluir 1 año de tratamiento.

No hay pruebas suficientes para recomendar la administración concomitante de una antraciclina con Perjeta.

Duración del tratamiento:

Cáncer de mama metastásico:

Se recomienda tratar a los pacientes con Perjeta hasta la progresión de la enfermedad o hasta que aparezcan reacciones adversas que no puedan resolverse con tratamiento.

Tratamiento neoadyuvante del cáncer de mama:

Se recomienda tratar a los pacientes con Perjeta durante 3-6 ciclos dependiendo del régimen elegido

Dosis retrasadas u olvidadas:

Si el tiempo transcurrido entre dos infusiones consecutivas es menor de 6 semanas, la dosis de 420 mg de Perjeta debe administrarse lo antes posible. No se debe esperar hasta la siguiente dosis programada. Si el tiempo transcurrido entre dos infusiones consecutivas es de 6 o más semanas, se debe administrar de nuevo la dosis inicial de 840 mg de Perjeta en infusión I.V. de 60 minutos y proseguir luego cada 3 semanas con una dosis de 420 mg en infusión I.V. de 30-60 minutos.

Modificación de la dosis:

Debe suspenderse la administración de Perjeta si se interrumpe el tratamiento con Herceptin.

En el cáncer metastásico, si se suspende el docetaxel, puede mantenerse el tratamiento con Perjeta y Herceptin hasta la progresión de la enfermedad o hasta que aparezcan reacciones adversas que no puedan resolverse con tratamiento.

No se recomienda reducir la dosis de Perjeta.

En cuanto a Herceptin, no se recomienda disminuir la dosis.

En lo relativo a las modificaciones de la dosis de docetaxel y de otros antineoplásicos.

Reacciones relacionadas con la infusión:

Si el paciente sufre una reacción relacionada con la infusión, la velocidad de la infusión de Perjeta puede reducirse o interrumpirse.

Reacciones de hipersensibilidad y anafilaxia:

Si el paciente sufre una reacción de hipersensibilidad grave, la infusión debe suspenderse inmediatamente

Disfunción ventricular izquierda:

Retírese la administración de Perjeta y Herceptin durante un mínimo de 3 semanas:

- Si la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) cae hasta $< 40\%$;
- en caso de una FEVI del 40-45% asociada con a un descenso $\geq 10\%$ respecto al valor previo de tratamiento.

La administración de Perjeta y Herceptin puede restablecerse cuando la FEVI sea de nuevo $>45\%$ o del 40-45% asociada con un descenso $< 10\%$ respecto al valor previo de tratamiento.

Si la FEVI no ha mejorado o incluso ha seguido disminuyendo después de unas 3 semanas, se considerará firmemente la retirada de Perjeta y Herceptin, salvo que los beneficios se estimen superiores a los riesgos para el paciente

- Aprobación de información para prescribir e inserto actualizado a Agosto de 2014 (CDS 4.0)

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora ratifica el concepto emitido en el Acta No. 14 de 2015, numeral 3.3.10., por cuanto considera necesario el análisis de los resultados del estudio AFFINITY en curso, para determinar la verdadera utilidad y la relación relación riesgo/beneficio del producto de la referencia en la indicación propuesta.

3.8.3. TRAMADOL

Radciado : 15123061 / 15128734
 Fecha : 19/11/2015
 Interesado : Grünenthal Colombia S.A.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora reconsiderar el llamado a revisión de oficio emitido en el Acta No. 01 de 2015, numeral 3.14.40, en el cual se recomienda modificar la información de contraindicaciones, precauciones y advertencias para todos los productos que contienen Tramadol.

Adicionalmente, mediante radicado No. 15128734 el interesado presenta alcance con el fin de allegar una propuesta, en relación a la intención de unificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias y sección de manejo de maquinaria.

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.

Para dar cumplimiento al artículo 15 de la Resolución 2014033531 de 2014 se deja constancia en la presente acta que los asuntos relacionados del numeral 3.1. al 3.8, 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 16:00 del día 04 de Febrero de 2016, se da por terminada la sesión ordinaria – presencial.

Se firma por los que en ella intervinieron:

JORGE OLARTE CARO
 Miembro SEMPB Comisión Revisora

OLGA CLEMENCIA BURITICÁ A.
 Miembro SEMPB Comisión Revisora

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
 Miembro SEMPB Comisión Revisora

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
 Miembro SEMPB Comisión Revisora

LUCÍA DEL ROSARIO ARTEAGA DE GARCÍA
 Miembro SEMPB Comisión Revisora

MARIO FRANCISCO GUERRERO PABÓN
 Miembro SEMPB Comisión Revisora



FABIO ANCIZAR ARISTIZABAL GUTIERREZ
Miembro SEMPB Comisión Revisora

MAYRA ALEJANDRA GÓMEZ LEAL
Secretaria Ejecutiva SEMPB Comisión Revisora

LUZ HELENA FRANCO CHAPARRO
Secretaria Técnico de la Sala Especializada de Medicamentos
y Productos Biológicos de la Comisión Revisora

