

COMISIÓN REVISORA

SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS

ACTA No. 06

SESIÓN ORDINARIA - PRESENCIAL

24, 25, 26 Y 27 DE MARZO DE 2015

ORDEN DEL DÍA

- 1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM**
- 2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR**
- 3. TEMAS A TRATAR**
 - 3.1. EVALUACIONES FARMACOLÓGICAS**
 - 3.1.1. MEDICAMENTO NUEVO**
 - 3.1.2. PRODUCTO NUEVO**
 - 3.1.3. PRODUCTO BIOLÓGICO**
 - 3.1.4. NUEVA ASOCIACIÓN**
 - 3.1.5. NUEVA FORMA FARMACÉUTICA**
 - 3.1.6. NUEVA CONCENTRACIÓN**
 - 3.1.7. INCLUSIÓN EN NORMAS FARMACOLÓGICAS**
 - 3.1.9. NUEVA DOSIFICACIÓN**
 - 3.2. ESTUDIOS FARMACOCINÉTICOS**
 - 3.3. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES**
 - 3.4. MODIFICACIÓN DE CONTRAINDICACIONES**
 - 3.5. MODIFICACIÓN DE CONDICIÓN DE VENTA**
 - 3.6. INFORMES DE SEGURIDAD**
 - 3.8. RECURSOS DE REPOSICIÓN**
 - 3.9. MEDICAMENTOS VITALES NO DISPONIBLES**
 - 3.12. ACLARACIONES Y CORRECCIONES**
 - 3.13. INSERTOS**

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. 02 de 06, 07 y 08 de octubre de 2013
Acta No. 03 de 09 de octubre de 2013
Acta No. 03 Segunda parte de 14 y 15 de octubre de 2013

3. TEMAS A TRATAR

3.1.1. MEDICAMENTO NUEVO.

3.1.1.1. OBIZUR®

Expediente : 20078765
Radicado : 2014075083/2014152643
Fecha : 2014/11/21
Interesado : Laboratorios Baxter S.A
Fabricante : Ipsen Biopharm Ltd

Composición: Cada vial contiene susoctocog alfa (Factor VIII Porcino Recombinante (con supresión del dominio B) 500 unidades

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Tratamiento y prevención de episodios de sangrado en pacientes con hemofilia A adquirida.

Contraindicaciones: Si usted es alérgico al susoctocog alfa o a cualquiera de los componentes del medicamento. Si usted es alérgico a las proteínas de hámster.

Precauciones: Existe una rara posibilidad de que pueda sufrir una reacción alérgica o anafiláctica (una reacción alérgica repentina y severa) a Obizur. Usted debe estar atento a la aparición de señales tempranas de reacción alérgica, como inflamación de los labios y de la lengua, ardor y escozor en el sitio de infusión, escalofríos, rubor, urticaria, picor generalizador, dolor de cabeza, presión sanguínea baja, letargo, náuseas, inquietud, latido rápido del corazón, opresión en el pecho, hormigueo, vómito, dificultad para respirar y sibilancia. En caso de que se produzca alguno de estos síntomas, suspenda inmediatamente la administración y póngase en contacto con su médico. Los síntomas severos, que incluyen dificultad para respirar y (casi) desmayo, requieren un tratamiento de emergencia inmediato.

- Pacientes que desarrollan anticuerpos a Obizur:

Si el sangrado no se controla adecuadamente, puede deberse al desarrollo de inhibidores contra Obizur. Los inhibidores son anticuerpos bloqueadores contra el susoctocog alfa que reducen la eficacia de Obizur para prevenir o detener el sangrado. Es posible que necesite otro medicamento para controlar los sangrados.

Su médico controlará sus niveles plasmáticos de factor VIII para confirmar que se hayan logrado los niveles adecuados de factor VIII y que se mantengan, si es necesario.

Se recomienda que cada vez que utilice Obizur, se registre el nombre y el número de lote del medicamento con el fin de establecer un vínculo entre su tratamiento y el lote del medicamento.

- Embarazo y lactancia:

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

- Manejo y uso de máquinas:

Obizur no afecta a su capacidad para manejar o usar máquinas.

- Obizur contiene sodio:

Una vez reconstituido, este medicamento contiene 4,4 mg de sodio por mililitro. Consulte con su médico si está en una dieta baja en sodio.

Advertencias: Consulte a su médico antes de utilizar Obizur

Reacciones adversas: Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede causar efectos adversos, aunque no todo el mundo los sufra.

En caso de que se produzca una reacción alérgica repentina y severa, debe suspenderse de inmediato la infusión. Póngase inmediatamente en contacto con su médico si presenta alguno de los siguientes síntomas tempranos.

- Inflamación de labios y lengua
- Ardor y escozor en el sitio de infusión
- Escalofríos, rubor
- Urticaria, picor generalizado
- Dolor de cabeza, presión sanguínea baja
- Letargo, náuseas, inquietud
- Latido rápido del corazón, opresión en el pecho
- Hormigueo, vómito,
- Dificultad para respirar, sibilancia

Efectos adversos comunes (pueden afectar hasta a 1 de 10 personas):

- Anticuerpos contra Obizur.

Interacciones: Comuníquese a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento.

Dosificación y Grupo Etario:

La dosis, frecuencia y duración del tratamiento, depende de la severidad del episodio de sangrado, nivel objetivo del factor VIII, y condiciones clínicas del paciente.

La dosificación recomendada es dada en la Tabla adjunta.

Tipo de episodio hemorrágico	Dosis necesaria para mantener el nivel plasmático terapéutico	Objetivo de nivel valle de la actividad de Factor VIII en la sangre (% del normal o unidades por dL)	
		Para detener la hemorragia	Para lograr la cicatrización
Sangrado leve superficial, en extremidad, intramuscular y articular	Dosis inicial de 200 unidades por kg. Dosis posteriores para mantener el nivel valle	50 – 100%	50 – 100%
Sangrado intramuscular de moderado a severo			

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. 2014010359 generado por concepto emitido mediante Acta No. 16 de 2014, numeral 3.1.1.2., para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 9, 03/2013

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 16 de 2014, numeral 3.1.1.2., 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 vial contiene susoctocog alfa (Factor VIII Porcino Recombinante (con supresión del dominio B) 500 unidades

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Tratamiento de episodios de sangrado en pacientes con hemofilia A adquirida.

Contraindicaciones: Si usted es alérgico al susoctocog alfa o a cualquiera de los componentes del medicamento. Si usted es alérgico a las proteínas de hámster.

Precauciones: Existe una rara posibilidad de que pueda sufrir una reacción alérgica o anafiláctica (una reacción alérgica repentina y severa) a Obizur. Usted debe estar atento a la aparición de señales tempranas de reacción alérgica, como inflamación de los labios y de la lengua, ardor y escozor en el sitio de infusión, escalofríos, rubor, urticaria, picor generalizador, dolor de cabeza, presión sanguínea baja, letargo, náuseas, inquietud, latido rápido del corazón, opresión en el pecho, hormigueo, vómito, dificultad para respirar y sibilancia. En caso de que se produzca alguno de estos síntomas, suspenda inmediatamente la administración y póngase en contacto con su médico. Los síntomas severos, que incluyen dificultad para respirar y (casi) desmayo, requieren un tratamiento de emergencia inmediato.

- **Pacientes que desarrollan anticuerpos a Obizur:**

Si el sangrado no se controla adecuadamente, puede deberse al desarrollo de inhibidores contra Obizur. Los inhibidores son anticuerpos bloqueadores contra el susoctocog alfa que reducen la eficacia de Obizur para prevenir o detener el sangrado. Es posible que necesite otro medicamento para controlar los sangrados.

Su médico controlará sus niveles plasmáticos de factor VIII para confirmar que se hayan logrado los niveles adecuados de factor VIII y que se mantengan, si es necesario.

Se recomienda que cada vez que utilice Obizur, se registre el nombre y el número de lote del medicamento con el fin de establecer un vínculo entre su tratamiento y el lote del medicamento.

- **Embarazo y lactancia:**

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

- **Manejo y uso de máquinas:**

Obizur no afecta a su capacidad para manejar o usar máquinas.

- **Obizur contiene sodio:**

Una vez reconstituido, este medicamento contiene 4,4 mg de sodio por mililitro. Consulte con su médico si está en una dieta baja en sodio.

Advertencias: Consulte a su médico antes de utilizar Obizur

Reacciones adversas: Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede causar efectos adversos, aunque no todo el mundo los sufra.

En caso de que se produzca una reacción alérgica repentina y severa, debe suspenderse de inmediato la infusión. Póngase inmediatamente en contacto con su médico si presenta alguno de los siguientes síntomas tempranos.

- **Inflamación de labios y lengua**
- **Ardor y escozor en el sitio de infusión**
- **Escalofríos, rubor**
- **Urticaria, picor generalizado**
- **Dolor de cabeza, presión sanguínea baja**
- **Letargo, náuseas, inquietud**
- **Latido rápido del corazón, opresión en el pecho**
- **Hormigueo, vómito,**
- **Dificultad para respirar, sibilancia**

Efectos adversos comunes (pueden afectar hasta a 1 de 10 personas):

- **Anticuerpos contra Obizur.**

Interacciones: Comunique a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento.

Dosificación y Grupo Etario:

La dosis, frecuencia y duración del tratamiento, depende de la severidad del episodio de sangrado, nivel objetivo del factor VIII, y condiciones clínicas del paciente.

La dosificación recomendada es dada en la Tabla adjunta.

Tipo de episodio hemorrágico	Dosis necesaria para mantener el nivel plasmático terapéutico	Objetivo de nivel valle de la actividad de Factor VIII en la sangre (% del normal o unidades por dL)	
		Para detener la hemorragia	Para lograr la cicatrización
Sangrado leve superficial, en extremidad, intramuscular y articular	Dosis inicial de 200 unidades por kg. Dosis posteriores para mantener el nivel valle	50 – 100%	50 – 100%
Sangrado intramuscular de moderado a severo			

Vía de Administración: Intravenosa

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 17.4.0.0.N10

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.

3.1.1.2. TONADRON®

Expediente : 20088243
Radicado : 2015006298
Fecha : 2015/01/23
Interesado : Produmedix Internacional SAS
Fabricante : Claripack SA

Composición: Cada tableta contiene 25 mg de clorhidrato de dietilpropión (amfepramona)

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Producto diseñado para el manejo de obesidad, coadyuvante a corto plazo (máximo por un periodo de 12 semanas), su uso es considerado en quienes NO responden de manera adecuada a programas de reducción de peso que incluyen dieta de restricción calórica y ejercicio y cuyo IMC >30 Kg/m².

El Clorhidrato de Dietilpropión es el depresor del apetito que produce menos alteraciones del sistema nervioso central de esta categoría terapéutica. También es considerado como uno de los más seguros para los pacientes con hipertensión.

Contraindicaciones: Hipertensión pulmonar, arterioesclerosis avanzada, hipertiroidismo, hipersensibilidad conocida a las aminas simpaticomiméticas, glaucoma, hipertensión severa, estados de agitación, antecedentes de abuso de drogas. Embarazo, lactancia, insuficiencia renal o hepática. No debe combinarse con otros agentes anoréxicos.

No debe combinarse el tratamiento con inhibidores de la monoaminoxidasa, de tratarse pacientes con este antecedente, la terapéutica solo podrá iniciarse pasados 15 días de suspendido el consumo del inhibidor de la monoaminoxidasa.

Embarazo, no se han descrito efectos teratogénicos, sin embargo su uso durante el embarazo puede ocasionar síntomas de abstinencia en el recién nacido. Por lo tanto su probable uso es a discrecionalidad del médico tratante si es claramente necesario.

Mujer lactante.

Precauciones y Advertencias:

El producto debe ser manejado con precaución en:

- Pacientes con hipertensión o enfermedad cardiovascular sintomática, incluyendo arritmias.
- Pacientes con antecedentes de epilepsia.
- En ciclos terapéuticos superiores a lo recomendado (12 semanas) o repetidos existe la posibilidad de la aparición de síntomas inexplicados de disnea de esfuerzo, angina de pecho, síncope, edema en miembros inferiores, siendo la advertencia de una posible hipertensión pulmonar.

Advertencias:

- No debe mezclarse con alcohol u otras drogas activas sobre el SNC.
- Puede causar mareos, somnolencia (raro), visión borrosa.
- El paciente debe abstenerse de manejar, usar maquinaria o adelantar actividades que requieran estar alerta o tener buena visión, hasta estar seguro de que no incurrirá en ningún peligro.
- En pacientes diabéticos, el médico tratante debe hacer seguimiento y de requerirse ajustar la medicación, mientras dure el tratamiento con este fármaco.
- El paciente debe informar a cualquier medico u odontólogo tratante que consume este producto.
- El producto no está indicado en pacientes embarazadas a no ser que sea extremadamente necesario y por periodos muy cortos. El medicamento puede pasar la barrera placentaria, así como, a la leche materna y tener efectos nocivos en el lactante. Por lo tanto, no se recomienda amamantar mientras lo usa.
- No está recomendado en pacientes que en el último año hayan recibido otros anorexigénicos
- El tratamiento deberá reconsiderarse si en el lapso de las primeras cuatro semanas la pérdida de peso no es satisfactoria (mayor o igual a 1,8 K), el médico tratante decidirá su prolongación en función de la relación beneficio/riesgo. La dosis recomendada por toma/día no debe ser aumentada en ningún caso. El producto NO debe tomarse con otros anorexigénicos.

Reacciones adversas:

Posibles reacciones adversas (raros en la dosis y en el período recomendado):

Sistema Nervioso Central: Aumento de episodios convulsivos en ciertos pacientes epilépticos (raro), episodios psicóticos, discinesia, visión borrosa, sobre estimulación, nerviosismo, excitación, mareos, desasosiego, insomnio, ansiedad, euforia, depresión, disforia, temblor, midriasis, somnolencia, malestar general, cefalea, ACV.

Sistema Cardiovascular: Palpitaciones, dolor torácico, arritmia (incluida arritmia ventricular), hipertensión arterial, taquicardia, cambios en el ECG, en intoxicación severa colapso cardiovascular, isquemia del miocardio, infarto y disfunción ventricular. Infrecuente hipertensión pulmonar y aún más rara la relación con valvulopatías.

Sistema Gastrointestinal: Vómitos, diarrea y calambres abdominales, sequedad bucal, trastornos del gusto, náuseas, constipación, otros.

El abuso ha sido relacionado con la aparición de colitis isquémica aguda transitoria.

Sistema Endocrino: Cambios en la libido, ginecomastia, alteraciones menstruales, impotencia.

Sistema Hematopoyetico: Agranulocitosis, leucopenia, depresión de la médula ósea.

Sistema Genitourinario: Aumento del tono del esfínter vesical - disuria, vacilación y retención urinaria aguda. Insuficiencia renal secundaria a deshidratación, isquemia renal puede ser observada, en abuso.

Reacciones alérgicas: Urticaria, rash, equimosis, eritemas, piel seca, pálida y diaforética.

Otros: Disnea, caída del cabello, dolor muscular, hiperventilación, hipertermia, poliuria y aumento de la sudoración. De utilizarse en pacientes embarazadas su uso puede ocasionar daño fetal (síntomas de abstinencia como irritabilidad o cansancio extremo)

Interacciones:

- Supresores del apetito p.e. fentermina de consumo reciente (inferior a un año). Concomitantemente pueden provocar trastornos cardiovasculares.

- Inhibidores de la MAO, p.e. isocarboxazida, linezolid, azul de metileno, moclobemida, fenelzina, procarbazona, rasagilina, selegilina, tranilcipromida, entre otros. Estos medicamentos deben suspenderse dos semanas antes de iniciar el tratamiento. Su administración conjunta provoca hipertensión.

- Antihipertensivos p.e. guanetidina, metildopa. Disminución de la actividad antihipertensiva.

- Medicamentos tipo fenotiazinas p.e. proclorperazina, prometazina, clorpromazina, tioridazina. Se inhibe el efecto de la pérdida de peso.

- Antidiabéticos, se alteran los requerimientos de medicación.
- Con anestésicos puede presentarse arritmias.
- Deben revisarse los elementos de la dieta o de naturaleza fitoterapéutica que pueden generar interacciones, se recomienda no consumir en exceso productos como la cafeína o el chocolate.

Dosificación y Grupo Etario:

Adultos: 25 mg 3 veces/día (75mg/día), 1 hora antes de las comidas, puede considerarse la prescripción de una cuarta tableta a media tarde si el intervalo entre el almuerzo y la cena es muy prolongado

Adolescentes mayores de 16 años: hasta un máximo de 3 tabletas/día, 1 hora antes de las comidas

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
- Inserto radicado bajo el número de la referencia

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora no encuentra elementos que le permitan modificar el concepto emitido en el Acta No. 06 de 2011, numeral 3.1.1.3., por cuanto los estudios allegados son de baja casuística sin comparador activo, de bajo tiempo de seguimiento y persiste la incertidumbre sobre sus potenciales y serios efectos adversos.

3.1.1.3. VIEKIRA PAK

Expediente : 20088150
Radicado : 2015005067
Fecha : 2015/01/21

Interesado : AbbVie SAS
 Fabricante : Fournier Laboratories Ireland Limited

Composición:

Tableta 1: Cada tableta de liberación inmediata contiene 12.5 mg de ombitasvir, 75 mg de paritaprevir y 50 mg de ritonavir.

Tableta 2: Cada tableta contiene 250 mg de dasabuvir

Forma farmacéutica: Tabletas Recubiertas

Indicaciones: Viekira Pak con o sin ribavirina está indicado para el tratamiento de pacientes con infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) genotipo 1, incluyendo aquellos con cirrosis compensada.

Limitaciones del Uso: Viekira Pak no está recomendado para usarse en pacientes con enfermedad hepática descompensada.

Contraindicaciones:

- Si Viekira Pak se administra con ribavirina, las contraindicaciones para ribavirina también aplican para este régimen de combinación. Remitirse a la información para prescribir de ribavirina para una lista de contraindicaciones para ribavirina.
- Viekira Pak está contraindicado en pacientes con disfunción hepática severa debido al riesgo de toxicidad potencial.
- Viekira Pak está contraindicado con:
 - Medicamentos que sean altamente dependientes de CYP3A para la depuración y para los cuales las concentraciones elevadas en plasma estén asociadas con eventos serios y/o que amenacen la vida.
 - Medicamentos que sean fuertes inductores de CYP3A y CYP2C8 y que puedan llevar a una eficacia reducida de Viekira Pak.
 - Medicamentos que sean inhibidores de CYP2C8 y que puedan incrementar las concentraciones plasmáticas de dasabuvir y el riesgo de prolongación del QT.

La siguiente tabla lista los medicamentos que están contraindicados con Viekira Pak.

Medicamentos que están contraindicados con Viekira Pak:

Clase de Medicamento	Medicamento(s) dentro de la clase que están contraindicados	Comentarios Clínicos
Antagonistas de	Alfuzosina HCL	Potencial de hipertensión

Clase de Medicamento	Medicamento(s) dentro de la clase que están contraindicados	Comentarios Clínicos
Adrenoreceptores Alfa-1		
Anticonvulsivantes	Carbamazepina, fenitoína, Fenobarbital	Los niveles de ombitasvir, paritaprevir, ritonavir y dasabuvir pueden disminuir llevando a una pérdida potencial de actividad terapéutica de Viekira PAK
Agentes Antihiperlipidémicos	Gemfibrozilo	El incremento en 10 veces de los niveles de dasabuvir, lo que puede incrementar el riesgo de un QT prolongado.
Antimicobacterianos	Rifampina	Los niveles de ombitasvir, paritaprevir, ritonavir y dasabuvir pueden disminuir llevando a una pérdida potencial de actividad terapéutica de Viekira PAK
Derivados Ergóticos	Ergotamina, dihidroergotamina, ergonovina, metilergonovina	La toxicidad ergótica aguda caracterizada por vaso espasmo e isquemia tisular se ha asociado con la coadministración de ritonavir y ergonovina, ergotamina, dihidroergotamina o metilergonovina
Productos que contienen etinil estradiol	Medicamentos que contienen etinil estradiol tales como anticonceptivos orales combinados	Potencial elevación de la ALT
Productos Herbales	Hierba de san Juan (<i>Hypericum perforatum</i>)	Los niveles de ombitasvir, paritaprevir, ritonavir y dasabuvir pueden disminuir llevando a una pérdida potencial de actividad terapéutica de Viekira PAK
Inhibidores de la HMG-CoA reductasa	Lovastatina, Simvastatina	Potencial miopatía incluyendo rabdomiolisis.
Neurolépticos	Pimozida	Potencial de arritmias cardíacas
Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa	Efavirenz	La coadministración de regímenes a base de efavirenz con paritaprevir, ritonavir más dasabuvir fue mal tolerado y resultó en elevación de las enzimas hepáticas.
Inhibidores de la Fosfodiesterasa-5 (PDE5)	Sildenafil cuando se dosifica como Revatio para el tratamiento de hipertensión arterial pulmonar (HAP)	Hay un alto potencial de eventos adversos asociados al sildenafil tales como alteración visual, hipotensión, priapismo y síncope.
Sedativos / Hipnóticos	Triazolam, midazolam por vía oral	El triazolam y midazolam oral son metabolizados en gran parte por CYP3A4. La coadministración de triazolam y midazolam oral con Viekira PAK puede causar grandes aumentos en la concentración de estas benzodiacepinas. Existe un potencial de eventos serios y/o amenaza de la vida

Clase de Medicamento	Medicamento(s) dentro de la clase que están contraindicados	Comentarios Clínicos
		tales como sedación incrementada o depresión respiratoria

- Viekira Pak está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al ritonavir (p.ej. Necrólisis epidérmica tóxica (NET) o síndrome de Stevens-Johnson)

Precauciones y Advertencias:

Riesgo elevado de elevación de la ALT:

Durante los estudios clínicos con Viekira Pak con o sin ribavirina, ocurrieron elevaciones de la ALT hasta más de cinco veces el límite superior normal (LSN) en aproximadamente 1% de todos los pacientes. Las elevaciones de la ALT fueron típicamente asintomáticas, ocurrieron durante las primeras cuatro semanas de tratamiento y disminuyeron dentro de dos a ocho semanas del inicio con dosis continuas de Viekira Pak con o sin ribavirina.

Estas elevaciones de la ALT fueron significativamente más frecuentes en mujeres que estaban usando medicamentos que contenían etinilestradiol tales como anticonceptivos orales combinados, parches anticonceptivos o anillos vaginales anticonceptivos. Los medicamentos que contengan etinilestradiol deben ser descontinuados antes de iniciar la terapia con Viekira Pak.

Se recomiendan métodos anticonceptivos alternos (p.ej. Anticoncepción con solo progestina o métodos no hormonales) durante la terapia con Viekira Pak. Los medicamentos que contengan etinilestradiol pueden reiniciarse aproximadamente dos semanas después de finalizar el tratamiento con Viekira Pak.

Las mujeres que usaban estrógenos aparte de etinilestradiol, tales como estradiol y estrógenos conjugados usados en la terapia de reemplazo hormonal tuvieron una tasa de elevación de la ALT similar a aquellas que no recibieron ningún estrógeno; sin embargo debido al número limitado de pacientes utilizando estos otros estrógenos se recomienda tener precaución con la coadministración de Viekira Pak.

Se deben realizar pruebas hepáticas de laboratorio durante las primeras cuatro semanas tras iniciar el tratamiento y de allí en adelante como se indique clínicamente. Si la ALT se encuentra elevada por encima de los niveles de la línea base, se debe repetir y monitorear cuidadosamente:

- Se debe instruir a los pacientes para que consulten con su médico inmediatamente si tienen ataques de fatiga, debilidad, pérdida de apetito, náuseas, vómito, ictericia o heces decoloradas.
- Considerar discontinuar Viekira Pak si continuamente los niveles de la ALT permanecen mayores de 10 veces el límite superior normal (LSN)
- Descontinuar Viekira Pak si la elevación de la ALT está acompañada de signos o síntomas de inflamación hepática o incremento de bilirrubina conjugada, fosfatasa alcalina o INR.

Riesgo asociado al tratamiento en combinación con Ribavirina:

Si se administra Viekira Pak con ribavirina, las advertencias y precauciones para ribavirina, en particular la advertencia de evitar el embarazo aplica a este régimen de combinación. Remitirse a la información para prescribir ribavirina para una lista completa de advertencias y precauciones para la ribavirina.

Riesgo de Reacciones Adversas o Efecto Terapéutico Reducido Debido a Interacciones Medicamentosas:

El uso concomitante de Viekira Pak y algunos otros medicamentos pueden resultar en interacciones medicamentosas conocidas o potencialmente importantes, algunas de las cuales pueden llevar a:

- Pérdida del efecto terapéutico de Viekira Pak y posible desarrollo de resistencia.
- Posibles reacciones adversas clínicamente importantes por mayor exposición a medicamentos concomitantes o componentes de Viekira Pak.

Considerar el potencial de interacción medicamentosa antes y durante la terapia con Viekira Pak; revisar los medicamentos concomitantes durante la terapia con Viekira Pak y monitorear las reacciones adversas asociadas con los medicamentos concomitantes.

Riesgo de Resistencia al medicamento Inhibidor de la Proteasa del VIH-1 en Pacientes Coinfectados con VHC/VIH-1:

El componente de ritonavir del Viekira Pak es también un inhibidor de la proteasa del VIH-1 y puede optar por sustituciones asociadas a resistencia del inhibidor de la proteasa del VIH-1.

Cualquier paciente coinfectado con VHC/VIH-1 tratados con Viekira Pak también debería estar bajo un régimen de tratamiento de supresión anti retroviral para reducir el riesgo de resistencia al medicamento inhibidor de la proteasa del VIH-1.

Reacciones adversas:

Si Viekira Pak se administra con Ribavirina (RBV), remitirse a la información para prescribir de la ribavirina para un listado de reacciones adversas asociadas a la ribavirina.

- Riesgo elevado de aumento de la ALT

Experiencia en Estudios Clínicos:

Teniendo en cuenta que los estudios clínicos se realizan bajo condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de Viekira Pak no pueden compararse directamente con las tasas de los estudios clínicos de otro medicamento y pudieran no reflejar las tasas observadas en la práctica.

La evaluación de seguridad se basó en datos de seis estudios clínicos fase 3 en más de 2000 sujetos que recibieron Viekira Pak con o sin ribavirina por 12 o 24 semanas.

Viekira Pak con Ribavirina en estudios controlados con Placebo:

La seguridad de Viekira Pak en combinación con Ribavirina se evaluó en 770 sujetos con infección crónica con VHC en dos estudios controlados con placebo (SAPPHIRE-I y II). Las reacciones adversas que ocurrieron más a menudo en sujetos tratados con Viekira Pak en combinación con ribavirina comparado con el placebo fueron fatiga, náuseas, prurito, otras reacciones de la piel, insomnio y astenia (ver tabla abajo). La mayoría de las reacciones adversas fueron leves en severidad. Dos por ciento de los sujetos experimentaron un evento adverso serio (EAS). La proporción de sujetos que discontinuaron el tratamiento permanentemente debido a reacciones adversas fue menor del 1%.

Reacciones Adversas de mayor frecuencia $\geq 5\%$ reportadas en sujetos con Infección Crónica por VHC GT1 tratados con Viekira Pak en combinación con Ribavirina comparadas con el placebo por 12 semanas.

	SAPPHIRE I Y II	
	VIEKIRA PAK + RBV 12 Semanas N= 770 %	Placebo 12 Semanas N= 255 %
Fatiga	34	26

Nauseas	22	15
Prurito*	18	7
Reacciones de la piel **	16	9
Insomnio	14	8
Astenia	14	7

*El Término “prurito” incluyó los términos preferidos Prurito y Prurito generalizado.
 ** Término agrupado: erupción, eritema, eczema, erupción maculopapular, erupción macular, dermatitis, erupción papular, exfoliación de la piel, erupción pruriginosa, erupción eritematosa, erupción generalizada, dermatitis alérgica, dermatitis de contacto, erupción exfoliativa, dermatitis, reacción de foto sensibilidad, psoriasis, reacción de la piel, ulcera, urticaria.

Viekira Pak con y sin Ribavirina en estudios de régimen controlado:

Se evaluó Viekira Pak con y sin Ribavirina en 401 y 509 sujetos respectivamente con infección crónica con VHC, en tres estudios clínicos (PEARL-II, PEARL- III Y PEARL-IV) Prurito, nauseas, insomnio, y astenia fueron identificados como los eventos adversos que ocurrieron más a menudo en los sujetos tratados con Viekira Pak en combinación con ribavirina (ver tabla abajo). La mayoría de eventos adversos fueron leves a moderados en severidad. La proporción de sujetos que descontinuaron permanentemente el tratamiento debido a eventos adversos fue menor al 1% tanto para Viekira Pak en combinación con ribavirina, como para Viekira Pak solo

Eventos adversos reportados con mayor frecuencia $\geq 5\%$ en sujetos con infección crónica con VHC GT1 tratados con Viekira Pak en combinación con Ribavirina comparado con Viekira Pak por 12 semanas.

	PEARL II, III Y IV	
	VIEKIRA PAK + RBV 12 Semanas N= 401 %	VIEKIRA PAK 12 Semanas N= 509 %
Nauseas	16	8
Prurito *	13	7
Insomnio	12	5
Astenia	9	4

*El Término “prurito” incluyó los términos preferidos Prurito y Prurito generalizado.

Viekira Pak con Ribavirina en sujetos con cirrosis compensada:

Se evaluó Viekira Pak con ribavirina en 380 sujetos con cirrosis compensada quienes fueron tratados por 12 semanas (n=208) o 24 (n=172) (TURQUOISE II). El tipo y la severidad de los eventos adversos en los sujetos con cirrosis compensada fueron

comparables con los de los sujetos no cirróticos en otros estudios fase 3. La fatiga, reacciones de la piel, y disnea ocurrieron al menos 5% más a menudo en sujetos tratados por 24 semanas. La mayoría de eventos adversos fueron leves a moderados en severidad. La proporción de sujetos tratados con Viekira Pak por 12 y 24 semanas con EAS fue 6% y 5% respectivamente y 2% de los sujetos descontinuaron permanentemente el tratamiento debido a eventos adversos en cada grupo de tratamiento.

Reacciones de la Piel:

En PEARL-II, III y IV, 7% de los sujetos que recibieron Viekira Pak solo y 10% de los sujetos que recibieron VIEKIRA PAK con ribavirina reportaron eventos relacionados a erupción. En SAPPHIRE II Y II, 16% de los sujetos que recibieron Viekira Pak con ribavirina y 9% de los sujetos que recibieron placebo reportaron reacciones de la piel. En TURQUOISE-II, 18% y 24% de los sujetos que recibieron Viekira Pak con ribavirina por 12 o 24 meses reportaron reacciones de la piel. La mayoría de los eventos fueron catalogados como leves en severidad. No hubo eventos serios o reacciones cutáneas severas, tales como el síndrome de Stevens Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET), eritema multiforme (EM) o erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (EMESS).

Alteraciones en las pruebas de Laboratorio:

Elevaciones de la ALT sérica:

Aproximadamente el 1% de sujetos tratados con Viekira Pak tuvieron niveles post-línea base de ALT sérico mayores a 5 veces al límite superior normal (LSN) después de iniciar el tratamiento. La incidencia se incrementó hasta el 25% (4/16) entre las mujeres que tomaban concomitantemente medicamentos con etinilestradiol. La incidencia de elevaciones de ALT clínicamente relevantes entre mujeres que usaban estrógenos aparte de etinilestradiol, tales como estradiol y estrógenos conjugados usados en la terapia de reemplazo hormonal fue de 3% (2/59).

Las elevaciones de la ALT fueron típicamente asintomáticas, generalmente ocurrieron durante las primeras 4 semanas de tratamiento (tiempo medio 20 días, rango 8-57 días) y la mayoría se normalizó en el transcurso de la terapia. La mayoría de estas elevaciones de la ALT fueron evaluaron como daño hepático relacionado al medicamento. Las elevaciones en la ALT generalmente no estuvieron asociadas a aumentos en la bilirrubina. La cirrosis no fue un factor de riesgo para la ALT elevada.

Elevaciones de Bilirrubina Sérica:

Se observaron elevaciones post línea base en la bilirrubina de al menos 2 x LSN en el 15% de sujetos que recibieron Viekira Pak con ribavirina comparado con el 2% de aquellos que recibieron Viekira Pak solo. Estos aumentos en la bilirrubina fueron de predominancia indirecta y relacionados a la inhibición de los transportadores de bilirrubina OATP1B1/1B3 por el paritaprevir y por hemólisis inducida por la ribavirina. Las elevaciones de bilirrubina ocurrieron después de la iniciación del tratamiento con el pico más alto en la semana 1 del estudio y generalmente se normalizó en el transcurso de la terapia. Las elevaciones de bilirrubina no estuvieron relacionadas con las elevaciones de la ALT sérica.

Anemia / Hemoglobina baja:

A través de todos los estudios de fase 3, el cambio medio desde la línea base en los niveles de hemoglobina en los sujetos tratados con Viekira Pak en combinación con ribavirina fue de -2.4 g/dL y el cambio medio en los sujetos tratados con Viekira Pak solo, fue de -0.5 g/dL. Las disminuciones en los niveles de hemoglobina ocurrieron tempranamente en el tratamiento (semana 1-2) con reducciones adicionales en la semana 3. Los valores de hemoglobina permanecieron bajos durante el resto del tratamiento y volvieron a los niveles de la línea base en la semana 4 post tratamiento. Menos del 1% de los sujetos tratados con Viekira Pak con ribavirina tuvieron disminución de los niveles de hemoglobina hasta menos de 8.0 g/dL durante el tratamiento. Siete por ciento de los sujetos tratados con Viekira Pak en combinación con ribavirina fueron sometidos a reducción de dosis de ribavirina debido a la disminución en los niveles de hemoglobina; tres sujetos recibieron transfusión de sangre y cinco requirieron eritropoyetina. Un paciente discontinuó la terapia debido a anemia. Ningún sujeto tratado con Viekira Pak solo, tuvo un nivel de hemoglobina menor de 10 g/dL.

Viekira Pak en sujetos coinfectados con VHC/VIH-1:

Se evaluó Viekira Pak con ribavirina en 63 sujetos coinfectados con VHC/VIH-1 quienes estaban en terapia antiretroviral estable. Los eventos adversos más comunes que ocurrieron en al menos el 10% de los sujetos fueron fatiga (48%), Insomnio (19%), náusea (17%) Dolor de cabeza (16%), prurito (13%), tos (11%), irritabilidad (10%) e ictericia ocular (10%).

En 34 (54%) de los sujetos ocurrieron aumentos en la bilirrubina total más de 2 x LSN (mayormente indirecta). Quince de estos sujetos también estaban recibiendo atazanavir en el momento de la elevación de la bilirrubina y nueve también tuvieron eventos

adversos de ictericia ocular, ictericia o hiperbilirrubinemia. Ninguno de los sujetos con hiperbilirrubinemia tuvo elevaciones concomitantes de las aminotransferasas. Ninguno de los sujetos experimentó elevación de la ALT de grado 3.

Siete sujetos (11%) tuvieron al menos un valor de hemoglobina post línea base de menos de 10 g/dL y seis de estos sujetos tuvieron una modificación de la dosis de ribavirina; ningún sujeto de este pequeño cohorte requirió una transfusión de sangre o eritropoyetina.

Se observaron disminuciones medias en los conteos de células T CD4+ de 47 células/mm³ y 62 células/mm³ al final del 12 y 24 semanas de tratamiento respectivamente y la mayoría volvió a los niveles de la línea base posterior al tratamiento. Dos sujetos tuvieron disminuciones del conteo de células T CD4+ hasta menos de 200 células/mm³ durante el tratamiento sin disminución en el % de CD4. Ningún sujeto experimentó infección oportunista relacionada al SIDA.

Viekira Pak en Receptores Seleccionados de Trasplante Hepático:

Se evaluó Viekira Pak con ribavirina en 34 sujetos post trasplante hepático con infección recurrente del VHC. Los eventos adversos que ocurrieron en más del 20% de sujetos incluyeron fatiga 50%, dolor de cabeza 44%, tos 32%, diarrea 26%, insomnio 26%, astenia 24%, náuseas 24%, espasmos musculares 21% y erupción 21%. Diez sujetos (29%) tuvieron al menos un valor de hemoglobina post línea base de menos de 10 g/dL. Diez sujetos fueron sometidos a modificación de dosis de ribavirina debido a la disminución en la hemoglobina y 3% (1/34) tuvieron interrupción de la ribavirina. Cinco sujetos recibieron eritropoyetina, todos ellos iniciaron la ribavirina con la dosis del comienzo de 1000 a 1200 mg/diariamente. Ningún sujeto recibió transfusión de sangre.

Interacciones:

Potencial de Viekira Pak para Afectar Otros Medicamentos:

El ombitasvir, paritaprevir y dasabuvir son inhibidores del UGT1A1, y ritonavir es un inhibidor de la CYP3A4. El paritaprevir es un inhibidor del OATP1B1 y OATP1B3 y paritaprevir, ritonavir y dasabuvir son inhibidores de BCRP. La coadministración de Viekira Pak con medicamentos que son sustrato de CYP3A, UGT1A1, BCRP, OATP1B1 o OATP1B3 puede resultar en concentraciones plasmáticas aumentadas de tales medicamentos.

Potencial de Otros Medicamentos de Afectar Uno o Más Componentes de Viekira Pak:

El Paritaprevir y ritonavir son primariamente metabolizados por enzimas CYP3A. La administración de Viekira Pak con inhibidores fuertes de CYP3A pueden incrementar las concentraciones de paritaprevir y ritonavir. El dasabuvir es primariamente metabolizado por enzimas CYP2C8. La coadministración de Viekira Pak con medicamentos que inhiben las CYP2C8 pueden incrementar las concentraciones plasmáticas de dasabuvir. El Ombitasvir es primariamente metabolizado por hidrólisis de amidas mientras que las enzimas CYP juegan un papel menor en su metabolismo. El ombitasvir, paritaprevir, dasabuvir y ritonavir son sustratos de P-gp. El ombitasvir, paritaprevir y dasabuvir son sustratos de BCRP, el paritaprevir es un sustrato de OATP1B1 y OATP1B3. La inhibición de P-gp, BCRP, OATP1B1 o OATP1B3 puede incrementar las concentraciones en plasma de varios componentes de Viekira Pak.

Interacciones medicamentosas establecidas y otras potenciales:

Si los ajustes de dosis de los medicamentos concomitantes se hacen debido al tratamiento con Viekira Pak, las dosis se deben reajustar después de que se termine la administración de Viekira Pak. No se requiere ajuste de dosis para Viekira Pak.

La siguiente tabla provee el efecto de coadministración de Viekira Pak en concentraciones de medicamentos concomitantes y el efecto del medicamento concomitante sobre los varios componentes de Viekira Pak.

Remitirse a la información para prescribir de ritonavir para otras interacciones medicamentosas potencialmente significativas con ritonavir.

Interacciones medicamentosas establecidas basadas en los estudios de interacción medicamentosa

Clase de medicamento concomitante: nombre del medicamento	Efecto en la concentración	Comentarios Clínicos
ANTIARRITMICOS		
Amiodarona, bepridil, disopiramida, flecainida, lidocaína (sistémico), mexiletina, propafenona, quinidina	↑ antiarrítmicos	Se recomienda precaución y monitoreo de la concentración terapéutica (si está disponible) para los anti arrítmicos cuando se coadministran con Viekira PAK.
ANTIMICOTICOS		
Ketoconazol	↑ Ketoconazol	Cuando Viekira PAK se administra con ketoconazol, la dosis diaria máxima de ketoconazol debería limitarse a 200 mg/día
Voriconazol	↓ Voriconazol	La coadministración de Viekira

Clase de medicamento concomitante: nombre del medicamento	Efecto en la concentración	Comentarios Clínicos
		PAK con voriconazol no se recomienda a menos que una evaluación de riesgo beneficio justifique el uso de voriconazol.
BLOQUEADORES DEL CANAL DE CALCIO		
Amlodipino	↑ Amlodipino	Considerar la reducción de amlodipino. Se recomienda monitoreo clínico.
CORTICOSTERIODES (INHALADOS/NASALES)		
Fluticasona	↑ Fluticasona	El uso concomitante de Viekira PAK con fluticasona inhalada o nasal puede reducir las concentraciones séricas de cortisol. Se deben considerar otros corticosteroides alternativos, particularmente para uso a largo plazo.
DIURETICOS		
Furosemida	↑ furosemida (C _{max})	Se recomienda monitoreo clínico de los pacientes y la terapia debe individualizarse basado en la respuesta del paciente
AGENTES ANTIVIRALES – HIV		
Atazanavir / ritonavir una vez al día	↑ paritaprevir	Cuando se coadministra con Viekira PAK, solo 300 mg de atazanavir (sin ritonavir) deberían administrarse en la mañana.
Darunavir / ritonavir	↓ darunavir (C _{min})	La coadministración de Viekira PAK con darunavir / ritonavir no está recomendada.
Lopinavir / ritonavir	↑ paritaprevir	La coadministración de Viekira PAK con lopinavir / ritonavir no está recomendada
Rilpivirina	↑ rilpivirina	La coadministración de Viekira PAK con rilpivirina una vez al día no está recomendada debido al potencial de prolongación del intervalo QT con mayores concentraciones de rilpivirina.
INHIBIDORES DE LA HMG CoA REDUCTASA		
Rosuvastatina	↑ rosuvastatina	Cuando Viekira PAK se administra con rosuvastatina, la dosis de rosuvastatina no debe exceder 10 mg por día.

Clase de medicamento concomitante: nombre del medicamento	Efecto en la concentración	Comentarios Clínicos
Pravastatina	↑ pravastatina	Cuando Viekira PAK se administra con pravastatina, la dosis de pravastatina no debe exceder 40 mg por día.
INMUNOSUPRESORES		
Ciclosporina	↑ ciclosporina	Cuando se inicia la terapia con Viekira PAK, reducir la dosis de ciclosporina a 1/5 de la dosis de ciclosporina actual. Valorar las concentraciones de ciclosporina en sangre para determinar las modificaciones posteriores de la dosis. Una vez se termine la terapia con Viekira PAK el tiempo apropiado para volver a las concentraciones de ciclosporina previas al Viekira PAK debe ser guiado por la evaluación de las concentraciones de ciclosporina en sangre. Se recomienda la evaluación frecuente de la función renal y de los efectos secundarios relacionados a la ciclosporina.
Tacrolimus	↑ tacrolimus	Cuando se inicia la terapia con Viekira Pak se requiere reducir la dosis de tacrolimus. No usar tacrolimus el día que se inicia el Viekira Pak. Empezando el día después de que inicia el Viekira Pak; reiniciar el tacrolimus en una dosis reducida basada en las concentraciones sanguíneas de tacrolimus. Típicamente la dosificación de tacrolimus es de 0.5 mg cada 7 días. Valorar las concentraciones sanguíneas de tacrolimus y ajustar la dosis y la frecuencia para determinar las modificaciones posteriores. Una vez terminada la terapia con Viekira PAK, el tiempo apropiado para volver a la dosis de tacrolimus previa al Viekira PAK,

Clase de medicamento concomitante: nombre del medicamento	Efecto en la concentración	Comentarios Clínicos
		debe guiarse por la evaluación de las concentraciones sanguíneas de tacrolimus. Se recomienda la evaluación frecuente de la función renal y de los efectos secundarios relacionados a tacrolimus.
AGONISTAS DE ADRENORECEPTORES BETA DE ACCION PROLONGADA		
Salmeterol	↑ salmeterol	La administración concurrente de Viekira PAK y salmeterol no está recomendada. La combinación puede resultar en un incremento de eventos adversos cardiovasculares relacionados con el salmeterol, incluyendo prolongación del QT, palpitaciones y taquicardia sinusal.
ANALGESICOS NARCOTICOS		
Buprenorfina / naloxona	↑ buprenorfina ↑ norbuprenorfina	No se requiere ajuste de dosis de la buprenorfina / naloxona en la coadministración con Viekira PAK. Los pacientes deben monitorearse cuidadosamente para efectos cognitivos y de sedación.
INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES		
Omeprazol	↓ omeprazol	Monitorear los pacientes para eficacia reducida del omeprazol. Considerar el incremento de la dosis de omeprazol en aquellos pacientes cuyos síntomas no estén bien controlados; evitar el uso de más de 40 mg de omeprazol por día.
SEDATIVOS / HIPNOTICOS		
Alprazolam	↑ alprazolam	Se recomienda monitoreo clínico de los pacientes. Se puede considerar una disminución de la dosis de alprazolam basado en la respuesta clínica.
La dirección de la flecha indica la dirección del cambio en la exposición (C_{max} y ABC) (↑= incremento de más del 20%, ↓=disminución de más del 20%, ↔= sin cambio o cambio menor al 20%)		

Medicamentos sin interacciones clínicamente significativas con Viekira Pak:

No se recomiendan ajustes de dosis cuando se coadministra Viekira Pak con los siguientes medicamentos: Digoxina, duloxetine, emtricitabina /fumarato de disoproxil de tenofovir, escitalopram, metadona, anticonceptivos de solo progestina, raltegravir, warfarina y zolpidem.

Dosificación y Grupo Etario:

Dosis y administración:

Dosis recomendada en adultos:

Viekira Pak son tabletas en combinación con dosis fijas de ombitasvir, paritaprevir, ritonavir co-empacadas con tabletas de dasabuvir.

La dosis oral recomendada de Viekira Pak es de dos tabletas de ombitasvir, paritaprevir, ritonavir una vez al día (en la mañana) y una tableta de dasabuvir dos veces al día (mañana y noche). Tomar Viekira Pak con una comida sin importar el contenido calórico o de grasa.

Viekira Pak se usa en combinación con ribavirina (RBV) en algunas poblaciones de pacientes (ver tabla 1). Cuando se administra con Viekira Pak, la dosis de RBV recomendada se basa en el peso; 1000 mg para sujetos con ≤ 75 kg y 1200mg/día para aquellos con >75 kg, dividido y administrado dos veces al día con comida. Para modificaciones de las dosis de ribavirina, remitirse a la información para prescribir de ribavirina. Para pacientes con co-infección de VHC/VIH-1, seguir las recomendaciones de dosificación en la tabla 1.

Para recomendaciones de dosificación para medicamentos antivirales concomitantes para VIH-1, remitirse a Interacciones medicamentosas. Monitorear las pruebas químicas hepáticas antes y durante la terapia. La tabla 1 muestra los regímenes de tratamiento de Viekira Pak y la duración basados en la población de pacientes.

Tabla 1. Régimen de tratamiento y duración por población de pacientes (sin tratamiento previo o tratamiento previo con Interferón)

Población de Pacientes	Tratamiento*	Duración
Genotipo 1a, sin cirrosis	VIEKIRA PAK + ribavirina	12 semanas
Genotipo 1a con cirrosis	VIEKIRA PAK + ribavirina	24 semanas **
Genotipo 1b sin cirrosis	VIEKIRA PAK	12 semanas
Genotipo 1b con cirrosis	VIEKIRA PAK + ribavirina	12 semanas

*Nota: seguir las recomendaciones de dosificación del genotipo 1a en pacientes con un subtipo del genotipo 1 desconocido o con infección combinada del genotipo 1.

** Se puede considerar administrar VIEKIRA PAK con ribavirina por 12 semanas para algunos pacientes basado en la historia del tratamiento previo.

- Para pacientes con co-infección de VHC/VIH-1, seguir las recomendaciones de dosificación en la tabla arriba.
- En receptores de trasplante hepático con función hepática normal y fibrosis leve (clasificación de 2 o menos en la escala de fibrosis Metavir), la duración recomendada de Viekira PAK con ribavirina es de 24 semanas independientemente del subtipo del genotipo 1 del VHC.

Uso en Receptores de Trasplante hepático:

En receptores de trasplante hepático con función hepática normal y fibrosis leve (clasificación de 2 o menos en la escala de fibrosis Metavir), la duración recomendada de Viekira Pak con ribavirina es de 24 semanas, independientemente del subtipo del genotipo 1 del VHC. Cuando se administra Viekira Pak con inhibidores de la calcineurina en receptores de trasplante hepático, se requiere ajuste de la dosificación de los inhibidores de la calcineurina.

Disfunción Hepática:

No se requiere ajuste de la dosificación de Viekira Pak en pacientes con disfunción hepática leve (Child-Pugh A). No se recomienda Viekira Pak en pacientes con disfunción hepática moderada (Child-Pugh B). Viekira Pak está contraindicado en pacientes con disfunción hepática severa (Child-plugh C).

Grupo etario:

Pacientes mayores de 18 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

-Nuevas entidades químicas según lo establecido en el Decreto 2085 de 2002 para la declaración de nueva entidad química.

-Inserto USPI 3676076; Diciembre 2014

-Información para prescribir 3676076 Diciembre 2014

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe justificar por qué el tiempo de respuesta en los estudios presentados es solo de 24 semanas tratándose de una patología de manejo crónico, o de lo contrario allegar datos a más largo plazo.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe justificar la presencia de ritonavir dentro de la presentación del producto, teniendo en cuenta que en el mercado existen productos con este principio activo, lo que permitiría flexibilidad en la dosificación.

3.1.1.4. ZEMIGLO® 50 mg

Expediente : 20079040
Radicado : 2014078261/2015007212
Fecha : 2015/01/27
Interesado : Stendhal Colombia S.A.S.
Fabricante : LG Life Sciences, Ltd

Composición: Cada tableta recubierta contiene 68.9 mg de gemigliptina tartrato sesquihidrato equivalente a 50 mg de gemigliptina

Forma farmacéutica: Tableta Recubierta

Indicaciones: Zemiglo® está indicado como un complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2 en monoterapia, o en combinación con metformina en pacientes con control glucémico inadecuado con metformina sola.

Contraindicaciones:

Zemiglo® está contraindicado en:

- Pacientes con antecedentes de una reacción seria de hipersensibilidad, es decir, angioedema o anafilaxia, a otro inhibidor de dipeptidil peptidasa-4 (DPP4)
- Pacientes con diabetes tipo I o cetoacidosis diabética.

Precauciones y Advertencias:

- Insuficiencia renal
- Insuficiencia cardíaca
- Insuficiencia hepática
- Reacciones de hipersensibilidad
- Pancreatitis aguda

Reacciones adversas: Hipoglucemia, bacteriuria asintomática, incremento de la amilasa en sangre, incremento de la lipasa, urticaria, reacciones anafilácticas.

Interacciones:

Metformina: Disminución del 13% de la $C_{máx}$ de la metformina, sin alterar su AUC; la farmacocinética de la gemigliptina no se alteró.

Pioglitazona: Disminución del AUC y de la $C_{máx}$ de la pioglitazona en un 15 y 17%, respectivamente; la farmacocinética de la gemigliptina no se alteró.

Ketoconazol: Aumentó el AUC de la fracción activa y la suma de gemigliptina y su metabolito activo.

Rifampicina: Disminuyó el AUC y la $C_{máx}$ de gemigliptina en 80 y 59%, respectivamente; la $C_{máx}$ del metabolito activo de gemigliptina no se afectó cuando el AUC disminuyó 41%.

No se recomienda la coadministración de rifampicina, dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifabutina, fenobarbital ni otros inductores de CYP3A4

Dosificación y Grupo Etario:

Adultos: Dosis máxima de 50 mg/día, con o sin alimentos.

Niños: No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes menores de 18 años de edad

Adultos con insuficiencia renal: Utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada a severa e independientemente del tiempo de la hemodiálisis.

Adultos con insuficiencia cardíaca: No se recomienda en pacientes con clase funcional II-IV de la NYHA.

Adultos con insuficiencia hepática: Se recomienda tener precaución cuando se utilice en esta población

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. 2014010940 generado por concepto emitido mediante Acta No. 18 de 2014, numeral 3.1.1.1., para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Información para prescribir Versión 1 de Junio 24 de 2014
- Inserto Versión 1 de Junio 24 de 2014
- Considerar como nueva entidad química al principio activo Gemigliptina

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 18 de 2014, numeral 3.1.1.1., 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 tableta recubierta contiene 68.9 mg de gemigliptina tartrato sesquihidrato equivalente a 50 mg de gemigliptina

Forma farmacéutica: Tableta Recubierta

Indicaciones: Zemiglo[®] está indicado como un complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2 en monoterapia, o en combinación con metformina en pacientes con control glucémico inadecuado con metformina sola.

Contraindicaciones:

Zemiglo[®] está contraindicado en:

- Pacientes con antecedentes de una reacción seria de hipersensibilidad, es decir, angioedema o anafilaxia, a otro inhibidor de dipeptidil peptidasa-4 (DPP4)

Pacientes con diabetes tipo I o cetoacidosis diabética.

Precauciones y Advertencias:

- Insuficiencia renal
- Insuficiencia cardiaca
- Insuficiencia hepática

- Reacciones de hipersensibilidad
- Pancreatitis aguda

Reacciones adversas: Hipoglucemia, bacteriuria asintomática, incremento de la amilasa en sangre, incremento de la lipasa, urticaria, reacciones anafilácticas.

Interacciones:

Metformina: Disminución del 13% de la $C_{máx}$ de la metformina, sin alterar su AUC; la farmacocinética de la gemigliptina no se alteró.

Pioglitazona: Disminución del AUC y de la $C_{máx}$ de la pioglitazona en un 15 y 17%, respectivamente; la farmacocinética de la gemigliptina no se alteró.

Ketoconazol: Aumentó el AUC de la fracción activa y la suma de gemigliptina y su metabolito activo.

Rifampicina: Disminuyó el AUC y la $C_{máx}$ de gemigliptina en 80 y 59%, respectivamente; la $C_{máx}$ del metabolito activo de gemigliptina no se afectó cuando el AUC disminuyó 41%.

No se recomienda la coadministración de rifampicina, dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifabutina, fenobarbital ni otros inductores de CYP3A4

Dosificación y Grupo Etario:

Adultos: Dosis máxima de 50 mg/día, con o sin alimentos.

Niños: No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes menores de 18 años de edad

Adultos con insuficiencia renal: Utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada a severa e independientemente del tiempo de la hemodiálisis.

Adultos con insuficiencia cardiaca: No se recomienda en pacientes con clase funcional II-IV de la NYHA.

Adultos con insuficiencia hepática: Se recomienda tener precaución cuando se utilice en esta población

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: XXXX

Asimismo, la Sala no recomienda declarar el principio activo gemigliptina como nueva entidad química a la luz del Decreto 2085 de 2002, por cuanto las modificaciones a la molécula base (sitagliptina) solo conduce a cambios farmacocinéticos del producto

Por último, la Sala recomienda aprobar la Información para prescribir Versión 1 de Junio 24 de 2014 y el Inserto Versión 1 de Junio 24 de 2014, para el producto de la referencia.

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

3.1.1.5. VIIBRYD®

Expediente : 20081205
Radicado : 2014102918 / 2015030218
Fecha : 2014/08/19
Interesado : Laboratorios Biopas S.A
Fabricante : Patheon Puerto Rico, Inc.

Composición:

Cada tableta de 10 mg contiene: clorhidrato vilazodona 10 mg
Cada tableta de 20 mg contiene: clorhidrato vilazodona 20 mg
Cada tableta de 40 mg contiene: clorhidrato vilazodona 40 mg

Forma farmacéutica: Tabletas

Indicaciones: Viibryd está indicado para el tratamiento del trastorno depresivo mayor (MDD).

Contraindicaciones: Viibryd no debe usarse en forma concomitante en pacientes que toman IMAO ni en pacientes que hayan tomado IMAO en el término de los 14 días anteriores debido al riesgo de interacciones farmacológicas graves, a veces, mortales, con los fármacos serotoninérgicos. Estas interacciones se asociaron con síntomas que incluyen temblores, mioclono, diaforesis, náuseas, vómitos, rubor, mareos, hipertermia con características similares al síndrome neuroléptico maligno, convulsiones, rigidez,

inestabilidad autonómica con posibles fluctuaciones rápidas de los signos vitales y cambios del estado mental que incluyen agitación extrema que progresa a delirio y coma. Deben transcurrir, al menos, 14 días después de suspender la administración de Viibryd antes de iniciar la administración de un IMAO.

Precauciones:

Embarazo:

No se han realizado estudios en mujeres embarazadas. No se recomienda administrar Viibryd durante el embarazo.

Lactancia:

La Vilazodona se excreta en la leche de ratas durante la lactancia. Se desconoce el efecto sobre la lactancia en seres humanos. No se recomienda administrar Viibryd durante la lactancia.

Uso Pediátrico:

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de la Vilazodona en niños. Por lo que su uso no está aprobado en pacientes pediátricos.

Insuficiencia hepática:

En insuficiencia hepática leve a moderada no se requiere ajuste de la dosis. No se ha estudiado el uso de la Vilazodona en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Insuficiencia renal:

En insuficiencia renal leve, moderada o grave no se requiere ajuste de la dosis.

Advertencia:

Empeoramiento clínico y riesgo de suicidio:

Los pacientes con trastorno depresivo mayor (MDD), tanto adultos como pediátricos, pueden experimentar un empeoramiento de su depresión y/o la aparición de pensamientos y comportamientos suicidas (tendencia al suicidio) o cambios inusuales en el comportamiento, estén tomando medicamentos antidepresivos o no, y este riesgo puede persistir hasta que se produzca una remisión significativa. El suicidio es un riesgo conocido de la depresión y de otros trastornos psiquiátricos determinados, y esos trastornos en sí mismos son los factores de predicción más fuertes de suicidio. No obstante, existe una preocupación desde hace tiempo acerca de que los antidepresivos podrían inducir el empeoramiento de la depresión y la aparición de tendencia al suicidio

en determinados pacientes durante las fases tempranas del tratamiento. Los análisis combinados de estudios controlados con placebo a corto plazo de fármacos antidepresivos (inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina [selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI] y otros) mostraron que estos fármacos aumentan el riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas (tendencia al suicidio) en niños, adolescentes y adultos jóvenes (de 18 a 24 años) con MDD y otros trastornos psiquiátricos. Los estudios a corto plazo no mostraron un aumento en el riesgo de tendencia al suicidio con los antidepresivos en comparación con el placebo en adultos mayores de 24 años; hubo una reducción con los antidepresivos en comparación con el placebo en adultos de 65 años o más.

Se debe monitorear adecuadamente a todos los pacientes que reciben tratamiento con antidepresivos para cualquier indicación y se los debe observar estrechamente para detectar empeoramiento clínico, tendencia al suicidio y cambios inusuales en el comportamiento, especialmente durante los primeros meses del curso de la terapia farmacológica o cuando haya modificaciones en la dosis, ya sean aumentos o disminuciones.

Síndrome de la serotonina o reacciones similares al síndrome neuroléptico maligno (NMS):

Se ha informado el desarrollo del síndrome de la serotonina o de reacciones similares al síndrome neuroléptico maligno (NMS) que pueden poner en riesgo la vida con la administración de antidepresivos únicamente, pero especialmente con el uso concomitante de fármacos serotoninérgicos (incluidos los triptanos) junto con fármacos que deterioran el metabolismo de la serotonina (incluidos los IMAO), o bien, con antipsicóticos u otros antagonistas de la dopamina. Los síntomas del síndrome de la serotonina se observaron en el 0.1 % de los pacientes que recibieron tratamiento con VIIBRYD. Entre los síntomas del síndrome de la serotonina se pueden incluir cambios del estado mental (p. ej., agitación, alucinaciones, coma), inestabilidad autonómica (p. ej., taquicardia, presión arterial lábil, hipertermia), aberraciones neuromusculares (p. ej., hiperreflexia, falta de coordinación) y/o síntomas gastrointestinales (p. ej., náuseas, vómitos, diarrea). El síndrome de la serotonina en su forma más severa puede asemejarse al NMS, que incluye hipertermia, rigidez muscular, inestabilidad autonómica con una posible fluctuación rápida de los signos vitales y cambios del estado mental. Se debe monitorear a los pacientes para detectar la aparición de signos y síntomas del síndrome de la serotonina o similares al NMS

El tratamiento con VIIBRYD y con cualquier fármaco serotoninérgico (SSRI, inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina [serotonin–norepinephrine reuptake

inhibitor, SNRI], triptano, buspirona, tramadol, etc.) o antidopaminérgico concomitante, incluidos los antipsicóticos, debe interrumpirse inmediatamente si se producen los eventos mencionados anteriormente, y se debe iniciar un tratamiento sintomático de apoyo.

Convulsiones:

Viibryd no ha sido evaluado sistemáticamente en pacientes con trastorno convulsivo. Los pacientes con antecedentes de convulsiones fueron excluidos de los estudios clínicos. Como sucede con otros antidepresivos, Viibryd debe ser recetado con precaución en pacientes con trastorno convulsivo.

Sangrado anormal:

El uso de fármacos que interfieren en la inhibición de la recaptura de serotonina, incluido Viibryd, puede aumentar el riesgo de eventos de sangrado. El uso concomitante de aspirina, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINES), warfarina y otros anticoagulantes pueden incrementar este riesgo. Los informes de casos y los estudios epidemiológicos (diseño de control de casos y cohortes) han demostrado una asociación entre el uso de fármacos que interfieren en la recaptura de serotonina y en la aparición de sangrado gastrointestinal. Los eventos de sangrado relacionados con los SSRI han variado desde equimosis, hematoma, epistaxis y petequias hasta hemorragias que pueden poner en riesgo la vida.

Debe advertirse a los pacientes acerca del riesgo de sangrado asociado con el uso concomitante de Viibryd y AINES, aspirina y otros fármacos que afectan la coagulación o el sangrado.

Activación de manía/hipomanía:

Se informaron síntomas de manía/hipomanía en el 0.1 % de los pacientes que recibieron tratamiento con Viibryd en estudios clínicos. También se informó la activación de manía/hipomanía en una pequeña proporción de pacientes con trastorno afectivo mayor, que recibieron tratamiento con otros antidepresivos. Como sucede con todos los antidepresivos, se debe utilizar Viibryd con precaución en pacientes con antecedentes propios o antecedentes familiares de trastorno bipolar, manía o hipomanía.

Interrupción del tratamiento con Viibryd:

Ha habido informes de eventos adversos que se produjeron al interrumpir la administración de antidepresivos serotoninérgicos, especialmente cuando la interrupción es abrupta, entre los que se incluyen los siguientes: estado de ánimo disfórico, irritabilidad, agitación, mareos, alteraciones sensoriales (p. ej., parestesia, como sensaciones de descarga eléctrica), ansiedad, confusión, dolor de cabeza, letargo, labilidad emocional, insomnio, hipomanía, acúfenos y convulsiones. Aunque estos eventos, en general, son autolimitantes, ha habido informes de síntomas graves por interrupción.

Monitorear a los pacientes para detectar estos síntomas cuando se interrumpe el tratamiento con Viibryd. Reducir la dosis gradualmente, siempre que sea posible. Si se producen síntomas intolerables después de una disminución de la dosis o al interrumpir el tratamiento, debe considerarse la posibilidad de retomar la dosis recetada con anterioridad. Posteriormente, la dosis puede ser disminuida, pero a un ritmo más gradual

Reacciones adversas: Las reacciones adversas observadas con más frecuencia en los pacientes con MDD tratados con Viibryd en estudios controlados con placebo (incidencia $\geq 5\%$ y, al menos, el doble de la tasa de placebo) fueron las siguientes: diarrea, náuseas, vómitos e insomnio.

Interacciones:

Agentes activos sobre el sistema nervioso central (SNC):

No se ha evaluado sistemáticamente el riesgo de usar Viibryd en combinación con otros fármacos activos sobre el sistema nervioso central (central nervous system, SNC). Por lo tanto, se debe actuar con precaución cuando se receta Viibryd en combinación con otros fármacos activos sobre el SNC.

Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO):

Las reacciones adversas, algunas de las cuales son graves o mortales, pueden desarrollarse en pacientes que utilizan IMAO o que, recientemente, han interrumpido la administración de un IMAO e iniciaron la administración de uno o más antidepresivos con propiedades farmacológicas similares a Viibryd (p. ej., SSRI), o que, recientemente, han interrumpido la terapia con SSRI antes de iniciar la administración de un IMAO. No recetar Viibryd en forma concomitante con un IMAO ni en el término de los 14 días de haber interrumpido o iniciado la administración de un IMAO.

Fármacos serotoninérgicos:

En función del mecanismo de acción de Viibryd y el potencial de toxicidad de la serotonina, también conocida como síndrome de la serotonina, se recomienda actuar con precaución cuando se coadministra Viibryd con otros fármacos que pueden afectar los sistemas neurotransmisores serotoninérgicos (p. ej., IMAO, SSRI, SNRI, triptanos, buspirona, tramadol y productos triptófanos, etc.).

Fármacos que interfieren en la hemostasis (p. ej. AINES, aspirina y warfarina):

La liberación de serotonina por parte de las plaquetas juega un papel importante en la hemostasis. Estudios epidemiológicos de diseño de control de casos y cohortes han demostrado una asociación entre el uso de fármacos psicotrópicos que interfieren en la recaptura de serotonina y en la aparición de sangrado gastrointestinal alto. Estos estudios también demostraron que el uso concurrente de un AINES o una aspirina puede potenciar este riesgo de sangrado. Se ha informado alteración de los efectos anticoagulantes, incluido un aumento de sangrado, cuando los SSRI o los SNRI se coadministran con warfarina. Los pacientes que reciben terapia con warfarina deben ser monitoreados cuidadosamente cuando se inicia o se interrumpe la administración de Viibryd.

Potencial de otros fármacos de afectar la vilazodona:

Inhibidores de la CYP3A4:

El metabolismo por parte de la CYP3A4 es una vía de eliminación importante para la vilazodona. El uso concomitante de Viibryd y de los inhibidores potentes de la CYP3A4 (p. ej., ketoconazol) puede aumentar las concentraciones plasmáticas de la vilazodona en, aproximadamente, un 50 % . La dosis de Viibryd debe reducirse a 20 mg si se coadministra con un inhibidor potente de la CYP3A4. Durante la coadministración con inhibidores moderados de la CYP3A4 (p. ej., eritromicina), la dosis de Viibryd debe reducirse a 20 mg para pacientes con eventos adversos intolerables. No se recomienda un ajuste de la dosis cuando Viibryd es coadministrado con inhibidores leves de la CYP3A4 (p. ej., cimetidina).

Inductores de la CYP3A4

El uso concomitante de Viibryd con inductores de la CYP3A4 tiene el potencial de reducir la exposición sistémica de la vilazodona. Sin embargo, no se ha evaluado el efecto de los inductores de la CYP3A4 en las concentraciones plasmáticas de la vilazodona.

Inhibidores de otras enzimas del CYP

No se prevé que la administración concomitante de Viibryd con los inhibidores de la CYP2C19 y la CYP2D6 altere las concentraciones plasmáticas de la vilazodona. Estas

isoformas son vías de eliminación menores en el metabolismo de la vilazodona. Los estudios *in vitro* han demostrado que la CYP1A2, la CYP2A6, la CYP2C9 y la CYP2E1 tienen una contribución mínima en el metabolismo de la vilazodona.

Potencial de la vilazodona de afectar otros fármacos:

Fármacos metabolizados por la CYP1A2, la CYP2C9, la CYP2D6, la CYP3A4 o la CYP2C19.

Es poco probable que la coadministración de Viibryd con sustratos para la CYP1A2, la CYP2C9, la CYP3A4 o la CYP2D6 provoque cambios clínicamente significativos en las concentraciones de los sustratos del CYP. Un estudio realizado en pacientes sanos determinó que Viibryd (20 mg/día durante 8 a 10 días) no tuvo efectos en la farmacocinética de la cafeína, el flurbiprofeno, la nifedipina ni la debrisoquina, sondas para la CYP1A2, la CYP2C9, la CYP3A4 y la CYP2D6, respectivamente. La coadministración de VIIBRYD con mefenitoína en pacientes sanos provocó un pequeño (11 %) aumento en la biotransformación de la mefenitoína, que sugiere una inducción menor de la CYP2C19. Los estudios *in vitro* han demostrado que Viibryd es un inhibidor moderado de la CYP2C19 y la CYP2D6.

Fármacos metabolizados por la CYP2C8

La coadministración de Viibryd con un sustrato de la CYP2C8 puede provocar un aumento de la concentración del otro fármaco. Los estudios *in vitro* sugieren que Viibryd puede inhibir la biotransformación de los sustratos de la CYP2C8. El efecto de Viibryd en la actividad de la CYP2C8 no ha sido evaluado *in vivo*.

Inducción de las isoformas del CYP

Viibryd no indujo las CYP1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4 ni 3A5 en un estudio *in vitro* en cultivos de hepatocitos humanos. Es poco probable que la administración crónica de vilazodona induzca el metabolismo de fármacos metabolizados por estas isoformas mayores del CYP.

Fármacos muy unidos proteínas plasmáticas:

No se ha evaluado la interacción entre la vilazodona y otros fármacos muy unidos a proteínas. Dado que la vilazodona está muy unida a proteínas plasmáticas, la administración de Viibryd a un paciente que toma otro fármaco muy unido a proteínas puede causar un aumento de concentraciones libres del otro fármaco.

Dosificación y Grupo Etario: Viibryd debe tomarse con los alimentos. La dosis recomendada es de 40 mg una vez al día. La dosis debe ser titulada, comenzando con una dosis inicial de 10 mg una vez al día durante 7 días, seguida de una dosis de 20 mg una vez al día durante 7 días adicionales y, luego, debe aumentarse a una dosis de 40 mg una vez al día.

Grupo etario: Pacientes mayores de 18 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
- Declaración del principio activo como nueva entidad química bajo el Decreto 2085 de 2002

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar estudios clínicos adicionales comparativos a más largo plazo con medicamentos de actividad similar que permitan evaluar la verdadera utilidad del producto de la referencia por cuanto lo presentado corresponde a estudios clínicos comparados con placebo y de poca duración (8 semanas)

3.1.1.6. POMALYST

Expediente : 20086750
Radicado : 2014163559
Fecha : 2014/12/11
Interesado : Tecnofarma S.A
Fabricante : Celgene International Sarl

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

Forma farmacéutica: Cápsula contiene 1mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg de pomalidomida

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

Contraindicaciones: Embarazo.

Mujeres con capacidad de gestación, a menos que se cumplan todas las condiciones del Programa de Prevención de Embarazo.

Pacientes varones incapaces de seguir o cumplir las medidas anticonceptivas requeridas.

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

Precauciones y advertencias: Teratogenicidad

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

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

Criterios para definir a las mujeres que no tienen capacidad de gestación

Se considera que una paciente o la pareja de un paciente varón no tiene capacidad de gestación si cumple por lo menos uno de los siguientes criterios:

Edad ≥ 50 años y con amenorrea natural durante ≥ 2 años*.

Insuficiencia ovárica prematura confirmada por un ginecólogo especialista.

Salpingooforectomía bilateral o histerectomía previas.

Genotipo XY, síndrome de Turner, agenesia uterina.

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

Asesoramiento

En mujeres con capacidad de gestación, pomalidomida está contraindicada a menos que la paciente cumpla todas las condiciones que se indican a continuación:

Comprende el riesgo teratogénico esperado para el feto.

Comprende la necesidad de utilizar dos (2) métodos anticonceptivos eficaces, sin interrupción, desde 4 semanas antes de iniciar el tratamiento, durante la duración completa del mismo y 4 semanas después de finalizarlo.

Incluso si una mujer con capacidad de gestación tiene amenorrea, debe seguir todos los consejos sobre anticoncepción eficaz.

Debe ser capaz de cumplir las medidas anticonceptivas eficaces.

Está informada y comprende las potenciales consecuencias del embarazo, y la necesidad de consultar rápidamente a un especialista si hay riesgo de embarazo.

Comprende la necesidad de comenzar a utilizar métodos anticonceptivos tan pronto como se le dispense pomalidomida y tras haber obtenido un resultado negativo en la prueba de embarazo.

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

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

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

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

La paciente ha aceptado las condiciones mencionadas anteriormente.

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

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

Comprende la necesidad del uso de preservativos si tiene relaciones sexuales con una mujer embarazada o con una mujer con capacidad de gestación que no utiliza métodos anticonceptivos eficaces, durante el tratamiento y durante los 7 días posteriores a la interrupción de la dosis y/o el cese del tratamiento. Los varones vasectomizados deben utilizar preservativos si tienen relaciones sexuales con una mujer embarazada ya que la pomalidomida puede estar presente en el semen aún en ausencia de espermatozoides.

Comprende que si su pareja se queda embarazada mientras él está tomando pomalidomida o durante los 7 días posteriores a la suspensión del tratamiento con pomalidomida, debe informar inmediatamente a su médico y es recomendable derivar a su pareja a un médico especialista o con experiencia en teratología para su evaluación y asesoramiento.

Anticoncepción

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

Los siguientes métodos pueden considerarse ejemplos de métodos anticonceptivos adecuados:

Dispositivo intrauterino (DIU)

Sistema de liberación intrauterino de levonorgestrel

Sistemas “depot” de liberación de acetato de medroxiprogesterona

Ligadura de trompas

Relaciones sexuales sólo con varones vasectomizados; la eficacia de la vasectomía debe confirmarse mediante dos análisis de semen negativos

Inhibidores de la ovulación que contienen progestágeno solo (p. ej. desogestrel)

Debido al riesgo aumentado de tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes con mieloma múltiple que toman pomalidomida y dexametasona, no se recomienda el uso concomitante de anticonceptivos orales combinados. Si una paciente está tomando anticonceptivos orales combinados, debe cambiar a uno de los métodos anticonceptivos eficaces enumerados anteriormente. El riesgo aumentado de tromboembolismo venoso se mantiene durante un periodo de 4 a 6 semanas después de suspender el tratamiento con anticonceptivos orales combinados. La eficacia de los anticonceptivos esteroideos puede verse reducida durante el tratamiento concomitante con dexametasona.

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

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

Pruebas de embarazo

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

Antes de iniciar el tratamiento

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

Seguimiento y finalización del tratamiento:

Se debe repetir cada 4 semanas una prueba de embarazo bajo supervisión médica, y realizar otra 4 semanas después de la finalización del tratamiento, excepto en el caso

de que la paciente se halla sometido a una ligadura de trompas de eficacia confirmada. Estas pruebas de embarazo deben efectuarse el mismo día de la consulta en que se prescriba el medicamento o en los tres días anteriores a la visita al médico prescriptor.

Varones:

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

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

Precauciones adicionales:

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

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

Material educativo, restricciones de prescripción y dispensación

Con objeto de ayudar a los pacientes a evitar la exposición fetal a pomalidomida, el Titular de la Autorización de Comercialización distribuirá material educativo a los profesionales sanitarios, destinado a reforzar las advertencias acerca de la teratogenicidad esperada de pomalidomida y a proporcionar asesoramiento sobre anticoncepción antes de iniciar el tratamiento y sobre la necesidad de realizar pruebas de embarazo. El médico debe informar a la paciente acerca del riesgo teratogénico esperado y de las estrictas medidas de prevención de embarazo, especificadas en el Programa de Prevención de Embarazo así como proporcionar a la paciente un folleto informativo adecuado, una tarjeta de paciente y/o una herramienta equivalente conforme al sistema nacional implementado de tarjeta del paciente. Se ha implementado un sistema de distribución nacional controlado. El sistema de distribución controlada incluye el uso de una tarjeta del paciente y/o un herramienta equivalente

para el control de la prescripción y/o dispensación, así como la recogida de datos detallados en relación con la indicación terapéutica, para monitorizar el uso en una indicación no autorizada dentro del territorio nacional. Idealmente, la prueba de embarazo, la prescripción y la dispensación deben realizarse el mismo día. La dispensación de pomalidomida en mujeres con capacidad de gestación debe hacerse dentro de los 7 días de prescripción y tras haber obtenido un resultado negativo en la prueba de embarazo supervisada por un médico. Las prescripciones a mujeres con capacidad de gestación deben tener una cantidad máxima de una (1) caja/frasco y las prescripciones para el resto de pacientes pueden tener una cantidad máxima de dos (2) cajas/frascos.

Eventos hematológicos

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

Eventos tromboembólicos

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

alternativa. El uso de agentes eritropoyéticos conlleva un riesgo de eventos tromboticos incluyendo tromboembolismo. Por lo tanto, deben emplearse con precaución los agentes eritropoyéticos así como otros agentes que puedan aumentar el riesgo de eventos tromboembólicos.

Neuropatía periférica

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

Disfunción cardíaca significativa

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

Síndrome de lisis tumoral

Puede producirse un síndrome de lisis tumoral. Los pacientes con mayor riesgo de sufrir un síndrome de lisis tumoral son aquellos que presentan una carga tumoral elevada antes del tratamiento. Se debe monitorizar estrechamente a estos pacientes y se deben adoptar las precauciones adecuadas.

Segundas neoplasias malignas primarias

Se han notificado segundas neoplasias malignas primarias en pacientes en tratamiento con pomalidomida. Los médicos deben evaluar cuidadosamente a los pacientes antes y durante el tratamiento, utilizando pruebas estándar de detección de cáncer por si aparecieran segundas neoplasias malignas primarias e instaurar el tratamiento indicado.

Reacciones alérgicas

Se excluyó de los estudios clínicos a los pacientes con antecedentes de reacciones alérgicas graves asociadas a talidomida o lenalidomida. Estos pacientes pueden presentar un mayor riesgo de reacciones de hipersensibilidad y no deben tomar pomalidomida.

Mareo y confusión

Se han notificado mareo y estados de confusión con pomalidomida. Los pacientes deben evitar las situaciones en que el mareo o la confusión puedan representar un

problema y no tomar otros medicamentos que puedan causar mareo o confusión sin solicitar antes consejo médico.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

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

Se observó que las reacciones adversas tendían a ocurrir con mayor frecuencia dentro de los primeros 2 ciclos de tratamiento con pomalidomida.

Lista tabulada de reacciones adversas

En el estudio aleatorizado CC-4047-MM-003, un total de 302 pacientes con mieloma múltiple en recaída y refractario fueron tratados con 4 mg de pomalidomida

administrada una vez al día durante 21 días en cada ciclo de 28 días, en combinación con una dosis baja semanal de dexametasona.

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

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

Clasificación de órganos del sistema MedDRA / Término preferido	Todas las reacciones adversas/Frecuencia	Reacciones adversas de Grado 3-4/Frecuencia
Infecciones e infestaciones	<p>Muy frecuentes Neumonía</p> <p>Frecuentes Sepsis neutropénica Bronconeumonía Bronquitis Infección del tracto respiratorio Infección del tracto respiratorio superior Nasofaringitis</p>	<p>Frecuentes Sepsis neutropénica Neumonía Bronconeumonía Infección del tracto respiratorio Infección del tracto respiratorio superior</p> <p>Poco frecuentes Bronquitis</p>
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	<p>Muy frecuentes Neutropenia Trombocitopenia Leucopenia Anemia</p> <p>Frecuentes Neutropenia febril</p>	<p>Muy frecuentes Neutropenia Trombocitopenia Anemia</p> <p>Frecuentes Neutropenia febril Leucopenia</p>
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	<p>Muy frecuentes Disminución del apetito</p> <p>Frecuentes Hiperpotasemia Hiponatremia</p>	<p>Frecuentes Hiperpotasemia Hiponatremia</p> <p>Poco frecuentes Disminución del apetito</p>
Trastornos psiquiátricos	<p>Frecuentes Estado de confusión</p>	<p>Frecuentes Estado de confusión</p>

Clasificación de órganos del sistema MedDRA / Término preferido	Todas las reacciones adversas/Frecuencia	Reacciones adversas de Grado 3-4/Frecuencia
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes Disminución del nivel de conciencia Neuropatía sensitiva periférica Mareo Temblor	Frecuentes Disminución del nivel de conciencia Poco frecuentes Neuropatía sensitiva periférica Mareo Temblor
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuentes Vértigo	Frecuentes Vértigo
Trastornos cardíacos	Frecuentes Trombosis venosa profunda	Poco frecuentes Trombosis venosa profunda
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes Disnea Tos Frecuentes Embolia pulmonar	Frecuentes Disnea Poco frecuentes Embolia pulmonar Tos
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes Diarrea Náuseas Estreñimiento Frecuentes Vómitos	Frecuentes Diarrea Vómitos Estreñimiento Poco frecuentes Náuseas
Trastornos hepatobiliares	Poco frecuentes Hiperbilirrubinemia	Poco frecuentes Hiperbilirrubinemia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes Erupción Prurito	Frecuentes Erupción
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes Dolor óseo Espasmos musculares	Frecuentes Dolor óseo Poco frecuentes Espasmos musculares

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

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Teratogenicidad

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

Neutropenia y trombocitopenia

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

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

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

Infección

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

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

Eventos tromboembólicos

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

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

Neuropatía periférica

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

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

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

Notificación de efectos adversos

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

Interacciones:

Efecto de Pomalyst sobre otros medicamentos

No se espera que pomalidomida pueda causar interacciones medicamentosas farmacocinéticas clínicamente relevantes debido a la inhibición o inducción de la isoenzima P450, o inhibición de transportadores cuando se administra de forma concomitante con sustratos de estas enzimas o transportadores. No se ha evaluado clínicamente el potencial de estas interacciones medicamentosas, incluyendo el posible

impacto de pomalidomida en la farmacocinética de los anticonceptivos orales combinados.

Efecto de otros medicamentos sobre Pomalyst

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

Dexametasona

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

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

Fertilidad, embarazo y lactancia:

Mujeres con capacidad de gestación / Anticonceptivos en varones y mujeres

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

Embarazo

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

Lactancia

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

Fertilidad

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

Carcinogénesis, mutagénesis y fertilidad:

Datos preclínicos sobre seguridad

Estudios de toxicidad de dosis repetidas

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

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

reducida y pérdida de peso); la evaluación histopatológica de estos animales demostró inflamación crónica del intestino grueso y atrofia vellosa del intestino delgado. Se observó infección por estafilococos en 4 monos; 3 de éstos respondieron al tratamiento con antibióticos y uno murió sin tratamiento. Además, resultados consistentes con la leucemia mielógena aguda llevaron a la eutanasia de un mono; las observaciones clínicas y la patología clínica y/o alteraciones de la médula ósea observadas en este animal eran consistentes con inmunosupresión. La proliferación mínima o leve en los conductos biliares con incrementos asociados de la ALP y de la GGT también se observaron a dosis de 1 mg/kg/día. La evaluación de los animales recuperados indicó que todos los resultados relacionados con el tratamiento eran reversibles a las 8 semanas del cese de la administración, excepto la proliferación de los conductos biliares intrahepáticos observada en 1 animal en el grupo de 1 mg/kg/día. El nivel sin efecto adverso observado (NOAEL) fue de 0,1 mg/kg/día (una tasa de exposición relativa de 0,5 veces comparada con la dosis clínica de 4 mg).

Genotoxicidad/carcinogenicidad

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

Fertilidad y desarrollo embrionario temprano

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

Desarrollo embrionofetal

Pomalidomida resultó ser teratógena en ratas y conejos cuando se administró durante el periodo de mayor organogénesis. En el estudio de toxicidad sobre el desarrollo embrionofetal de la rata, se observaron malformaciones relacionadas con la ausencia de vejiga urinaria, ausencia de la glándula tiroidea, así como la fusión y la desalineación de

los elementos vertebrales torácicos y lumbares (arcos centrales y/o neurales) a todos los niveles de dosis (25, 50 y 1000 mg/kg/día).

En este estudio no se observó toxicidad materna. Por ello, el NOAEL materno fue de 1000 mg/kg/día, y el NOAEL para la toxicidad de desarrollo fue <25 mg/kg/día (con un AUC_{24h} de 34340 ng·h/ml en el día de gestación 17 para la dosis más baja evaluada y la tasa de exposición fue de 85 veces comparada con la dosis clínica de 4 mg). En conejos, pomalidomida a dosis entre los 10 y 250 mg/kg/día produjo malformaciones en el desarrollo embriofetal. Se observaron aumentos de las anomalías cardíacas a todas las dosis con aumentos significativos a 250 mg/kg/día. A dosis de entre 100 y 250 mg/kg/día se registró un ligero aumento de la pérdida post-implantación y un ligero descenso en el peso del feto. A dosis de 250 mg/kg/día, las malformaciones fetales incluyeron anomalías en las extremidades anteriores y posteriores dobladas y/o giradas, ausencia de dígito o dígito libre) y malformaciones esqueléticas asociadas (metacarpiano no osificado, metacarpiano y falange no alineados, ausencia de dígito, falange no osificada y tibia corta no osificada o doblada); dilatación moderada de los ventrículos laterales del cerebro; ubicación anormal de la arteria subclavia derecha; ausencia de los lóbulos intermedios pulmonares; par de riñones desplazados hacia abajo; morfología hepática alterada; ausencia de osificación de la pelvis u osificación incompleta; aumento medio de las costillas torácicas supernumerarias y reducción media de los tarsales osificados. Además, se observó una ligera reducción en el incremento del peso materno, una reducción significativa de los triglicéridos, y una reducción significativa del peso absoluto y relativo del bazo a dosis de entre 100 y 250 mg/kg/día. El NOAEL materno fue de 10 mg/kg/día y el NOAEL del desarrollo fue de <10 mg/kg/día (con un AUC_{24h} de 418 ng·h/ml en el día de gestación 19 para la dosis más baja evaluada, similar a la obtenida con una dosis clínica de 4 mg).

Vía de administración: Oral

Dosificación: La dosis inicial recomendada es de 4 mg de Pomalyst una vez al día por vía oral, en los días del 1 al 21 de ciclos repetidos de 28 días. La dosis recomendada de dexametasona es de 40 mg por vía oral una vez al día, en los días 1, 8, 15 y 22 de cada ciclo de tratamiento de 28 días.

La posología se mantiene o modifica en función de los resultados clínicos y de laboratorio.

El tratamiento debe suspenderse si existe evidencia de progresión de la enfermedad.

Grupo Etario: Pacientes mayores de 45 años

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar información sobre los resultados para el parámetro de calidad de vida teniendo en cuenta que en el único estudio clínico fase III presentado no se mencionan.

Adicionalmente, teniendo en cuenta que el tiempo de seguimiento del estudio anexo es relativamente corto, la Sala considera que el interesado debe allegar información adicional sobre los parámetros de tiempo de supervivencia global y aspectos de seguridad, dado que en lo presentado, se evidencia que el evento adverso de neutropenia es notoriamente más alto en el grupo de tratamiento versus el control al igual que otros eventos adversos serios que requirieron hospitalización.

3.1.1.7. CROFFESTRA®

Expediente : 20078655
Radicado : 2014073982
Fecha : 2014/06/19
Interesado : Glenmark Pharmaceuticals Colombia S.A.S.
Fabricante : Patheon Pharmaceuticals Inc.

Composición: Cada tableta de liberación retardada contiene 125 mg de crofelemer.

Forma farmacéutica: Tableta de liberación retardada.

Indicaciones: Antidiarreico indicado para el alivio sintomático de la diarrea no infecciosa en pacientes adultos con VIH/SIDA en terapia antirretroviral

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al Crofelemer o a cualquiera de los componentes de la fórmula del medicamento.

Precauciones y Advertencias: Descartar etiologías infecciosas de diarrea antes de comenzar el tratamiento con Crofelemer. Si las etiologías infecciosas no se consideran, existe el riesgo de que los pacientes con etiologías infecciosas no reciban el tratamiento apropiado y su enfermedad puede empeorar.

Reacciones adversas: Las reacciones adversas más comunes (incidencia $\geq 3\%$) son las infecciones del tracto respiratorio superior, bronquitis, tos, flatulencia y aumento de la bilirrubina.

Dosificación y grupo etario: Una tableta de liberación prolongada de 125 mg tomada por vía oral dos veces al día, con o sin comida / Mayores de 18 años.

Vía de administración: Oral

Interacciones: Estudios in vitro han demostrado que crofelemer tiene el potencial para inhibir el citocromo P450 isoenzima 3A y transportadores MRP2 y OATP1A2 en concentraciones esperadas en el intestino. Debido a la mínima absorción de crofelemer, es poco probable de inhibir el citocromo P450 isoenzimas 1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y CYP3A4 sistémicamente. Por su acción local, Crofelemer no interacciona con otros medicamentos dado que no se absorbe ni llega a la sangre. Además, no se han descrito alteraciones en la absorción de antirretrovirales debidas a la presencia del fármaco en el aparato digestivo.

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al concepto emitido en el Acta No. 18 del 2014, numeral 3.1.1.12., en el sentido de allegar los estudios preclínicos y clínicos. Para los productos de la referencia.

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

3.1.1.8. REPATHA® 140 mg/mL

Expediente : 20087350

Radicado : 2014169260
Fecha : 18/12/2014
Interesado : Amgen Biotecnológica S.A.S
Fabricante : Amgen Manufacturing Limited

Composición: Cada mL solución inyectable contiene 140 mg de evolocumab

Forma farmacéutica: Solución para inyección subcutánea

Presentaciones: Caja de cartón con 1 Jeringa prellenada con 140 mg de Evolocumab en 1.0 mL de solución inyectable.

Caja de cartón con 1,2, o 3 auto inyectores prellenado con 140 mg de Evolocumab en 1.0 mL de solución inyectable.

Indicaciones: Hiperlipidemia Primaria y Dislipidemia Mixta

Repatha está indicado en adultos con hiperlipidemia primaria (heterocigota familiar y no familiar) o dislipidemia mixta, como un adyuvante de la dieta para reducir los niveles de colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (colesterol LDL), colesterol total (CT), apolipoproteína B (ApoB), colesterol ligado a lipoproteínas No HDL (colesterol no HDL), CT/colesterol HDL, ApoB/apolipoproteína A1 (ApoA1), colesterol ligado a lipoproteínas de muy baja densidad (colesterol VLDL), triglicéridos (TG) y lipoproteína(a) (Lp[a]), y para incrementar los niveles de colesterol HDL y ApoA1:

- En combinación con una estatina o con estatina y otros tratamientos para reducir los lípidos (por ejemplo, con ezetimiba), o
- Solo o en combinación con otros tratamientos para reducir los lípidos en pacientes con intolerancia a las estatinas, o
- Solo o en combinación con otros tratamientos para reducir los lípidos en pacientes en quienes las estatinas no son un tratamiento clínicamente apropiado.

Hipercolesterolemia Familiar Homocigota

Repatha está indicado en adultos y adolescentes de 12 años o mayores, con hipercolesterolemia familiar homocigota (HoFH) para reducir los niveles de colesterol LDL, CT, ApoB y colesterol no-HDL, en combinación con otros tratamientos para reducir los lípidos (por ejemplo, estatinas, aféresis de LDL).

Contraindicaciones: Ninguna.

Precauciones y Advertencias: Hable con su médico o farmacéutico antes de utilizar Repatha.

Si utiliza Repatha en combinación con una estatina y otros medicamentos para disminuir el colesterol lea el inserto del empaque de esos medicamentos en particular.

Dosificación y Grupo Etario: Hiperlipidemia Primaria y Dislipidemia Mixta
La dosis recomendada de Repatha es de 140 mg cada 2 semanas o 420 mg una vez al mes, para pacientes ≥ 18 años.

Hipercolesterolemia Familiar Homocigota
La dosis recomendada de Repatha es de 420 mg, una vez al mes o cada dos semanas, para pacientes ≥ 12 años.

Vía de Administración: Subcutánea

Interacciones: No se ha realizado ningún estudio formal sobre interacciones medicamento-medicamento de Repatha.

Efectos Adversos:

Nauseas, reacciones en el lugar de inyección (dolor, eritema, hematomas), gripa, nasofaringitis, infecciones de las vías aéreas altas, artralgia, dolor de espalda, erupción cutánea, urticaria.

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 de la información farmacológica como producto biológico nuevo
- Nueva entidad química
- Inserto versión 1.1 de 30 de julio de 2014
- Información para prescribir versión 1.0 de 30 de julio de 2014

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe enviar información de actualización de los estudios presentados dado que aún son protocolos en curso (20110110, 20120138 y 20110271), proyectados a 5 años. Igualmente la Sala solicita información adicional de estudios de inmunogenicidad en humanos para el producto de la referencia.

3.1.2. PRODUCTO NUEVO.

3.1.2.1. GALANTAMINA XR

Expediente : 20088264
Radicado : 2015006589
Fecha : 2015/01/23
Interesado : Procaps S.A.
Fabricante : Pharmathen International S.A.

Composición: Cada cápsula dura de liberación prolongada contiene:

Galantamina bromhidrato 10.252 mg equivalente a 8 mg de galantamina base
Galantamina bromhidrato 20.504 mg equivalente a 16 mg de galantamina base

Forma farmacéutica: Capsula dura de liberación prolongada

Indicaciones: Galantamina está indicada en el tratamiento sintomático de la demencia de tipo Alzheimer de leve o moderadamente severa.

Contraindicaciones:

- Galantamina XR no deberá ser administrado a pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.
- Dado que no se dispone de datos sobre el uso de galantamina en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh mayor de 9) y deterioro renal grave (aclaramiento de creatinina menor de 9 ml/min) Galantamina XR está contraindicado en estas poblaciones.
- Pacientes con síndrome del nódulo sinusal enfermo, alteraciones en la conducción cardíaca, arritmias severas, EPOC y asma, úlcera péptica especialmente en

quienes reciben AINES; epilépticos y pacientes con obstrucción del flujo urinario, insuficiencia hepática. Embarazo y lactancia. Precaución en caso de convulsiones.

Precauciones y Advertencias: Galantamina XR deberá ser administrado con precaución en las siguientes condiciones:

- Alteraciones cardiovasculares: puede tener efectos vagotónicos en la frecuencia cardiaca (p. ej. bradicardia), que puede ser importante para pacientes con síndrome de seno enfermo o con alteraciones de la conducción supra ventricular cardiaca o en quienes usan medicamentos que reducen la frecuencia cardiaca significativamente, como digoxina y beta-bloqueadores.
- Alteraciones gastrointestinales: Pacientes con alto riesgo de úlcera péptica, incluidos los que reciben AINEs, deben vigilarse para detectar los síntomas. No se recomienda el uso de Galantamina XR en pacientes con obstrucción gastrointestinal o en recuperación de una cirugía gastrointestinal.
- Alteraciones pulmonares: Debido a sus acciones colinomiméticas, deberá ser prescrita con cuidado en pacientes con un historial de asma severa o de enfermedad pulmonar obstructiva.
- Genitourinario: El uso de Galantamina XR no se recomienda en pacientes con obstrucción de flujo urinario o en recuperación de una cirugía de vejiga.
- Embarazo: No se dispone de estudios sobre el uso de Galantamina XR en mujeres embarazadas. Sólo debe usarse en embarazo si los beneficios potenciales justifican el riesgo potencial al feto.
- Lactancia: Se desconoce si Galantamina XR se excreta en la leche materna humana y no se dispone de estudios en mujeres en periodo de lactancia. Por lo tanto, las mujeres que están recibiendo Galantamina XR no deben amamantar.

Reacciones adversas: Los eventos adversos más comunes observados en los ensayos clínicos (incidencia $\geq 5\%$ y el doble de la frecuencia del placebo) fueron náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, dispepsia, anorexia, fatiga, mareos, dolor de cabeza, somnolencia y pérdida de peso. Náuseas, vómitos y anorexia se observaron con mayor frecuencia en las mujeres. Otras reacciones adversas comunes observados fueron confusión, depresión, caídas, lesiones, insomnio, rinitis e infección del tracto urinario. Los acontecimientos adversos que se produjeron con el tratamiento una vez al día con cápsulas de liberación prolongada de galantamina XR fueron similares en frecuencia y

naturaleza a las observadas con galantamina de liberación inmediata. La mayoría de estos se produjeron durante el periodo de titulación. Las náuseas y los vómitos, los efectos adversos más frecuentes, duraron menos de una semana en la mayoría de los casos y la mayoría de los pacientes tuvieron un solo episodio. La prescripción de antieméticos y asegurar la ingesta adecuada de líquidos pueden ser útiles en estos casos.

Interacciones: Dado su mecanismo de acción, galantamina no deberá suministrarse conjuntamente con otros colinomiméticos (ej. digoxina y beta-bloqueadores). Galantamina antagoniza el efecto de medicamentos anticolinérgicos. Galantamina, como cualquier otro colinomimético, puede incrementar el efecto de la succinilcolina, incrementando la relajación muscular durante la anestesia.

Medicamentos metabolizados por las enzimas CYP2D6 y CYP3A4, involucradas en el metabolismo y eliminación de galantamina, pueden incrementar el ABC de la galantamina. Estudios farmacocinéticos de dosis múltiple demostraron que el ABC de galantamina se incrementa 30 y 40% respectivamente durante la coadministración de ketoconazol y paroxetina, y cuando se coadministra con eritromicina, inhibidor CYP3A4, el ABC de galantamina sólo se incrementó en 10%. Estudios in vitro indicaron que el potencial de inhibición de galantamina con respecto a la mayor de las formas de citocromo P-450 humano es muy bajo.

Dosificación y Grupo Etario:

Galantamina® XR debe ser administrada una vez al día por la mañana, de preferencia con los alimentos. La dosis recomendada de inicio es de 8 mg/día, esta debe mantenerse por lo menos durante 4 semanas antes de realizar el ajuste de la misma. La dosis de mantenimiento es de 16 mg/día una vez al día, y deberá mantenerse durante al menos 4 semanas antes de considerar un aumento de la dosis. El incremento a la dosis máxima de mantenimiento recomendada, de 24 mg/día debe ser considerada después de una apropiada evaluación incluyendo una evaluación del beneficio y tolerabilidad clínica.

La tolerancia y dosificación de galantamina se debe reevaluar de forma regular, preferiblemente a los tres meses después de iniciado el tratamiento. A partir de entonces, el beneficio clínico y la tolerancia del paciente al tratamiento con galantamina deben ser reevaluados regularmente de acuerdo con las guías clínicas actuales. El tratamiento de mantenimiento puede continuarse durante el tiempo que el beneficio terapéutico sea favorable y el paciente tolere el tratamiento.

Para cambiar de Galantamina IR a Galantamina XR, se debe suministrar la misma dosis total una vez al día. El paciente debe tomar su última dosis de la forma IR e iniciar en la mañana siguiente Galantamina XR.

En pacientes con deterioro moderado de la función hepática, la dosis diaria total no debe exceder de 16 mg. Galantamina XR no está recomendado en pacientes con deterioro severo de la función hepática.

En pacientes con depuración de creatinina mayor de 9 ml/min, no se requiere ajuste de dosis. En pacientes con deterioro renal severo no se recomienda el uso de Galantamina XR.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar estudios farmacocinéticos in vivo comparativos con el producto innovador en la misma forma farmacéutica.

La Sala recuerda que se debe allegar la validación de la metodología analítica, indicando el tamaño de lote del cual se tomaron las muestras para el ensayo y los datos de potencia

3.1.2.2. PHEBURANE®

Expediente : 20087994
Radicado : 2015002704/2015010020
Fecha : 2015/01/15
Interesado : Metabólica SAS
Fabricante : Lucane Pharma SA

Composición:

Cada 100g de producto contiene 4 – Fenilbutirato de sodio 48,3 g

Forma farmacéutica: Granulado

Indicaciones: Pheburane[®] está indicado para el tratamiento de hiperamonemia, terapia complementaria en el tratamiento prolongado de los trastornos del ciclo de la úrea, déficit de carbamoilfosfato-sintetasa, ornitina- transcarbamoilasa o argininosuccinato-sintetasa.

Está indicado en pacientes con presentación neonatal (déficit enzimático completo que se manifiesta en los primeros 28 días de vida). También está indicado en presentación tardía (déficit enzimático parcial que se manifiesta tras el primer mes de vida) con antecedentes de encefalopatía hiperamonémica.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

- Embarazo
- Lactancia

Precauciones y Advertencias:

Contenido de electrolitos clínicamente importantes:

- Pheburane contiene 124mg (5,4mmol) de sodio por gramo de Fenilbutirato de sodio, correspondiente a 2,5g (108mmol) de sodio por 20g de Fenilbutirato de sodio, la cual es la dosis diaria máxima. Por lo tanto, Pheburane debe usarse con prudencia en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva o insuficiencia renal grave y en situaciones clínicas en las que exista retención de sodio con edema
- Durante el tratamiento deberán controlarse los niveles de potasio en suero ya que la excreción renal de fenilacetilglutamina podría provocar una pérdida de potasio en la orina
- Contiene sodio.

Consideraciones generales:

- Incluso durante el tratamiento se puede producir una encefalopatía hiperamonémica aguda en algunos pacientes.
- No se recomienda Pheburane para el tratamiento de la hiperamonemia aguda.

Excipientes con efecto conocido:

Contiene sacarosa. Tener en cuenta pacientes con Diabetes Mellitus. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, malabsorción de glucosa o galactosa, insuficiencia de sacarosa – isomaltosa no deben consumir este medicamento

Reacciones adversas:

Reacciones adversas por clasificación de órganos del sistema y por frecuencia.

Clasificación por frecuencia:

- Muy frecuente: $\geq 1/10$
- Frecuentes: $\geq 1/100$ a $< 1/10$
- Poco frecuente: $\geq 1/1000$ a $< 1/100$
- Raras $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$
- Muy raras: $< 1/10.000$

Las reacciones se presentan adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia:

- Trastorno de la sangre y del sistema linfático:
Frecuente: Anemia trombocitopenia, leucopenia, leococitosis, trombocitosis
Poco Frecuente: anemia aplásica y equimosis
- Trastornos del metabolismo y de la nutrición:
Frecuente: acidosis metabólica, alcalosis, disminución del apetito.
- Trastornos siquiátricos:
Frecuente: depresión, irritabilidad
- Trastornos del sistema nervioso:
Frecuente: síncope, cefalea.
- Trastornos cardiacos:
Frecuentes: edema
Poco frecuentes: arritmia
- Trastornos gastrointestinales:
Frecuentes: dolor abdominal, vómito, náusea, estreñimiento, disgeusia.
Poco frecuentes: pancreatitis, úlcera péptica, hemorragia rectal, gastritis
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:
Frecuentes: erupción cutánea, olor anormal de la piel.
- Trastornos renales y urinarios:
Frecuentes: acidosis tubular renal

- Trastornos del aparato reproductor y de la mama:
Muy frecuentes: amenorrea y menstruación irregular.

- Exploraciones complementarias:

Frecuentes: disminución del potasio, la albumina, las proteínas totales y el fósforo en la sangre. Aumento de la fosfatasa alcalina, las transaminasas, la bilirrubina, el ácido úrico, el cloro, el fosfato y el sodio en la sangre. Aumento de peso

Interacciones: La interacción conjunta con Probenecid puede afectar la excreción renal del metabolito conjugado del Fenilbutirato de sodio. Se han publicado informes según los cuales el Haloperidol y el Valproato provocan hiperamonemia. Los corticoides pueden dar lugar a la descomposición de las proteínas corporales y por lo tanto aumentar la concentración plasmática de amonio. Se aconseja un control más frecuente de las concentraciones plasmáticas de amonio cuando sea necesario emplear estos medicamentos

Dosificación y Grupo Etario:

El tratamiento con Pheburane[®] debe estar supervisado por un médico con experiencia en el manejo de trastornos del ciclo de la úrea.

Posología: la dosis diaria debe ajustarse de forma individual para cada paciente según su tolerancia a las proteínas y a la ingesta diaria de proteínas necesaria para favorecer el crecimiento y el desarrollo

La dosis diaria total habitual del Fenilbutirato de sodio en la práctica clínica es de:

- 450 – 600 mg/kg/día en neonatos, lactantes y niños con peso inferior a 20kg.
- 9.9- 13 g/m² / día en niños con un peso superior a 20kg, adolescentes y adultos.

No se ha establecido la seguridad la seguridad y eficacia de dosis superiores a 20g/día.

La dosis diaria total debe dividirse en cantidades iguales o administrarse con cada comida o biberón. El granulado se puede administrar directamente con una bebida (agua, zumo de frutas, fórmulas para lactantes sin proteínas) o se puede añadir a una cucharada de alimentos sólidos (puré de patata o compota de manzana) en este caso es importante que se tome inmediatamente con el fin de enmascarar el sabor

Se incluye una cucharilla de medida calibrada que dosifica hasta 3g de Fenilbutirato de sodio mediante una graduación de 250mg

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
- Inserto radicado bajo el número de la referencia

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

Composición:

Cada 100g de producto contiene 4 – Fenilbutirato de sodio 48,3 g

Forma farmacéutica: Granulado

Indicaciones: Pheburane® está indicado para el tratamiento de hiperamonemia, terapia complementaria en el tratamiento prolongado de los trastornos del ciclo de la úrea, déficit de carbamoilfosfato-sintetasa, ornitina- transcarbamoilasa o argininosuccinato-sintetasa.

Está indicado en pacientes con presentación neonatal (déficit enzimático completo que se manifiesta en los primeros 28 días de vida). También está indicado en presentación tardía (déficit enzimático parcial que se manifiesta tras el primer mes de vida) con antecedentes de encefalopatía hiperamonémica.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

- Embarazo
- Lactancia

Precauciones y Advertencias:

Contenido de electrolitos clínicamente importantes:

- Pheburane contiene 124mg (5,4mmol) de sodio por gramo de Fenilbutirato de sodio, correspondiente a 2,5g (108mmol) de sodio por 20g de Fenilbutirato de sodio, la cual es la dosis diaria máxima. Por lo tanto, Pheburane debe usarse con prudencia en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva o insuficiencia renal grave y en situaciones clínicas en las que exista retención de sodio con edema
- Durante el tratamiento deberán controlarse los niveles de potasio en suero ya que la excreción renal de fenilacetilglutamina podría provocar una pérdida de potasio en la orina
- Contiene sodio.

Consideraciones generales:

- Incluso durante el tratamiento se puede producir una encefalopatía hiperamonémica aguda en algunos pacientes.
- No se recomienda Pheburane para el tratamiento de la hiperamonemia aguda.

Excipientes con efecto conocido:

Contiene sacarosa. Tener en cuenta pacientes con Diabetes Mellitus. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, malabsorción de glucosa o galactosa, insuficiencia de sacarosa – isomaltosa no deben consumir este medicamento

Reacciones adversas:

Reacciones adversas por clasificación de órganos del sistema y por frecuencia.

Clasificación por frecuencia:

- Muy frecuente: $\geq 1/10$
- Frecuentes: $\geq 1/100$ a $< 1/10$
- Poco frecuente: $\geq 1/1000$ a $< 1/100$
- Raras $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$

- **Muy raras: < 1/10.000**

Las reacciones se presentan adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia:

- **Trastorno de la sangre y del sistema linfático:**
Frecuente: Anemia trombocitopenia, leucopenia, leococitosis, trombocitosis
Poco Frecuente: anemia aplásica y equimosis
- **Trastornos del metabolismo y de la nutrición:**
Frecuente: acidosis metabólica, alcalosis, disminución del apetito.
- **Trastornos siquiátricos:**
Frecuente: depresión, irritabilidad
- **Trastornos del sistema nervioso:**
Frecuente: síncope, cefalea.
- **Trastornos cardiacos:**
Frecuentes: edema
Poco frecuentes: arritmia
- **Trastornos gastrointestinales:**
Frecuentes: dolor abdominal, vómito, náusea, estreñimiento, disgeusia.
Poco frecuentes: pancreatitis, úlcera péptica, hemorragia rectal, gastritis
- **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:**
Frecuentes: erupción cutánea, olor anormal de la piel.
- **Trastornos renales y urinarios:**
Frecuentes: acidosis tubular renal
- **Trastornos del aparato reproductor y de la mama:**
Muy frecuentes: amenorrea y menstruación irregular.
- **Exploraciones complementarias:**
Frecuentes: disminución del potasio, la albumina, las proteínas totales y el fósforo en la sangre. Aumento de la fosfatasa alcalina, las transaminasas, la bilirrubina, el ácido úrico, el cloro, el fosfato y el sodio en la sangre. Aumento de peso

Interacciones: La interacción conjunta con Probenecid puede afectar la excreción renal del metabolito conjugado del Fenilbutirato de sodio. Se han publicado informes según los cuales el Haloperidol y el Valproato provocan hiperamonemia. Los corticoides pueden dar lugar a la descomposición de las proteínas corporales y por lo tanto aumentar la concentración plasmática de amonio. Se aconseja un

control más frecuente de las concentraciones plasmáticas de amonio cuando sea necesario emplear estos medicamentos

Dosificación y Grupo Etario:

El tratamiento con Pheburane® debe estar supervisado por un médico con experiencia en el manejo de trastornos del ciclo de la úrea.

Posología: la dosis diaria debe ajustarse de forma individual para cada paciente según su tolerancia a las proteínas y a la ingesta diaria de proteínas necesaria para favorecer el crecimiento y el desarrollo

La dosis diaria total habitual del Fenilbutirato de sodio en la práctica clínica es de:

- **450 – 600 mg/kg/día en neonatos, lactantes y niños con peso inferior a 20kg.**
- **9.9- 13 g/m² / día en niños con un peso superior a 20kg, adolescentes y adultos.**

No se ha establecido la seguridad la seguridad y eficacia de dosis superiores a 20g/día.

La dosis diaria total debe dividirse en cantidades iguales o administrarse con cada comida o biberón. El granulado se puede administrar directamente con una bebida (agua, zumo de frutas, fórmulas para lactantes sin proteínas) o se puede añadir a una cucharada de alimentos sólidos (puré de patata o compota de manzana) en este caso es importante que se tome inmediatamente con el fin de enmascarar el sabor

Se incluye una cucharilla de medida calibrada que dosifica hasta 3g de Fenilbutirato de sodio mediante una graduación de 250mg

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 21.4.1.0.N30 y 8.2.7.0.N50

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto radicado bajo número 2015002704 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.

3.1.2.3. PEDIAVIT ZINC

Expediente : 19940150
Radicado : 2013084392
Fecha : 2014/12/19
Interesado : Procaps S.A.

Composición: Cada mL de solución oral contiene: Ácido ascórbico 100mg. D-pantenol (Dexpanenol) 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 solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, conceptuar sobre la composición, Indicaciones: (Del registro), contraindicaciones: (Del registro) y advertencias, dosis y condición de venta dando cumplimiento a la norma farmacológica 21.4.2.3. N10 y su inclusión en esta norma, teniendo en cuenta que la dosificación es para administrar en gotas para menores de dos (2) años y lactantes por lo cual está por debajo del rango de los valores de referencia diarios (VRD) del anexo 1 del Decreto 3863 de 2008. Adicional a esto, confirmar la dosificación. Se envía solicitud de renovación del producto con la

actualización de la fórmula cualicuantitativa (folio 0008), dosificación que aparece en artes aprobada en Acta No. 07 de 2003, numeral 2.4.2.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y productos Biológicos de la Comisión Revisora, aplaza la emisión de este concepto por cuanto requiere de mayor estudio por parte de los comisionados.

3.1.3. PRODUCTOS BIOLÓGICOS

3.1.3.1. ROTARIX® VACUNA

Expediente : 19951123
Radicado : 2015004980
Fecha : 2015/01/21
Interesado : GlaxoSmithKline colombia S.A
Fabricante : GlaxoSmithKline Biologicals S.A.

Composición:

Forma farmacéutica: Polvo para reconstituir a suspensión oral

Indicaciones: Indicado para la inmunización activa de lactantes contra la gastroenteritis causada por rotavirus, desde las 5 semanas de edad en adelante. Se ha demostrado protección cruzada con el serotipo G1 y los serotipos no G1.

Contraindicaciones: No debe administrarse a sujetos con hipersensibilidad conocida después de la administración previa de la vacuna o a cualquier componentes de la vacuna. No debe administrarse a sujetos con cualquier antecedente de enfermedad gastrointestinal crónica incluyendo cualquier malformación congénita no corregida del tracto gastrointestinal. Debe ser pospuesta en los sujetos que padezcan enfermedad febril intensa aguda. Sin embargo, la presencia de una infección leve no es una contraindicación para la inmunización. Debe ser pospuesta en los sujetos que padezcan diarrea o vómito. No se ha estudiado específicamente en personas con conocida inmunodeficiencia primaria o secundaria. La vacuna no protege contra la gastroenteritis causada por otros patógenos diferentes al rotavirus. No está proyectado para uso en adultos, por lo tanto, no hay datos sobre el uso durante el embarazo o la lactancia en humanos y no se han hecho estudios de reproducción en animales.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación del producto de la referencia para continuar con la Renovación del Registro Sanitario. Adicionalmente el interesado solicita aprobación del inserto versión GDS015/IP13 (20/08/2013) e información para prescribir versión GDS015/IP13 (20/08/2013) 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 este concepto por cuanto requiere de mayor estudio por parte de los comisionados.

3.1.3.2. OCTANINE F®

Expediente : 20088034
Radicado : 2015003538 / 2015023628
Fecha : 2015/01/16
Interesado : Octapharma A.G
Fabricante : Octapharma S.A.S/Octapharma Pharmazeutika Produktionsges
mbH/Octapharma Dessau GmbH

Composición: Cada mL de solución reconstituida contiene 50 UI y 100 UI de Factor IX humano

Presentaciones comerciales: 250 UI/5 mL, 500 UI/5 mL y 1000 UI/10 mL

Forma farmacéutica: Polvo y solvente para solución inyectable

Indicaciones: Tratamiento y profilaxis de hemorragias en pacientes con hemofilia B (deficiencia congénita del factor IX)

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de sus excipientes. Alergia conocida relacionada con la reducción de trombocitos durante el tratamiento con heparina (HIT tipo II).

Precauciones y Advertencias:

Como con cualquier medicamento que contenga proteínas y que es administrado vía intravenosa, pueden ocurrir reacciones alérgicas de hipersensibilidad.

Octanine F contiene cantidades muy pequeñas de proteínas humanas diferentes al factor IX y heparina.

Signos tempranos de reacción de hipersensibilidad incluyen:

- Rash (urticaria)
- Opresión en el pecho
- Sibilancias
- Hipotensión
- Reacción alérgica aguda severa (anafilaxia cuando alguno o todos los síntomas mencionados ocurren rápidamente)

Si estos síntomas ocurren se debe detener la infusión y consultar al médico.

En caso de shock anafiláctico se debe iniciar tratamiento de inmediato.

Los individuos con hemofilia B pueden desarrollar inhibidores (anticuerpos neutralizadores) contra el factor IX producidos por células del sistema inmunológico. Los inhibidores pueden aumentar el riesgo de sufrir shock anafiláctico, por lo tanto, en caso de reacciones alérgicas, se deben realizar exámenes para detectar la presencia de inhibidores.

Los concentrados de proteínas de factor IX pueden causar trombosis. Este riesgo es mayor con concentrados de baja pureza. Pacientes con signos de fibrinólisis, coagulación intravascular diseminada, enfermedad hepática, que hayan sido sometidos a cirugía recientemente o que estén en alto riesgo de trombosis o coagulación intravascular diseminada deben ser monitoreados después de la administración de productos que contengan factor IX.

Reacciones adversas:

De manera infrecuente, reacciones de hipersensibilidad o reacciones alérgicas han sido observadas en pacientes tratados con productos que contengan factor IX.

Estas reacciones pueden incluir:

- Vasoespasmo con edema en cara, boca y garganta
- Ardor y picazón del sitio de infusión
- Escalofrío
- Enrojecimiento
- Rash
- Cefaléa

- Urticaria
- Hipotensión
- Cansancio
- Náuseas
- Inquietud
- Taquicardia
- Opresión en el pecho
- Vómito
- Sibilancias

En algunos casos estas reacciones alérgicas pueden llevar a shock anafiláctico. Estas reacciones están asociadas en su mayoría al desarrollo de inhibidores contra el factor IX.

Interacciones: Los factores IX de coagulación humano, no interactúan con ningún medicamento.

Dosificación y grupo etario:

La dosificación del factor IX se expresa en Unidades Internacionales (UI).

Profilaxis de hemorragia: 20 a 40 UI de factor IX por kilogramo de peso corporal, dos veces a la semana para prevención a largo plazo.

Tratamiento de hemorragia: se calcula basado en el peso corporal, severidad de la hemorragia y porcentaje de factor IX que se desee alcanzar con la fórmula:

Unidades requeridas= Peso (Kg) x % FIX deseado (UI/dl) x 0.8

La periodicidad dependerá de la respuesta clínica.

La dosis debe ser ajustada de acuerdo con la respuesta.

Grupo etario: Puede ser usado en niños menores de 6 años y adultos

Vía de administración: Intravenosa

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto B.230.001.CO

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.

Indicaciones: Tratamiento y profilaxis de hemorragias en pacientes con hemofilia B (deficiencia congénita del factor IX)

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de sus excipientes. Alergia conocida relacionada con la reducción de trombocitos durante el tratamiento con heparina (HIT tipo II).

Precauciones y Advertencias:

Como con cualquier medicamento que contenga proteínas y que es administrado vía intravenosa, pueden ocurrir reacciones alérgicas de hipersensibilidad. Octanine F contiene cantidades muy pequeñas de proteínas humanas diferentes al factor IX y heparina.

Signos tempranos de reacción de hipersensibilidad incluyen:

- Rash (urticaria)
- Opresión en el pecho
- Sibilancias
- Hipotensión
- Reacción alérgica aguda severa (anafilaxia cuando alguno o todos los síntomas mencionados ocurren rápidamente)

Si estos síntomas ocurren se debe detener la infusión y consultar al médico.

En caso de shock anafiláctico se debe iniciar tratamiento de inmediato.

Los individuos con hemofilia B pueden desarrollar inhibidores (anticuerpos neutralizadores) contra el factor IX producidos por células del sistema inmunológico. Los inhibidores pueden aumentar el riesgo de sufrir shock anafiláctico, por lo tanto, en caso de reacciones alérgicas, se deben realizar exámenes para detectar la presencia de inhibidores.

Los concentrados de proteínas de factor IX pueden causar trombosis. Este riesgo es mayor con concentrados de baja pureza. Pacientes con signos de fibrinólisis, coagulación intravascular diseminada, enfermedad hepática, que hayan sido sometidos a cirugía recientemente o que estén en alto riesgo de trombosis o coagulación intravascular diseminada deben ser monitoreados después de la administración de productos que contengan factor IX.

Reacciones adversas:

De manera infrecuente, reacciones de hipersensibilidad o reacciones alérgicas han sido observadas en pacientes tratados con productos que contengan factor IX.

Estas reacciones pueden incluir:

- Vasoespasmos con edema en cara, boca y garganta
- Ardor y picazón del sitio de infusión
- Escalofrío
- Enrojecimiento
- Rash
- Cefalea
- Urticaria
- Hipotensión
- Cansancio
- Náuseas
- Inquietud
- Taquicardia
- Opresión en el pecho
- Vómito
- Sibilancias

En algunos casos estas reacciones alérgicas pueden llevar a shock anafiláctico. Estas reacciones están asociadas en su mayoría al desarrollo de inhibidores contra el factor IX.

Interacciones: Los factores IX de coagulación humano, no interactúan con ningún medicamento.

Dosificación y grupo etario:

La dosificación del factor IX se expresa en Unidades Internacionales (UI).

Profilaxis de hemorragia: 20 a 40 UI de factor IX por kilogramo de peso corporal, dos veces a la semana para prevención a largo plazo.

Tratamiento de hemorragia: se calcula basado en el peso corporal, severidad de la hemorragia y porcentaje de factor IX que se desee alcanzar con la fórmula:

Unidades requeridas= $\text{Peso (Kg)} \times \% \text{FIX deseado (UI/dl)} \times 0.8$

La periodicidad dependerá de la respuesta clínica.
La dosis debe ser ajustada de acuerdo con la respuesta.

Grupo etario: Puede ser usado en niños menores de 6 años y adultos

Vía de administración: Intravenosa

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el Inserto versión B.230.001.CO para el producto de la referencia.

**3.1.3.3. VENBIG 2500 UI/50 mL
VENBIG 500 UI /10 mL**

Expediente : 19989409/19992758
Radicado : 2014159279
Fecha : 2015/02/05
Interesado : Kedrion S.P.A.
Fabricante : Kedrion S.P.A.

Composición:

Cada vial contiene Proteínas de plasma humana que contienen al menos 95% de inmunoglobulina humana con anticuerpos antihepatitis B (HBS) no menos de 2500 U.I.

Cada vial contiene proteínas de plasma humana que contienen al menos el 95% de inmunoglobulina humana con anticuerpos antihepatitis B no menos de 500 U.I.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Profilaxis de la recidiva de la hepatitis B después de trasplante de hígado en pacientes portadores del antígeno de superficie del virus de la hepatitis B, en todos los casos en que se indica profilaxis pasiva de la hepatitis viral de tipo B.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la inmunoglobulina homóloga especialmente en los casos muy raros de la deficiencia de la IGA cuando el paciente tenía anticuerpos anti-iga, hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la preparación.

El interesado solicita la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre la sustitución de la prueba de inmunodifusión radial (SRID) con la prueba inmunonefelometría.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora no tiene requerimientos adicionales a los propuestos por el Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos y se acoge a sus recomendaciones.

3.1.3.4. AVONEX® INTERFERON BETA-1A JERINGA PRELLENADA

Expediente : 19977936
Radicado : 2014048617
Fecha : 2015/01/14
Interesado : Stendhal Colombia S.A.S.
Fabricante : Vetter Pharma-Fertigung GMBH & CO KG

Composición: Cada jeringa prellenada contiene interferon beta-1A 30 µg

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Para el tratamiento de las recaídas de esclerosis múltiple de forma de retardar la progresión de incapacidad física y disminuir la frecuencia de las

exacerbaciones clínicas. La seguridad y la eficacia en pacientes con esclerosis múltiple progresiva crónica no ha sido evaluada. Tratamiento de los pacientes con antecedentes de un episodio clínico de desmielinización y hallazgos de resonancia magnética conclusivos de esclerosis múltiple.

Contraindicaciones: Pacientes con antecedentes de hipersensibilidad al interferón beta natural o recombinante, o a cualquiera de los demás componentes de la formulación. Menores de 12 años, embarazo, lactancia. Emplear con precaución en pacientes con depresión. Advertir a los pacientes tratados con el producto que informen de inmediato a sus médicos cualquier síntoma de depresión y/o idea suicida. Pacientes con trastornos convulsivos preexistentes. Pacientes con cardiopatías tales como angina, insuficiencia cardíaca congestiva o arritmia deberán ser estrechamente controlados para detectar la aparición de signos de empeoramiento de su patología al iniciar el tratamiento. El producto no ejerce efectos cardiotoxicos directos. Sin embargo, los síntomas de tipo gripal observados con el producto pueden ser motivo de tensión para los pacientes con cardiopatías severas.

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos conceptuar sobre:

1. Adición de fabricante alterno de la compañía Cilag AG con domicilio en Suiza
2. Actualización de cambios menores de la información técnica del producto
 - a) Cambio a los controles en proceso o límites aplicados durante la fabricación del producto terminado jeringa prellenada en sus dos presentaciones comerciales en bandeja plástica y en inyector en forma de pluma-adición de unas nuevas pruebas y nuevos límites.
 - b) Cambio en el procedimiento de control del producto terminado para introducir una prueba de integridad del sistema envase cierre en los estudios de estabilidad del producto.
 - c) Cambio en la prueba de carga biológica (bio-burden) usando el método de filtración por membrana para cumplir con una actualización de la farmacopea Europea (Ph.Eur.)
 - d) Cambio en el periodo de re-test/almacenamiento o de condiciones de almacenamiento del ingrediente activo para extender el protocolo de estabilidad del ingrediente activo en sus dos formas acetato y fosfato, a un protocolo de 60 meses (a -70+-10°C).
 - e) Cambio en el periodo de re-test/almacenamiento o de condiciones de almacenamiento del ingrediente activo- extensión o introducción de un periodo de re-test/almacenamiento soportado por datos a tiempo real, para incrementar el tiempo de vida útil del ingrediente activo a 42 meses en su forma de fosfato y a 48 meses en su forma de acetato.

f) Cambio en el periodo de re-test/almacenamiento del ingrediente activo para eliminar los tiempos de prueba 3, 9 y 18 meses del estudio de estabilidad del ingrediente activo sus dos formas acetato y fosfato.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora no tiene requerimientos adicionales a los propuestos por el Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos y se acoge a sus recomendaciones.

3.1.3.5. BOOSTRIX® VACUNA ADSORBIDA DTPA

Expediente : 19904509
Radicado : 2014061734
Fecha : 2015/01/27
Interesado : Glaxosmithkline Colombia S.A.

Composición: Cada 0.5 mL de suspensión contiene:

Toxoide diftérico adsorbico min 2 IU
Toxoide tetánico adsorbico min 20 IU
Toxoide pertusis adsorbido 8 µg
Hemaglutinina filamentosa 8 µg
Pertactina absorbida 2,5 µg

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones: Vacunación de refuerzo contra la difteria, el tétano y la tosferina en individuos mayores de 4 años.

Contraindicaciones: Boostrix® no debe administrarse a sujetos con hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la vacuna ni a sujetos que hayan mostrado signos de hipersensibilidad después de una administración previa de vacunas de la difteria, el tétanos o la tos ferina. Boostrix® está contraindicada si el sujeto ha padecido una encefalopatía de etiología desconocida durante los siete días posteriores a una vacunación previa con vacunas con el componente de la tos ferina. En estas circunstancias, deberá interrumpirse la vacunación contra la tos ferina y se deberá continuar con el ciclo de vacunación con vacunas contra la difteria y el tétanos. Boostrix® no debe administrarse a sujetos que hayan padecido trombocitopenia

transitoria o complicaciones neurológicas después de una inmunización anterior contra la difteria y/o el tétanos.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora evaluación del cambio de presentación de jeringa prellenada a vial con tapón donde el material del tapón difiere con respecto al material del embolo de la jeringa.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora no tiene requerimientos adicionales a los propuestos por el Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos y se acoge a sus recomendaciones.

3.1.3.6. BOTOX® 100U

Expediente : 45122
Radicado : 2014050969
Fecha : 2015/02/05
Interesado : Allergan de Colombia S.A.

Composición: Cada vial contiene 100 unidades *Clostridium botulinum* Toxina Tipo A equivalente en peso a 4,80 nanogramos de neurotoxina

Forma farmacéutica: Polvo estéril para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Tratamiento de la hiperactividad muscular en las siguientes patologías:
Oftalmología: blefaroespasma esencial benigno o asociado a distonía, estrabismo y distonía focal. Neurología: coadyuvante o alternativo en parálisis cerebral, tremor esencial que no ha respondido a otros tratamientos orales, espasticidad, distonías, mioclonías que cursen con fenómenos distónicos, espasmo hemifacial, cefalea tensional, tortícolis espasmódica. Urología: hiperactividad del músculo detrusor de la vejiga. Otorrinolaringología: temblor palatal esencial, disfonía espasmódica. Dermatología: hiperhidrosis refractaria a tratamientos convencionales. Traumatología / ortopedia: coadyuvante en padecimientos espásticos, de cuello y espina dorsal asociados a contracturas patológicas que no han respondido a ninguna otra medida terapéutica. Bruxismo temporo - maxilar. Proctología: fisura anal. Gastroenterología: acalasia en casos de que no pueda hacerse dilatación neumática o cirugía. Tratamiento

de líneas faciales hiperfuncionales. Alternativo en la profilaxis del dolor de cabeza en migraña crónica.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a alguno de sus componentes. Uso de especialista

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 emitir un concepto en lo referente a las modificaciones en el proceso de manufactura del producto solicitadas por el usuario.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora no tiene requerimientos adicionales a los propuestos por el Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos y se acoge a sus recomendaciones.

3.1.3.7. WILFACTIN® 100 UI/mL

Expediente : 20083797
Radicado : 2014134344
Fecha : 2014/10/17
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.
Fabricante : Lfb Biomedicaments

Composición: Cada 1mL de solución reconstituida contiene factor humano Von Willebrand 100 UI

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para solución inyectable

Presentaciones comerciales:

Wilfactin 500 UI/5mL
Wilfactin 2000UI/20mL

Indicaciones: Wilfactin está indicado para el tratamiento y prevención de hemorragias y en situaciones quirúrgicas de la enfermedad de Willebrand cuando el tratamiento solo con desmopresina (DDAVP) no es efectivo o está contraindicado.

Wilfactin no debe ser utilizado para el tratamiento de la Hemofilia A.

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

Precauciones y Advertencias:

En los pacientes con hemorragia, se recomienda co administrar el FVIII con una baja dosis de Factor VIII von Willebrand en la fase inicial del tratamiento.

Como cualquier medicamento que contiene proteína y administrado por vía intravenosa, este puede causar reacciones alérgicas o anafilaxis. Los pacientes deben ser monitoreados de forma muy estrecha durante el tiempo de la infusión para detectar la aparición de los síntomas. Los pacientes deben ser informados de las primeras reacciones de hipersensibilidad, tales como prurito, urticaria generalizada, opresión en el pecho, disnea, hipotensión y anafilaxis, Si ocurren estos síntomas, el tratamiento debe ser suspendido inmediatamente. En caso de shock, se debe dar tratamiento sintomático.

Las medidas estándar para prevenir el riesgo de transmisión de agentes infecciosos a través de los medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano incluyen la selección de los donadores, los marcadores específicos de la infección en las donaciones individuales y conjunto de plasma y la implementación en el proceso de manufactura de pasos efectivos de inactivación/remoción de virus. Sin embargo cuando los medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano son administrados, no se puede excluir totalmente el riesgo de agentes de transmisión infecciosos. Esto también aplica para virus desconocidos o emergentes u otro tipo de agentes infecciosos.

Las medidas tomadas se consideran efectivas con respecto a los virus envueltos como HIV, HBV y HCV.

Las medidas tomadas pueden ser de efectividad limitada respecto a virus no-envueltos tales como el HAV y parvovirus B19. La infección con parvovirus B19 puede ser severa en mujeres en embarazo (infección fetal) y entre personas con inmunodeficiencia o un incremento de eritropoyesis (por ej. anemia hemolítica)

Se recomienda la vacunación de Hepatitis A y B en los pacientes que reciben los factores de coagulación.

Existe el riesgo de complicaciones tromboembólicas en pacientes con factores de riesgo conocido. En estos casos, los pacientes con riesgo deben ser monitoreados para la búsqueda de primeros signos de trombosis. Se debe establecer la prevención de complicaciones trombo embolicas venosas, de acuerdo a las recomendaciones vigentes.

Los pacientes con la enfermedad de von Willebrand, especialmente tipo 3, pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes (inhibidores) del factor de von Willebrand. Si el valor esperado de VWF: RCo en el plasma no se alcanza o si la hemorragia no se controla en una dosis adecuada, se deben realizar análisis de laboratorio adecuados para investigar la presencia de un inhibidor del factor von Willebrand. En los pacientes con altos niveles de inhibidor, el tratamiento con el factor de von Willebrand puede no ser efectivo y se deben considerar otras opciones terapéuticas. Estos pacientes deben ser controlados por el médico especialista en los desórdenes hemostáticos,

El medicamento contiene sodio.

Un vial de 5 ml (500 UI) de Wilfactin contiene 0,15 mmol (3,4 mg) de sodio

Un vial de 10 ml (1000 UI) de Wilfactin contiene 0,3 mmol (6,9 mg) de sodio.

Un vial de 20 ml (2000 UI) de Wilfactin contiene 0,6 mmol (13,8 mg) de sodio.

Se debe tener en cuenta, inyecciones por encima de 3300 UI (sodio por encima de 1 mmol) en pacientes que siguen una dieta baja en sal estricta.

Reacciones adversas: Las reacciones de hipersensibilidad o alergias (angioedema, ardor o escozor en el lugar de la inyección, escalofríos, enrojecimiento, urticaria generalizada dolor de cabeza, prurito hipotensión, modorra, náuseas, agitación, taquicardia, opresión en el pecho, hormigueo o vómitos) no se observan de forma frecuente en preparaciones de VWF y pueden, en algunos casos progresar a una anafilaxis severa (o shock)

Se han observado raros casos de hipertermia.

La aparición de un inhibidor del factor von Willebrand, especialmente en pacientes con enfermedad tipo 3 es muy raro. Si se desarrollan estos inhibidores, su presencia se manifiesta por una respuesta clínica insuficiente. La presencia de factor anti von Willebrand puede estar estrechamente correlacionada con reacciones anafilácticas, Por lo tanto, la búsqueda de inhibidores se debe realizar en cualquier paciente con reacción anafiláctica. En estos casos, es aconsejable contactar un centro especializado en hemofilia.

En estudios clínicos con Wilfactin, realizado en 62 pacientes incluyendo 23 pacientes con enfermedad tipo 3, no se detectó inhibición después de su administración.

Hay riesgo de complicaciones trombo-embólicas, especialmente en pacientes con factores de riesgo clínicos o biológicos conocidos, para la seguridad con respecto a los agentes de transmisión.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de efectos reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de Farmacovigilancia.

Interacciones:

Hasta la fecha no se conocen interacciones del Wilfactin con otros medicamentos.

Dosificación y grupo etario:

La terapia de reemplazo de la enfermedad de von Willebrand debe ser soportada o supervisada por un especialista en hemostasis.

Dosis:

Generalmente la administración de una UI/kg VWF incrementa el nivel de VWF: RCo en el plasma en aproximadamente 0,02 UI/ml (2%)

Se deben cumplir los valores de VWF: RCo > 0,6 UI/ml (60%) y FVIII: C > 0,4 UI/ml (40%)

La hemostasis generalmente se alcanza cuando el factor de coagulación VIII (FVIII: C) alcanza una tasa de 0.4 UI /mL (40%). La inyección del factor von Willebrand induce solo un incremento gradual del FVIII: C que alcanza su máximo entre 6 y 12 horas. No se puede corregir inmediatamente el FVIII: C. Por lo tanto, si el valor inicial del FVIII: C del paciente, está por debajo del umbral, en todas las situaciones, donde es necesario una rápida corrección de la coagulopatía, tales como el tratamiento de hemorragias, trauma severo o cirugía de urgencia, es necesario co-administrar Factor VIII asociado con el factor de von Willebrand, para alcanzar un adecuado FVIII: C para hemostasis.

Sin embargo, si no se necesita un incremento inmediato de FVIII: C, especialmente si la cirugía es planeada, o si la tasa base de FVIII:C es adecuada para hemostasis, el médico debe decidir la no utilización de la coadministración del FVIII durante la primera inyección del factor von Willebrand

Primera inyección:

Inyectar una dosis de 40-80 UI /kg Wilfactin para el tratamiento de hemorragias o trauma asociado con la cantidad requerida de Factor VIII, calculado en la base de FVIII: C en el plasma con el fin de alcanzar una adecuada tasa de FVIII: C inmediatamente antes de la cirugía o lo más pronto posible después de la ocurrencia de los episodios

hemorrágicos o trauma severo. En caso de cirugía, la primera inyección debe ser administrada 1 h antes de la cirugía,

Una dosis inicial de 80 UI /kg de Wilfactin puede ser indicada, especialmente en pacientes con enfermedad de von Willebrand tipo 3, para los cuales son necesarias dosis altas para mantener los niveles adecuados.

En caso de una cirugía programada, se recomienda un retraso de 12-24 horas entre la primera de inyección de Wilfactin y la cirugía puede estar precedida por una segunda inyección una hora antes de la operación con Wilfactin. En este caso no es necesario coadministrar el factor VIII, hasta que el FVIII: C haya alcanzado una tasa de 0,4 UI/ml (40%) antes de la cirugía. Sin embargo esta tasa debe ser chequeada en cada paciente.

Inyecciones posteriores:

El tratamiento se debe continuar, si es necesario con solo Wilfactin a una dosis de 40.80 UI /kg por día, una o dos inyecciones durante uno a varios días. La dosis y frecuencia de las inyecciones debe ser siempre estar adaptado con el tipo de cirugía los factores biológicos y clínicos del paciente (VWF: RCo y FVIII: C) y del tipo y severidad del accidente cerebro vascular hemorrágico.

El tratamiento en casa se puede iniciar por decisión del médico especialmente en el caso de hemorragias moderadas a medias.

Profilaxis:

La profilaxis con Wilfactin se puede administrar a largo plazo en una dosis adecuada para cada individuo, Dosis de Wilfactin que oscilan entre 40-60 UI /kg administrada 2 o 3 veces a la semana, puede reducir el número de episodios hemorrágicos.

El uso de Wilfactin en niños menores de 6 años y en pacientes no tratados anteriormente para el factor von Willebrand no está documentado en estudios clínicos.

Vía de administración: Intravenosa

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Prospecto informativo para el paciente versión Junio 2013

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

3.1.3.8. ABCERTIN®

Expediente : 20078260
Radicado : 2014070171/2014155669
Fecha : 2014/11/26
Interesado : Tecnofarma S.A.
Fabricante : Korea Vaccine Co.

Composición: Cada frasco ampolla contiene 212 UI de imiglucerasa

Forma farmacéutica: Polvo para concentrado para solución para perfusión

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

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

Hepatomegalia o esplenomegalia

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

Precauciones:

Embarazo:

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

claras y el beneficio potencial es juzgado por el médico para justificar sustancialmente el riesgo.

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

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

En mujeres que nunca recibieron tratamiento se las debe aconsejar para iniciar el tratamiento antes de la concepción con el fin de alcanzar la salud óptima. En las mujeres que ya reciben Abcertin®, debe ser considerada la continuación del tratamiento durante el embarazo. Es necesario el monitoreo estrecho del embarazo y de las manifestaciones clínicas de la enfermedad de Gaucher, para la individualización de la dosis de acuerdo con las necesidades del paciente y la respuesta terapéutica.

Lactancia:

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

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

Advertencias:

Hipersensibilidad:

No se han reportado casos de formación de anticuerpos IgG contra Abcertin®. Aproximadamente el 15% de los pacientes tratados y testeados a la fecha, han

desarrollado anticuerpos IgG contra imiglucerasa durante el primer año de tratamiento. Los pacientes que desarrollaron anticuerpos IgG lo hicieron dentro de los 6 meses de tratamiento y raramente desarrollaron anticuerpos luego de 12 meses de tratamiento. Se sugiere que los pacientes con sospecha de una disminución de la respuesta al tratamiento deben controlarse periódicamente para detectar la formación de anticuerpos IgG contra imiglucerasa.

Aproximadamente el 46% de los pacientes con anticuerpos IgG detectables experimentaron síntomas de hipersensibilidad. Los pacientes con anticuerpos frente a imiglucerasa tienen un mayor riesgo de reacciones de hipersensibilidad. Si un paciente experimenta una reacción que se sospeche sea de hipersensibilidad, se aconseja la realización de pruebas de anticuerpos frente a imiglucerasa. Sin embargo, todos los pacientes que presentan reacciones de hipersensibilidad no tienen anticuerpos IgG en un nivel detectable. Los pacientes que han desarrollado anticuerpos o síntomas de hipersensibilidad deben ser tratados con precaución cuando se administra Abcertin® (imiglucerasa). Al igual que con cualquier producto proteínico intravenoso, son posibles las reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico graves, pero ocurren con poca frecuencia. Si se producen estas reacciones, debe suspenderse inmediatamente la infusión de Abcertin® y comenzarse el tratamiento médico adecuado. Los estándares médicos actuales para el tratamiento de una emergencia deben ser respetados. Las reacciones anafilactoides han sido reportadas en menos del 1% de la población de pacientes. La mayoría de los pacientes han continuado con éxito la terapia después de una reducción en la tasa de infusión y el tratamiento previo con antihistamínicos y/o corticosteroides.

Generales:

No se reportaron casos de hipertensión pulmonar neumonía en los pacientes que recibieron Abcertin®. Sin embargo, en menos de 1% de la población de Pacientes que recibieron tratamiento con imiglucerasa, se observaron casos de hipertensión pulmonar y neumonía. La hipertensión pulmonar y la neumonía son complicaciones conocidas de la enfermedad de Gaucher y se han observado tanto en los pacientes que recibieron como en los que no recibieron imiglucerasa. Por lo tanto no se ha establecido una relación causal con imiglucerasa. Los pacientes con síntomas respiratorios y en ausencia de fiebre, deben ser evaluados para detectar la presencia de hipertensión. El tratamiento con imiglucerasa debe ser dirigido por médicos con conocimiento en el manejo de pacientes con enfermedad de Gaucher.

Reacciones adversas:

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

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

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

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

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

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

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

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

En la experiencia post-comercialización de imiglucerasa, las tasas de incidencia de los reportes espontáneos de reacciones adversas, no se pueden calcular. A

partir de esta base de datos, los eventos adversos más comúnmente informados en los niños (edades 2-12 años) incluyeron: disnea, fiebre, náuseas, rubor, vómitos y tos. Mientras que en los adolescentes (edades >12-16 años) y en adultos (edades >16 años) los eventos más frecuentes fueron: dolor de Cabeza, prurito y rash.

Interacciones: No se han realizado estudios de interacción.

Dosificación y Grupo Etario:

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

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. 2014010682 generado por concepto emitido mediante Acta No. 16 de 2014, numeral 3.1.1.5., en el sentido de allegar justificación del número de pacientes en el estudio clínico presentado, información que complementa el proceso de producción, certificación de que el producto que se va a comercializar en Colombia es el mismo con el cual se realizaron los estudios clínicos presentados, información de los países en los cuales se está comercializando el producto y reporte de seguridad sobre el uso del producto en los países anteriormente citados, para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Aprobación de la evaluación farmacológica.
- Aprobación del inserto allegado bajo el radicado de la referencia

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y productos Biológicos de la Comisión Revisora, aplaza la emisión de este concepto por cuanto requiere de mayor estudio por parte de los comisionados.

3.1.3.9. CIMAHER

Expediente : 20086153
Radicado : 2014157585
Fecha : 2014/11/28
Interesado : Laboratorios Delta S.A.
Fabricante : Cimab S.A.

Composición: Cada mL contiene 5 mg de nimotuzumab (anticuerpo monoclonal humanizado ANTI- EGF-R H-R3)

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Presentaciones comerciales: Bulbo por 10 mL de cimaher 5 mg/mL; caja x 4 bulbos c/u por 10 mL de cimaher 5 mg/mL

Indicaciones: Pacientes con tumores de cabeza y cuello en estadios avanzados. En combinación con radioterapia está indicado en pacientes portadores de tumores epiteliales de cabeza y cuello en etapas avanzadas. En combinación con radioterapia, está indicado en pacientes adultos con glioblastoma multiforme (GBM).

Contraindicaciones y advertencias: Debe ser administrado con precaución en pacientes que hayan recibido tratamiento previo con el anticuerpo murino: IOR EGF/R3, que presenten antecedentes de hipersensibilidad a este u otro producto derivado de células superiores u otro componente de este producto. Debe ser utilizado con precaución en pacientes con enfermedades crónicas en fase de descompensación, por ejemplo: cardiopatía isquémica, diabetes mellitus o hipertensión arterial. No se recomienda su uso en embarazo y lactancia.

Precauciones: Debe ser administrado con precaución en pacientes que hayan recibido tratamiento previo con anticuerpos murinos. Debe ser utilizado con precaución en pacientes con enfermedades crónicas en fase de descompensación, por ejemplo cardiopatía isquémica, diabetes mellitus o hipertensión arterial.

Reacciones adversas: Las reacciones adversas que pudieran presentarse tras la administración consisten en reacciones leves o moderadas del tipo de temblores, escalofríos, náuseas, cefalea, vómito, anemia, hipotensión o hipertensión arterial.

Otras reacciones menos frecuentes que se pudieran presentar consisten en somnolencia, desorientación, mialgias, disfasia motora, lenguaje incoherente, sequedad bucal, enrojecimiento facial, debilidad en los miembros inferiores, aumento de creatinina, leucopenia, hematuria, dolor torácico y cianosis peribucal.

Interacciones: Se ha demostrado sinergismo o potenciación de la actividad anti tumoral cuando se usan otros inhibidores del EGFR en combinación con quimioterapia.

Dosificación y grupo etario: La dosis recomendada es 200 o 400 mg administrado 1 vez a la semana durante 6 semanas concomitantemente con radioterapia y/o quimioterapia. Posteriormente se administrara una dosis de 200 mg o 400 mg cada 15 días (dosis de mantenimiento) hasta que el paciente presente progresión de la enfermedad.

Vía de administración: Intravenosa

Condición de venta: Venta con fórmula médica

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de la evaluación farmacológica para continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia. Adicionalmente el interesado solicita aprobación del inserto versión 02 noviembre 2014.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto con el fin de solicitar al Grupo de Farmacovigilancia - Grupo Programas Especiales de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos un análisis de la información postcomercialización para evaluar si el balance riesgo-beneficio del producto continua siendo favorable.

3.1.4. NUEVA ASOCIACIÓN

3.1.4.1. SEROTRAMIN®

Expediente : 20088190
Radicado : 2015005662
Fecha : 2015/01/22
Interesado : Produmedix Internacional SAS

Fabricante : Claripack SA

Composición:

Cada cápsula de liberación prolongada contiene:

Clorhidrato de fentermina 3,75 mg + topiramato 23 mg

Clorhidrato de fentermina 7,5 mg + topiramato 46 mg

Clorhidrato de fentermina 11,25 mg + topiramato 69 mg

Clorhidrato de fentermina 15 mg + topiramato 92 mg

Forma farmacéutica: Cápsula recubierta de liberación controlada

Indicaciones: Producto diseñado para el manejo de la obesidad, en un programa terapéutico por un tiempo promedio de 6 – 7 meses, aunque puede extenderse a discrecionalidad del médico. Su uso es considerado en quienes NO responden de manera adecuada a programas de reducción de peso que incluyen dieta de restricción calórica y ejercicio y cuyo IMC es $>30 \text{ Kg/m}^2$ o $>27 \text{ Kg/m}^2$ en pacientes con sobrepeso diabéticos, con presión arterial elevada, colesterol alto o enfermedades cardiacas. El programa busca lograr sus efectos con un aumento paulatino de la dosificación terapéutica en el tiempo, se inicia con la sensibilización al producto durante dos semanas (14 días) con la presentación 3,75 mg Fentermina + 23 mg Topiramato LP, dosis única día /am, para luego aumentar por doce semanas más a 7,5 mg Fentermina + 46 mg Topiramato LP, dosis única día /am, transcurrido este tiempo el programa terapéutico que va acompañado de dieta y ejercicio debe arrojar un resultado de una pérdida de peso de un 3%, si esto no ha ocurrido, el proceso no ha sido exitoso y puede considerarse suspender el programa terapéutico. De lograrse la pérdida de un 3 % del peso, se continuara por 2 semanas (14 días) con la presentación 11,25 mg Fentermina + 69 mg Topiramato LP, dosis única día/am para luego tomar el 4to paso que es la dosis 15 mg Fentermina + 92 mg Topiramato LP, dosis única día/am, durante 12 semanas, tiempo para el cual deberá haberse logrado un pérdida del 5% del peso, de no ser así se suspenderá el tratamiento de manera paulatina. Si la pérdida de peso es igual o superior al 5% el médico podrá establecer un programa con el paciente de unas semanas más de tratamiento, teniendo como límite las 56 semanas. Una vez tomada la decisión del término del programa terapéutico, su suspensión se hará de manera paulatina con tomas cada dos días durante una semana.

Las presentaciones 3,75 mg Fentermina + 23 mg Topiramato LP y 11,25 mg Fentermina + 69 mg Topiramato LP, son con fines de sensibilización y titulación. Controles de laboratorio periódicos deben ser solicitados por el médico para la toma de sus decisiones terapéuticas.

No está indicado su uso en niños, mujeres embarazadas o lactando o en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Contraindicaciones: Alergia conocida a cualquiera de los dos principios activos Fentermina-Topiramato; insuficiencia renal o hepática, hipertiroidismo, diarrea, colesterol alto o lípidos altos, antecedentes de enfermedad cardiovascular (ataque cardiaco, insuficiencia cardiaca alteraciones del ritmo), hipertensión moderada a severa, aterosclerosis avanzada, antecedentes de derrame cerebral, estados de agitación o de alteración de los estados del ánimo, epilepsia, glaucoma, acidosis metabólica, diabetes no controlada adecuadamente, osteoporosis, antecedentes de cálculos renales. No debe combinarse con otros agentes anorexigénicos o suplementos dietarios de origen fitoterapéutico, pues se desconocen en estos últimos el tipo de interacciones que puedan llegar a establecerse.

No debe combinarse el tratamiento con inhibidores de la monoaminoxidasa, de tratarse pacientes con este antecedente, la terapéutica solo podrá iniciarse pasados 15 días de suspendido el consumo del inhibidor de la monoaminoxidasa.

Embarazo.

Precauciones y advertencias:

Precaución en:

- Pacientes hipertensos leve a moderado o enfermedad cardiovascular sintomática, incluyendo arritmias.
- Pacientes con antecedentes de epilepsia o alteraciones del estado del ánimo.
- Este medicamento puede formar hábito.
- No deben consumirse bebidas alcohólicas durante el tratamiento.

Advertencias:

- No debe mezclarse con otras drogas anorexigénicas o productos fitoterapéuticos para bajar de peso.
- No debe combinarse el tratamiento con inhibidores de la monoaminoxidasa.
- Se debe indicar al paciente que debe consumir abundantes líquidos (agua), para evitar la posible formación de cálculos renales.
- El producto puede inducir sueño, mareos o problemas para coordinar el habla o el pensamiento.
- Puede causar visión borrosa, dolor periorbital, o disminución de la agudeza visual. Notificar a su médico.
- No deben consumirse bebidas alcohólicas durante el tratamiento.

- Puede causar náuseas, temblores musculares, respiración rápida, dificultad para comer, ritmo cardiaco acelerado, inquietud, dolor abdominal o de estómago.
- El paciente debe notificar a su médico sobre la aparición de cualquiera de estas manifestaciones en sus citas de control.
- En el caso de pacientes diabéticos, el medicamento puede afectar los niveles de azúcar en sangre, por lo que debe realizarse seguimiento para coordinar los tratamientos y sus dosificaciones.
- En pacientes hipertensos, puede ocurrir una baja de la presión arterial, la cual debe ser monitoreada y comunicada al médico.
- No consumir al tiempo con medicamentos depresores del Sistema Nervioso Central, como antihistamínicos, analgésicos o medicamentos para dormir, de ser requeridos consultar con el médico tratante.
- No suspender el tratamiento de manera repentina, esto debe ser realizado de manera gradual con orientación médica, por la posibilidad de aparición de convulsiones.
- El producto No está indicado en mujeres embarazadas o en periodo de lactancia. En las embarazadas durante el primer trimestre el Topiramato genera riesgos para el desarrollo de labio leporino o paladar hendido. Si se sospecha de un embarazo, el tratamiento debe ser de inmediato suspendido en la forma referida.

Reacciones adversas:

Posibles reacciones adversas (raros en la dosis y en el periodo recomendado con seguimiento)

- Frecuencia de aparición $\geq 5\%$)
- Parestesias, mareos, alteraciones del gusto, insomnio, constipación y xerostomía.

Sistema Nervioso Central: se refieren trastornos del humor, sueño y trastornos cognitivos (alteraciones de la atención, concentración y lenguaje), alteraciones del ánimo (depresión) en pacientes que concomitantemente toman fármacos depresores del sistema nervioso (barbitúricos, benzodiacepinas, hipnóticos o alcohol).

Sistema Cardiovascular: aumento de la frecuencia cardiaca media, reducción de las cifras medias de presión arterial, a este respecto la FDA determinó que el balance riesgo beneficio era favorable. Sin embargo, se advierte que el producto no debe ser utilizado en pacientes con antecedentes de infarto de miocardio o que han sufrido un accidente cerebro vascular en los seis meses previos o que sufren una enfermedad coronaria inestable, arritmias de alto riesgo o insuficiencia cardiaca congestiva, ya que aún no sean han llevado a cabo estudios con esta terapia en esta población.

Sistema genitourinario y función hepática: puede presentarse un aumento de la Creatinina sérica, que se detecta por lo general entre la 4ta y la 8va semana de tratamiento, de ocurrir esto, la recomendación es disminuir la dosis o suspender el tratamiento de manera progresiva. En pacientes con una depuración de Creatinina inferior a 50ml/min, se indica una dosis día de 7,5mg Fentermina/46 mg Topiramato LP como límite superior. En el caso de pacientes con insuficiencia hepática leve, no se realizan ajustes en la dosis, sin embargo, en pacientes con insuficiencia hepática moderada también se establece como límite para la terapia la dosis 7,5 mg Fentermina/46 mg Topiramato LP.

Equilibrio electrolítico: en pacientes que consumen el producto Fentermina +Topiramato se han descrito casos de acidosis metabólica hiperclorémica acompañada de disminución del bicarbonato sérico. Se deben realizar controles periódicos y considerar cuidadosamente de dar este tratamiento a pacientes que dentro de sus antecedentes padezcan enfermedad renal, alteraciones respiratorias graves, sufran de epilepsia, hayan tenido una cirugía reciente o cuya dieta tenga características cetogénicas. Está disminución de bicarbonato sérico se suma los efectos reductores del bicarbonato descritos en el Topiramato,

La prescripción de Fentermina + Topiramato concomitantemente con medicamentos tales como inhibidores de la anhidrasa carbónica p.e. zonisamida, acetazolamina pueden incrementar las posibilidades de una acidosis metabólica y la aparición de cálculos renales. Esto debido a la inhibición que el Topiramato ejerce sobre la anhidrasa carbónica, lo que conduce a una disminución de la eliminación por la orina de citratos, generando un aumento del pH urinario y la aparición de cálculos renales (nefrolitiasis o nefrocalcinosis). La inhibición de la anhidrasa carbónica también puede conducir a una hipopotasemia, lo que puede incrementar su posibilidad si se administra el medicamento concomitantemente con diuréticos excretorios de potasio p.e. hidroclorotiazida o furosemida.

La reducción máxima del bicarbonato sérico se presenta alrededor de la 4ta semana de tratamiento, en la mayoría de los pacientes reportados en los estudios a este respecto a la semana 56 ha ocurrido una corrección del bicarbonato, sin tener que realizar cambios en el tratamiento durante el estudio.

En algunos pacientes se han reportado las siguientes manifestaciones de acidosis metabólica crónica o aguda: hiperventilación, de manera inespecífica fatiga, anorexia, arritmias cardiacas y estupor.

Otros: Oftalmológicos: síndrome de miopía asociada a glaucoma de ángulo cerrado secundario a sensibilidad al Topiramato. Disminución de la agudeza visual y /o dolor

ocular de aparición aguda. Esta manifestación suele presentarse transcurridas 4 semanas de iniciado el tratamiento, sin embargo, puede presentarse en cualquier momento dentro del tratamiento. La corrección ocurrirá de forma inmediata una vez se interrumpe el mismo.

Embarazo: de manera reiterada se ha señalado que este producto no debe suministrarse a mujeres embarazadas, en virtud a que el Topiramato incrementa la frecuencia de aparición de hendidura orofacial en el feto en formación. El tratamiento Fentermina + Topiramato en mujeres debe estar acompañado del uso concomitante de anticonceptivos única dosis /día (35 g de etinilestradiol + 1 mg de noretindrona), lo que asegura la no concepción durante el tratamiento, puede presentarse un sangrado irregular. La continuidad del tratamiento dependerá de que efectivamente las pacientes mujeres no interrumpan su tratamiento anticonceptivo.

Interacciones:

- Inhibidores de la monoaminoxidasa (suspender el inhibidor de la monoaminoxidasa 15 días antes de iniciar tratamiento con Fentermina + Topiramato)
- Anticonceptivos orales, el usos concomitante de una dosis única de anticonceptivo oral (35 g de etinilestradiol + 1 mg de noretindrona) más la presentación máxima de Fentermina + Topiramato 15mg/92mg puede conducir a una disminución de la exposición del 16% al etinilestradiol y un aumento de la exposición del 22% a la noretindrona, este impacto en la exposición a los principios activos del anticonceptivo , ocasionan un sangrado irregular, pero no aumentan el riesgo de un posible embarazo.
- Depresores del Sistema Nervioso Central: La administración concomitante de Fentermina + Topiramato y depresores del SNC (barbitúricos, benzodiazepinas, antihistamínicos, analgésicos, medicamentos para dormir, alcohol) pueden potenciar la alteración de estados del ánimo, alteraciones cognitivas y mareos, entre otros.
- .- Diuréticos No ahorradores de potasio, debe realizarse monitorización por la posible aparición de una hipopotasemia.
- .- Antiepilepticos, el uso concomitante con fenitoina o carbamazepina, disminuye la exposición al Topiramato. En el caso de la administración concomitante con ácido valpróico puede llevar a hiperamonemia con y sin encefalopatía, e hipertermia también ha sido descrita con y sin hiperamonemia.
- .- Inhibidores de la anhidrasa carbónica, el uso de p.e. zonisamida, acetazolamida o diclorfenamida con el Topiramato, puede aumentar la posibilidad de una acidosis metabólica y la posible aparición de cálculos renales.

Dosificación y Grupo Etario:

Adultos, una vez al día, am. Nota: No indicar en la tarde ya que puede provocar insomnio.

Programa terapéutico guiado y controlado por médicos.

El programa inicia con la sensibilización al producto durante dos semanas (14 días) con la presentación 3,75 mg Fentermina + 23 mg Topiramato LP, dosis única día /am, para luego aumentar por doce semanas más a 7,5 mg Fentermina + 46 mg Topiramato LP, dosis única día /am, transcurrido este tiempo el programa terapéutico que va acompañado de dieta y ejercicio debe arrojar un resultado de una pérdida de peso de un 3%, si esto no ha ocurrido, el proceso no ha sido exitoso, por lo cual se suspende el programa terapéutico. De lograrse la pérdida de un 3 % del peso, se continuara por 2 semanas (14 días) con la presentación 11,25 mg Fentermina + 69 mg Topiramato LP, dosis única día/am para luego tomar el 4to paso que es la dosis 15 mg Fentermina + 92 mg Topiramato LP, dosis única día/am, durante 12 semanas, tiempo para el cual deberá haberse logrado un pérdida del 5% del peso, de no ser así se suspenderá el tratamiento de manera paulatina. Si la pérdida de peso es igual o superior al 5% el médico podrá establecer un programa con el paciente de unas semanas más de tratamiento, teniendo como límite las 56 semanas.

Las presentaciones 3,75 mg Fentermina + 23 mg Topiramato LP y 11,25 mg Fentermina + 69 mg Topiramato LP, son con fines de sensibilización y titulación. Controles de laboratorio periódicos deben ser solicitados por el médico para la toma de sus decisiones terapéuticas.

La suspensión del consumo del producto desde la presentación 15 mg Fentermina + 92 mg Topiramato LP debe iniciarse una semana antes del tiempo establecido para la terapia, pasando a una dosis única/am cada dos (2) días.

La consideración de la toma de una semana para la suspensión paulatina del tratamiento con dosis/am cada dos días, debe ser seguida no importando el momento en que se decida la suspensión, bien sea porque la pérdida de peso esperada no se logró en el tiempo estimado, o que por razones médicas fruto del seguimiento de los resultados de laboratorio deba realizarse.

Terapéutica en casos especiales:

.- Pacientes con insuficiencia renal moderada a grave, el programa terapéutico deberá establecer como su límite la presentación 7,5 mg Fentermina / 46 mg Topiramato LP. Depuración de Creatinina en insuficiencia renal moderada ≥ 30 ml/min y < 50 ml/min, y en insuficiencia grave < 30 ml/min.

.- Pacientes con insuficiencia hepática moderada, la presentación terapéutica máxima a suministrar es 7,5 mg Fentermina + 46 mg Topiramato LP.

Vía de administración: Vía oral

Condición de venta: Control especial

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

- Evaluación Farmacológica de la nueva asociación
- Inserto radicado bajo el número de la referencia

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, recomienda negar el producto de la referencia teniendo en cuenta que según la información allegada y los artículos publicados, los estudios no son concluyentes para determinar a largo plazo los efectos cardiovasculares, psiquiátricos, sobre las funciones cognitivas y sobre los parámetros cardiometabólicos, lo que permite establecer que la relación riesgo/beneficio es desfavorable. Asimismo, fentermina se encuentra en las normas farmacológicas como un principio activo ventajosamente sustituido.

**3.1.4.2. TRINOMIA 100 mg/20 mg/10 mg CÁPSULAS DURAS
TRINOMIA 100 mg/20 mg/5 mg CÁPSULAS DURAS
TRINOMIA 100 mg/20 mg/2,5 mg CÁPSULAS DURAS**

Expediente : 20088260
Radicado : 2015006539 / 2015031736
Fecha : 2015/01/23
Interesado : Ferrer Colombia S.A.S
Fabricante : Ferrer Internacional S.A.

Composición:

Trinomia 100 mg/20 mg/10 mg cápsulas duras
Cada cápsula contiene 100 mg de ácido acetilsalicílico, 20 mg de atorvastatina (como 21,69 mg de atorvastatina cálcica trihidrato) y 10 mg de ramipril.

Trinomia 100 mg/20 mg/5 mg cápsulas duras

Cada cápsula contiene 100 mg de ácido acetilsalicílico, 20 mg de atorvastatina (como 21,69 mg de atorvastatina cálcica trihidrato) y 5 mg de ramipril.

Trinomia 100 mg/20 mg/2,5 mg cápsulas duras

Cada cápsula contiene 100 mg de ácido acetilsalicílico, 20 mg de atorvastatina (como 21,69 mg de atorvastatina cálcica trihidrato) y 2,5 mg de ramipril.

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones: Trinomia está indicado en la prevención secundaria de accidentes cardiovasculares, como tratamiento de sustitución en pacientes adultos controlados de forma adecuada con los monocomponentes administrados concomitantemente en dosis terapéuticas equivalentes.

Contraindicaciones: - Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes, a otros salicilatos, a los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), a cualquier otro inhibidor de la ECA (enzima de conversión de la angiotensina) o a la tartrazina.

- Hipersensibilidad a la soja o a los cacahuetes.
- En caso de antecedentes de crisis asmática u otra reacción alérgica al ácido salicílico y otros analgésicos/antiinflamatorios no esteroideos.
- Ulceras intestinales y gástricas agudas.
- Hemofilia y otros trastornos de la coagulación.
- Insuficiencia hepática y renal graves.
- Pacientes en hemodiálisis.
- Insuficiencia cardíaca grave.
- Tratamiento concomitante con metotrexato en dosis semanales iguales o superiores a 15 mg.
- Pacientes con pólipos nasales asociados al asma inducido o exacerbado por el ácido acetilsalicílico.
- Hepatopatía activa o elevaciones persistentes no explicadas de las transaminasas séricas que excedan en 3 veces el límite superior normal.
- Durante el embarazo y la lactancia y en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos fiables.
- Debido al riesgo de rabdomiólisis, tratamiento concomitante con tipranavir o ritonavir.
- Debido al riesgo de rabdomiólisis, tratamiento concomitante con ciclosporina.
- Antecedentes de angioedema (hereditario, idiopático o por angioedema previo con inhibidores de la ECA o antagonistas de los receptores de la angiotensina II [ARAI]).
- Tratamientos extracorpóreos que impliquen el contacto de la sangre con superficies de carga negativa.

- Estenosis bilateral significativa de la arteria renal o estenosis de la arteria renal en un solo riñón funcionando.
- No debe administrarse ramipril a pacientes hipotensos o hemodinámicamente inestables.
- Niños y adolescentes menores de 18 años. En niños menores de 16 años con fiebre, gripe o varicela, existe riesgo de síndrome de Reye.

Precauciones y advertencias: Trinomia debe utilizarse solo como tratamiento de sustitución en pacientes controlados de forma adecuada con los monocomponentes administrados concomitantemente en dosis terapéuticas equivalentes.

Reacciones adversas:

En las tablas siguientes se describen los efectos indeseables registrados con el ácido acetilsalicílico, atorvastatina y ramipril.

Tabla 3: Reacciones adversas registradas con ácido acetilsalicílico muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático Raras a muy raras:	- Se han notificado hemorragias graves que en algunos casos pueden ser potencialmente mortales, por ejemplo hemorragia cerebral, especialmente en pacientes con hipertensión arterial no controlada v/o tratamiento concomitante con anticoagulantes.
	- Se observan hemorragias como epistaxis, hemorragia gingival, hemorragia cutánea o hemorragia genitourinaria, con una posible prolongación del tiempo de coagulación (ver sección 4.4). Este efecto puede durar de 4 a 8 días tras la ingestión.
Trastornos gastrointestinales Muy frecuentes:	- Molestias gastrointestinales como pirosis, náuseas, vómitos, gastralgia y diarrea. - Hemorragia gastrointestinal menor (microhemorragia).
Poco frecuentes:	- Úlceras gastrointestinales. - Hemorragia gastrointestinal. - Anemia ferropénica por hemorragias gastrointestinales ocultas tras un uso a largo plazo. - Inflamación gastrointestinal.
Muy raras:	- Perforación de una úlcera gastrointestinal. Informe inmediatamente a su médico si observa heces negras o sangre en vómitos (signos de hemorragia gástrica grave).
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos Frecuentes:	- Broncoespasmo paroxístico, disnea grave, rinitis, congestión nasal.
Trastornos del sistema nervioso	- Los síntomas de sobredosis pueden ser cefalea, mareos, hipoacusia, acúfenos y confusión mental (ver sección 4.9).
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo Poco frecuentes:	- Reacciones cutáneas.
Muy raras:	- Eritema multiforme.
Trastornos del sistema inmunológico Raras:	- Reacciones alérgicas de la piel, las vías respiratorias, el tubo digestivo y el sistema cardiovascular, sobre todo en pacientes asmáticos (con los siguientes posibles síntomas: reducción de la presión arterial, disnea, rinitis, congestión nasal, choque anafiláctico, edema de Quincke).
Trastornos hepatobiliares Muy raras:	- Elevación de los valores en las pruebas de función hepática.
Trastornos renales y urinarios Muy raras:	- Insuficiencia renal
Trastornos del metabolismo y la nutrición Muy raras:	- Hipoglucemia. - En dosis bajas, el ácido acetilsalicílico reduce la excreción de ácido úrico. En los pacientes predispuestos puede provocar crisis de gota.

Interacciones:

Ácido acetilsalicílico: interacciones farmacodinámicas y farmacocinéticas

- Tratamiento con anticoagulantes y trombolíticos: El ácido acetilsalicílico puede aumentar el riesgo de hemorragia si se toma antes o al mismo tiempo que un tratamiento anticoagulante y trombolítico. Por consiguiente, se vigilará a los pacientes en tratamiento anticoagulante y trombolítico para detectar signos de hemorragia interna y externa.
- Otros inhibidores de la agregación plaquetaria: Los inhibidores de la agregación plaquetaria como ticlopidina y clopidogrel pueden prolongar el tiempo de coagulación.
- Otros analgésicos/antiinflamatorios no esteroideos y antirreumáticos: Estos fármacos aumentan el riesgo de hemorragia y úlceras gastrointestinales.
- Glucocorticosteroides sistémicos (excepto la hidrocortisona como tratamiento sustitutivo en la enfermedad de Addison): Los glucocorticosteroides sistémicos aumentan el riesgo de hemorragias y úlceras gastrointestinales.
- Alcohol: El alcohol aumenta el riesgo de hemorragias y úlceras gastrointestinales.
- Digoxina: Los AINE aumentan las concentraciones plasmáticas de digoxina. Se recomienda la vigilancia de los niveles plasmáticos de digoxina durante el tratamiento concomitante o la interrupción de Trinomia.
- Antidiabéticos, incluida la insulina: La administración concomitante de Trinomia y antidiabéticos, incluida la insulina, aumenta el efecto hipoglucemiante de estos fármacos. Se recomienda el control de la glucemia.

- Metotrexato: Los salicilatos pueden desplazar al metotrexato de su unión a las proteínas del plasma y reducir su aclaramiento renal, lo que induce concentraciones plasmáticas tóxicas de metotrexato. Está contraindicado el tratamiento concomitante con metotrexato en dosis semanales iguales o superiores a 15 mg. Para dosis de metotrexato inferiores a 15 mg semanales, debe hacerse un seguimiento de la función renal y el hemograma, especialmente al inicio del tratamiento.

- Ácido valproico: Los salicilatos pueden desplazar al ácido valproico de las proteínas plasmáticas, lo que aumenta las concentraciones plasmáticas de ácido valproico.

- Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS): Los ISRS aumentan el riesgo de hemorragia, especialmente gastrointestinal, por sus efectos sinérgicos.

- Diuréticos: Los AINE pueden provocar insuficiencia renal aguda, sobre todo en pacientes deshidratados.

En caso de uso simultáneo de Trinomia y diuréticos, se recomienda vigilar la adecuada hidratación de los pacientes.

- Uricosúricos: El tratamiento concomitante con Trinomia reduce el efecto de los uricosúricos y aumenta las concentraciones plasmáticas de ácido acetilsalicílico al reducir su excreción.

- Inhibidores de la ECA: Aunque se ha descrito que el ácido acetilsalicílico puede disminuir el efecto beneficioso de los inhibidores de la ECA reduciendo la síntesis de las prostaglandinas vasodilatadoras, varios estudios han demostrado una interacción negativa de los inhibidores de la ECA con dosis altas de ácido acetilsalicílico (es decir, ≥ 325 mg), pero no con dosis bajas de ácido acetilsalicílico (es decir, ≤ 100 mg).

- Ibuprofeno: No hay pruebas concluyentes respecto al potencial de interacción cuando el ácido acetilsalicílico se combina con ibuprofeno a largo plazo, aunque algunos datos experimentales han demostrado una reducción del efecto sobre la agregación plaquetaria.

- Ciclosporina: Los AINE pueden aumentar la nefrotoxicidad de la ciclosporina debido a efectos mediados por las prostaglandinas renales. Se recomienda un seguimiento estrecho de la función renal, especialmente en pacientes ancianos.

- Vancomicina: El ácido acetilsalicílico puede aumentar el riesgo de ototoxicidad de la vancomicina.

- Interferón α : El ácido acetilsalicílico puede reducir el efecto del interferón α .
- Litio: Los AINE reducen la eliminación de litio, de manera que los niveles plasmáticos de este elemento pueden alcanzar valores tóxicos. No se recomienda el uso concomitante de litio y AINE. Si es necesaria tal combinación, deben vigilarse estrechamente las concentraciones plasmáticas de litio durante el inicio, el ajuste y la retirada del tratamiento.
- Antiácidos: Los antiácidos pueden aumentar la eliminación renal de salicilatos por alcalinización de la orina.
- Barbitúricos: El ácido acetilsalicílico aumenta los niveles plasmáticos de barbitúricos.
- Zidovudina: El ácido acetilsalicílico puede aumentar los niveles plasmáticos de zidovudina, por inhibición competitiva de la glucuronidación o inhibiendo directamente el metabolismo microsomal hepático.
- Fenitoína: El ácido acetilsalicílico puede aumentar los niveles plasmáticos de fenitoína.
- Pruebas analíticas: El ácido acetilsalicílico puede alterar los resultados de los análisis siguientes.
 - Sangre: Aumento (biológico) de transaminasas (ALT y AST), fosfatasa alcalina, amoniaco, bilirrubina, colesterol, creatina cinasa, digoxina, tiroxina libre, lactato deshidrogenasa (LDH), tiroxina unida a globulinas, triglicéridos, ácido úrico y ácido valproico; aumento (interferencia analítica) de glucosa, paracetamol y proteínas totales; disminución (biológica) de tiroxina libre, glucosa, fenitoína, TSH, TSH-RH, tiroxina, triglicéridos, triyodotironina, ácido úrico y aclaramiento de creatinina; disminución (interferencia analítica) de transaminasas (ALT), albúmina, fosfatasa alcalina, colesterol, creatina cinasa, lactato deshidrogenasa (LDH) y proteínas totales.
 - Orina: Disminución (biológica) de estriol; disminución (interferencia analítica) de ácido 5-hidroxiindolacético, ácido 4-hidroxi-3-metoximandélico, estrógenos totales y glucosa.
- Efecto sobre atorvastatina de la coadministración de otros fármacos

Atorvastatina se metaboliza por la isoenzima 3A4 del citocromo P450 (CYP3A4) y es un sustrato de proteínas transportadoras como por ejemplo el transportador OATP1B1 que favorece su captación hepática.

La administración concomitante de fármacos inhibidores de la CYP3A4 o las proteínas transportadoras puede elevar las concentraciones plasmáticas de atorvastatina y el riesgo de miopatía. El riesgo también puede aumentar con la administración concomitante de atorvastatina y otros fármacos con potencial para inducir miopatía, como los derivados del ácido fibríco y ezetimiba.

Inhibidores de la CYP3A4:

Los inhibidores potentes de la CYP3A4 han demostrado su capacidad para elevar sustancialmente las concentraciones de atorvastatina. Debe evitarse en la medida de lo posible la coadministración de inhibidores potentes de la CYP3A4 (p. ej., ciclosporina, telitromicina, laritromicina, delavirdina, estiripentol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol e inhibidores de las proteasas del VIH como ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, etc.). Si no puede evitarse la coadministración de estos fármacos con atorvastatina, se recomienda realizar el apropiado seguimiento clínico del paciente.

Los inhibidores moderados de la CYP3A4 (p. ej., eritromicina, diltiazem, verapamilo y fluconazol) pueden aumentar las concentraciones de atorvastatina (véase la tabla 1). Se ha observado un aumento del riesgo de miopatía con el uso de eritromicina junto con estatinas. Aún no han concluido los estudios de interacción para evaluar los efectos de amiodarona o verapamilo con atorvastatina. Se sabe que tanto amiodarona como verapamilo inhiben la actividad de la CYP3A4 y coadministrados con atorvastatina pueden aumentar la exposición a atorvastatina. Por tanto, se recomienda un adecuado seguimiento clínico del paciente cuando se administre de forma concomitante con inhibidores moderados de la CYP3A4. Se recomienda un adecuado seguimiento clínico tras el inicio de la dosis del inhibidor o después de un ajuste de la misma. Inductores de la CYP3A4 La administración concomitante de atorvastatina con inductores de la citocromo P450 3A4 (p. ej., efavirenz, rifampicina, hipérico) puede inducir reducciones variables de las concentraciones plasmáticas de atorvastatina. Debido al doble mecanismo de interacción de rifampicina (inducción de la CYP450 3A4 e inhibición del transportador OATP1B1 que favorece la captación por los hepatocitos) se recomienda la coadministración simultánea de atorvastatina y rifampicina, ya que la administración retardada de atorvastatina tras la administración de rifampicina se ha asociado a una reducción significativa de las concentraciones plasmáticas de atorvastatina. El efecto de rifampicina sobre las concentraciones de atorvastatina en los hepatocitos es, sin embargo, desconocida y, si no puede evitarse su administración concomitante, debe realizarse un cuidadoso seguimiento de los pacientes para controlar la eficacia del tratamiento.

Inhibidores de las proteínas transportadoras

Los inhibidores de las proteínas transportadoras (p. ej., ciclosporina) pueden aumentar la exposición sistémica a atorvastatina. Se desconoce el efecto de la inhibición de los transportadores para la captación hepática sobre las concentraciones de atorvastatina en los hepatocitos. Si no puede evitarse su administración concomitante, debe realizarse un seguimiento clínico para controlar la eficacia del tratamiento.

Gemfibrozilo/derivados del ácido fibríco. El uso de fibratos en monoterapia se asocia en ocasiones a acontecimientos de carácter muscular, como rabdomiólisis. El riesgo de tales acontecimientos puede aumentar por el uso concomitante de derivados del ácido fibríco y atorvastatina. Si no puede evitarse su administración concomitante, debe realizarse un adecuado seguimiento de los pacientes.

Ezetimiba:

El uso de ezetimiba en monoterapia se asocia en ocasiones a acontecimientos de carácter muscular, incluyendo rabdomiólisis. El riesgo de tales acontecimientos puede, por tanto, aumentar por el uso concomitante de ezetimiba y atorvastatina. Se recomienda un adecuado seguimiento clínico de estos pacientes.

Colestipol

Cuando se administró colestipol junto con atorvastatina, las concentraciones plasmáticas de atorvastatina y sus metabolitos activos se redujeron (aproximadamente un 25 %). Sin embargo, el efecto sobre los lípidos fue mayor cuando atorvastatina y colestipol se coadministraron que cuando se administró cualquiera de estos medicamentos en monoterapia.

Ácido fusídico:

No se han realizado estudios de interacción entre atorvastatina y ácido fusídico. Al igual que con otras estatinas, en la experiencia posterior a la comercialización se han comunicado acontecimientos de carácter muscular, incluida rabdomiólisis, cuando se administró de forma concurrente atorvastatina y ácido fusídico.

No se conoce el mecanismo de esta interacción. Se seguirá adecuadamente a los pacientes y podría ser necesaria la suspensión temporal del tratamiento con atorvastatina.

- Efecto sobre otros fármacos de la coadministración de atorvastatina

Digoxina:

Cuando se coadministraron 10 mg de atorvastatina con distintas dosis de digoxina, las concentraciones de digoxina en el estado estacionario aumentaron ligeramente. Deberá monitorizarse adecuadamente a los pacientes que toman digoxina.

Anticonceptivos orales:

La coadministración de atorvastatina y anticonceptivos orales eleva las concentraciones plasmáticas de noretisterona y etinilestradiol.

Warfarina:

En los estudios clínicos con pacientes que recibían tratamiento crónico con warfarina, la coadministración de 80 mg diarios de atorvastatina con warfarina redujo ligeramente (aproximadamente 1,7 segundos) el tiempo de protrombina durante los primeros 4 días de administración; los valores se normalizaron a los 15 días del tratamiento con atorvastatina. Aunque solo se han comunicado muy raros casos de interacciones con anticoagulante clínicamente significativas, en los pacientes que toman anticoagulantes cumarínicos se debe determinar el tiempo de protrombina tanto antes de iniciar el tratamiento con atorvastatina como frecuentemente durante el mismo, a fin de garantizar que no se altere significativamente este parámetro. Tras confirmar la estabilidad del tiempo de protrombina, sus valores pueden controlarse a los intervalos habitualmente recomendados para pacientes tratados con anticoagulantes cumarínicos. Si se interrumpe la administración de Trinomia, debe repetirse el mismo procedimiento. El tratamiento con atorvastatina no se ha asociado a hemorragias ni cambios en el tiempo de protrombina en pacientes que no toman anticoagulantes.

Tabla 1: Efecto de la coadministración de otros fármacos sobre la farmacocinética de atorvastatina

Fármaco coadministrado y régimen posológico	Atorvastatina		
	Dosis (mg)	Cambio en el AUC ^{&}	Recomendación clínica [#]
Tipranavir 500 mg 2 veces/día/ritonavir 200 mg veces/día, 8 días (días 14 a 21)	40 mg el día 1, 10 mg el día 20	↑ 9,4 veces	Trinomia está contraindicado en estos casos.
Ciclosporina 5,2 mg/kg/día, dosis estable	10 mg 1 vez/día durante 28 días	↑ 8,7 veces	
Lopinavir 400 mg 2 veces/día/ritonavir 100 mg 2 veces/día, 14 días	20 mg 1 vez/día durante 4 días	↑ 5,9 veces	Sin recomendaciones específicas. En dosis de atorvastatina superiores a 20 mg, se recomienda realizar un seguimiento clínico de estos pacientes.
Claritromicina 500 mg 2 veces/día, 9 días	80 mg 1 vez/día durante 8 días	↑ 4,4 veces	
Saquinavir 400 mg 2 veces/día/ritonavir (300 mg 2 veces/día los días 5-7, aumentado a 400 mg 2 veces/día el día 8), días 5-18, 30 minutos después de la dosis de atorvastatina	40 mg 1 vez/día durante 4 días	↑ 3,9 veces	
Darunavir 300 mg 2 veces/día/ritonavir 100 mg 2 veces/día, 9 días	10 mg 1 vez/día durante 4 días	↑ 3,3 veces	
Itraconazol 200 mg 1 vez/día, 4 días	40 mg, DU	↑ 3,3 veces	
Fosamprenavir 700 mg 2 veces/día/ritonavir 100 mg 2 veces/día, 14 días	10 mg 1 vez/día durante 4 días	↑ 2,5 veces	
Fosamprenavir 1400 mg 2 veces/día, 14 días	10 mg 1 vez/día durante 4 días	↑ 2,3 veces	
Nelfinavir 1250 mg 2 veces/día, 14 días	10 mg 1 vez/día durante 28 días	↑ 1,7 veces [^]	Sin recomendaciones específicas.
Zumo de pomelo, 240 ml DU*	40 mg, DU	↑ 37 %	No se recomienda la ingestión concomitante de grandes cantidades de zumo de pomelo y atorvastatina.
Diltiazem 240 mg 1 vez/día, 28 días	40 mg, DU	↑ 51 %	Se recomienda un adecuado seguimiento clínico de estos pacientes tras el inicio del tratamiento con diltiazem o después de un ajuste de la dosis.
Eritromicina 500 mg 2 veces/día, 7 días	10 mg, DU	↑ 33 % [^]	Se recomienda un adecuado seguimiento clínico de estos pacientes.
Amlodipino 10 mg, DU	80 mg, DU	↑ 18 %	Sin recomendaciones específicas.
Cimetidina 300 mg 4 veces/día, 2 semanas	10 mg 1 vez/día durante 4 días	↓ menor del 1 %	Sin recomendaciones específicas.
Antiácidos de hidróxidos de aluminio y magnesio en suspensión, 30 ml 4 veces/día, 2 semanas	10 mg 1 vez/día durante 4 días	↓ 35 % [^]	Sin recomendaciones específicas.
Efavirenz 600 mg 1 vez/día, 14 días	10 mg durante 3 días	↓ 41 %	Sin recomendaciones específicas.
Rifampicina 600 mg 1 vez/día, 7 días (coadministrado)	40 mg, DU	↑ 30 %	Si no puede evitarse la coadministración, se recomienda la coadministración simultánea de atorvastatina y rifampicina, con seguimiento clínico.
Rifampicina 600 mg 1 vez/día, 7 días (dosis separadas)	40 mg, DU	↓ 80 %	
Gemfibrozilo 600 mg 2 veces/día, 7 días	40 mg, DU	↑ 35 %	Se recomienda el seguimiento clínico de estos pacientes.
Fenofibrato 160 mg 1 vez/día, 7 días	40 mg, DU	↑ 3 %	Se recomienda el seguimiento clínico de estos pacientes.

& Los datos presentados como cambio x veces representan una relación simple entre atorvastatina en monoterapia y atorvastatina coadministrada (es decir, 1 vez = sin cambio). Los datos presentados como cambio en % representan el porcentaje de diferencia relativo a atorvastatina en monoterapia (es decir, 0 % = sin cambio).

Ver las secciones 4.3, 4.4 y 4.5 para una explicación del significado clínico.

- * Contiene uno o más componentes que inhiben la CYP3A4 y puede aumentar las concentraciones plasmáticas de fármacos metabolizados por la CYP3A4. La ingestión de un vaso de 240 ml de zumo de pomelo reduce también el AUC en un 20,4 % para el metabolito ortohidroxílico activo. Grandes cantidades de zumo de pomelo (1,2 l diarios durante 5 días) aumentaron el AUC de atorvastatina 2,5 veces y el AUC de los productos activos (atorvastatina y metabolitos).
- ^ Actividad equivalente de atorvastatina total
El aumento se indica como “↑” y la disminución como “↓”
1 vez/día = una vez al día; DU = dosis única; 2 veces/día = dos veces al día; 4 veces/día = cuatro veces al día

Ramipril: interacciones farmacodinámicas y farmacocinéticas

Combinaciones contraindicadas:

Los tratamientos extracorpóreos que impliquen el contacto de la sangre con superficies de carga negativa, como diálisis o hemofiltración con ciertas membranas de alto flujo (p. ej., membranas de poliacrilonitrilo) y aféresis de lipoproteínas de baja densidad con sulfato de dextrano, por el aumento de riesgo de reacciones anafilactoides graves. Si se requiere dicho tratamiento, debe considerarse el uso de un tipo diferente de membrana de diálisis o una clase distinta de antihipertensivos.

Precauciones de uso:

- Sales de potasio, heparina, diuréticos ahorradores de potasio y otros principios activos que aumenten la potasemia (como antagonistas de la angiotensina II, trimetoprima, tacrolímús): Puede producirse hiperpotasemia y, por consiguiente, es necesario vigilar estrechamente la potasemia.
- Antihipertensivos (p. ej., diuréticos) y otras sustancias que pueden disminuir la presión arterial (p. ej., nitratos, antidepresivos tricíclicos, anestésicos, ingestión aguda de alcohol, baclofeno, alfuzosina, doxazosina, prazosina, tamsulosina, terazosina): Se debe anticipar un aumento del riesgo de hipotensión.
- Simpaticomiméticos vasopresores y otras sustancias (p. ej., isoproterenol, dobutamina, dopamina, epinefrina) que pueden reducir el efecto antihipertensivo de ramipril: Se recomienda el control de la presión arterial.
- Alopurinol, inmunosupresores, corticosteroides, procainamida, citostáticos y otras sustancias que puedan alterar el hemograma: Aumento de la probabilidad de reacciones hematológicas.
- Sales de litio: Los inhibidores de la ECA pueden reducir la excreción de litio, por lo que puede aumentar la toxicidad de este elemento. Debe vigilarse la litemia.

- Antidiabéticos, incluida la insulina: Pueden producirse reacciones hipoglucémicas. Se recomienda el control de la glucemia.

Dosificación y Grupo Etario:

Adultos:

Los pacientes actualmente controlados con dosis terapéuticas equivalentes de ácido acetilsalicílico, atorvastatina y ramipril pueden cambiar directamente a cápsulas de Trinomia.

Se iniciará el tratamiento bajo supervisión médica. Para la prevención cardiovascular, la dosis de mantenimiento de ramipril es de 10 mg una vez al día.

Población pediátrica

Trinomia está contraindicado en niños y adolescentes menores de 18 años.

Poblaciones especiales:

Pacientes con insuficiencia renal: La dosis diaria en pacientes con insuficiencia renal debe basarse en el aclaramiento de creatinina:

- Si el aclaramiento de creatinina es ≥ 60 ml/min, la dosis máxima diaria de ramipril es de 10 mg;

- Si el aclaramiento de creatinina está entre 30-60 ml/min, la dosis máxima diaria de ramipril es de 5 mg;

En pacientes sometidos a hemodiálisis o con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min), Trinomia está contraindicado.

Pacientes con insuficiencia hepática: Trinomia debe administrarse con precaución en caso de insuficiencia hepática. Se deben realizar pruebas de función hepática antes del inicio del tratamiento y regularmente durante el mismo. A los pacientes que desarrollen signos o síntomas indicativos de daño hepático se les deben realizar pruebas de función hepática. A los pacientes que desarrollen un aumento de los niveles de transaminasas se les debe realizar un seguimiento hasta que se resuelva la(s) anomalía(s). Si persiste un aumento de las transaminasas superior a 3 veces el límite superior de la normalidad (LSN), se recomienda suspender el tratamiento con Trinomia. Además, la dosis máxima diaria de ramipril en estos pacientes es de 2,5 mg. En pacientes con insuficiencia hepática grave o activa, Trinomia está contraindicado.

Pacientes de edad avanzada:

En pacientes ancianos y frágiles, el tratamiento debe iniciarse con precaución por un mayor riesgo de reacciones adversas.

Forma de administración

Trinomia cápsulas duras se administra por vía oral.

Trinomia debe administrarse por vía oral como cápsula única diaria, preferiblemente después de una comida.

Trinomia debe tragarse con algún líquido. No debe masticarse ni aplastarse antes de tragar. La cápsula no debe abrirse. El sistema de cierre garantiza las propiedades farmacológicas de los fármacos activos. No se debe consumir zumo de pomelo mientras se tome Trinomia.

Vía de administración: Oral

Condición de venta: Venta con fórmula médica

El interesado 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 versión 1.0 Diciembre de 2013

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar la asociación propuesta teniendo en cuenta la Norma Farmacológica 8.2.4.0.N40 en la cual se establece “No se aceptan asociaciones de hipolipemiantes con otros fármacos por no existir justificación terapéutica”.

Adicionalmente, la Sala no considera adecuada la asociación propuesta, teniendo en cuenta que si bien los principios activos pueden coincidir para un paciente en particular, estos pacientes requieren manejo y monitoreo individualizado desde el punto de vista farmacológico y terapéutico teniendo en cuenta las características multifactoriales de las enfermedades y de los pacientes a tratar.

3.1.4.3. ADAPALENE – PERÓXIDO DE BENZOILO – FOSFATO DE CLINDAMICINA

Expediente : 20079465
Radicado : 2014083624 / 2014166390
Fecha : 16/12/2014

Interesado : Laboratorios Synthesis S.A.S.
Fabricante : Laboratorios Synthesis S.A.S

Composición: Cada 100 gramos de gel contienen: adapalene 0.1%, peróxido de benzoilo 5.0% y fosfato de clindamicina 1%.

Forma farmacéutica: Gel

Indicaciones: Tratamiento tópico del acné vulgar leve o moderado.

Contraindicaciones: La combinación de Adapalene 0.1% - Clindamicina 1% - Peróxido de Benzoilo 5.0% no debe usarse en personas con hipersensibilidad conocida o sospechada a cualquiera de los principios activos. Embarazo y lactancia. Niños menores de doce años. Historia de enteritis regional o colitis ulcerativa o colitis secundaria a antibióticos.

Precauciones:

- La combinación de Adapalene 0.1% - Clindamicina 1% - Peróxido de Benzoilo 5.0% no debe ser aplicada sobre la piel lesionada (heridas, eczemas o exantemas); evítese el contacto con los ojos, la boca, los orificios nasales y las mucosas. Si el medicamento entra en contacto con los ojos lave inmediatamente con abundante agua. Evite la exposición excesiva a la luz solar o radiación UV. Si ocurre alguna reacción alérgica suspenda su uso y comuníquese con su médico.
- Embarazo: No existen estudios adecuados y bien controlados en humanos del uso tópico de los tres principios activos de la combinación durante el embarazo; aunque en ninguno de ellos se ha demostrado un efecto teratogénico establecido cuando se aplican por vía tópica en humanos, no se recomienda el uso de la combinación en gel de Adapalene 0.1% - Clindamicina 1% - Peróxido de Benzoilo 5.0% durante este periodo de tiempo. En caso de que la mujer quede en embarazo durante el tiempo de tratamiento con la combinación tópica de Adapalene 0.1% - Clindamicina 1% - Peróxido de Benzoilo 5.0% debe suspender inmediatamente el tratamiento.
- Lactancia: No existen estudios que determinen con fiabilidad la transferencia de los tres principios activos en la leche materna de los seres humanos después de su aplicación tópica. No se prevén efectos en el lactante, ya que la exposición sistémica de la mujer que amamanta a los principios contenidos en la combinación, es insignificante.

- Anticoncepción: Por el contenido de Adapalene (0.1%) se recomienda el uso de anticoncepción efectiva y regular en todas las mujeres que reciben el tratamiento con la combinación tópica de Adapalene 0.1% - Clindamicina 1% - Peróxido de Benzoilo 5.0%, para el manejo de su cuadro clínico.
- Uso en niños: La seguridad de Adapalene 0.1% no se ha evaluado en niños menores de 12 años. En este grupo de edad no se recomienda el uso de la combinación tópica de Adapalene 0.1% - Clindamicina 1% - Peróxido de Benzoilo 5.0%.

Reacciones adversas: Las reacciones adversas más frecuentemente informadas durante los ensayos clínicos con Adapalene en gel al 0.1%, Clindamicina 1% o Peróxido de Benzoilo 5.0% están limitadas a la piel. Los eventos más reportados son en orden descendente, descamación, piel seca, eritema y sensación de ardor (10-30% de los pacientes tratados). Otros eventos usuales son prurito, irritación, dolor, edema y decoloración de la piel (1-10%).

Interacciones:

Peróxido de Benzoilo es una sustancia que ha demostrado tener un efecto sinérgico terapéutico cuando se combina con otros medicamentos tópicos contra el acné (retinoides-antibióticos). Se ha reportado disminución de la posibilidad de resistencia bacteriana cuando se usa en forma concomitante Peróxido de Benzoilo con un antibiótico tópico.

Adapalene 0.1% no tiene interacciones medicamentosas conocidas. Adapalene 0.1% no tiene absorción sistémica por lo cual el potencial de interacciones con medicamentos sistémicos es mínimo.

El fosfato de Clindamicina inactiva *in vitro* es hidrolizada a Clindamicina por la acción de las fosfatasa presentes en la piel. Aplicaciones repetidas de fosfato de Clindamicina en concentraciones equivalentes a 1%, permiten la detección de niveles muy bajos del principio activo en suero (< 3 ng/ml de Clindamicina); aproximadamente 0.25% de la dosis es recuperada en la orina como Clindamicina. La posibilidad de interacciones con medicamentos de acción sistémica es mínima.

Dosificación y Grupo Etario: Una vez al día. Hombres y Mujeres mayores de 12 años con diagnóstico de acné vulgar. Las mujeres deben tener certeza de no hallarse en embarazo antes de iniciar el tratamiento. Durante el mismo deben usar un método anticonceptivo regular.

Vía de administración: Tópica

Condición de venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al concepto emitido en el Acta 18 de 2014, numeral 3.1.4.4., en el sentido de allegar los estudios clínicos que demuestran que la combinación triple es significativamente más eficaz que las combinaciones dobles que ya se encuentran incluidas en las Normas Farmacológicas Colombianas

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 18 de 2014, numeral 3.1.4.4., 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 100 gramos de gel contienen: adapalene 0.1%, peróxido de benzoilo 5.0% y fosfato de clindamicina 1%.

Forma farmacéutica: Gel

Indicaciones: Tratamiento tópico del acné vulgar leve o moderado.

Contraindicaciones: La combinación de Adapalene 0.1% - Clindamicina 1% - Peróxido de Benzoilo 5.0% no debe usarse en personas con hipersensibilidad conocida o sospechada a cualquiera de los principios activos. Embarazo y lactancia. Niños menores de doce años. Historia de enteritis regional o colitis ulcerativa o colitis secundaria a antibióticos.

Precauciones:

- La combinación de Adapalene 0.1% - Clindamicina 1% - Peróxido de Benzoilo 5.0% no debe ser aplicada sobre la piel lesionada (heridas, eczemas o exantemas); evítese el contacto con los ojos, la boca, los orificios nasales y las mucosas. Si el medicamento entra en contacto con los ojos lave inmediatamente con abundante agua. Evite la exposición excesiva a la luz solar o radiación UV. Si ocurre alguna reacción alérgica suspenda su uso y comuníquese con su médico.
- **Embarazo:** No existen estudios adecuados y bien controlados en humanos del uso tópico de los tres principios activos de la combinación durante el embarazo;

aunque en ninguno de ellos se ha demostrado un efecto teratogénico establecido cuando se aplican por vía tópica en humanos, no se recomienda el uso de la combinación en gel de Adapalene 0.1% - Clindamicina 1% - Peróxido de Benzoilo 5.0% durante este periodo de tiempo. En caso de que la mujer quede en embarazo durante el tiempo de tratamiento con la combinación tópica de Adapalene 0.1% - Clindamicina 1% - Peróxido de Benzoilo 5.0% debe suspender inmediatamente el tratamiento.

- **Lactancia:** No existen estudios que determinen con fiabilidad la transferencia de los tres principios activos en la leche materna de los seres humanos después de su aplicación tópica. No se prevén efectos en el lactante, ya que la exposición sistémica de la mujer que amamanta a los principios contenidos en la combinación, es insignificante.
- **Anticoncepción:** Por el contenido de Adapalene (0.1%) se recomienda el uso de anticoncepción efectiva y regular en todas las mujeres que reciben el tratamiento con la combinación tópica de Adapalene 0.1% - Clindamicina 1% - Peróxido de Benzoilo 5.0%, para el manejo de su cuadro clínico.
- **Uso en niños:** La seguridad de Adapalene 0.1% no se ha evaluado en niños menores de 12 años. En este grupo de edad no se recomienda el uso de la combinación tópica de Adapalene 0.1% - Clindamicina 1% - Peróxido de Benzoilo 5.0%.

Reacciones adversas: Las reacciones adversas más frecuentemente informadas durante los ensayos clínicos con Adapalene en gel al 0.1%, Clindamicina 1% o Peróxido de Benzoilo 5.0% están limitadas a la piel. Los eventos más reportados son en orden descendente, descamación, piel seca, eritema y sensación de ardor (10-30% de los pacientes tratados). Otros eventos usuales son prurito, irritación, dolor, edema y decoloración de la piel (1-10%).

Interacciones:

Peróxido de Benzoilo es una sustancia que ha demostrado tener un efecto sinérgico terapéutico cuando se combina con otros medicamentos tópicos contra el acné (retinoides-antibióticos). Se ha reportado disminución de la posibilidad de resistencia bacteriana cuando se usa en forma concomitante Peróxido de Benzoilo con un antibiótico tópico.

Adapalene 0.1% no tiene interacciones medicamentosas conocidas. Adapalene 0.1% no tiene absorción sistémica por lo cual el potencial de interacciones con medicamentos sistémicos es mínimo.

El fosfato de Clindamicina inactiva in vitro es hidrolizada a Clindamicina por la acción de las fosfatasas presentes en la piel. Aplicaciones repetidas de fosfato de Clindamicina en concentraciones equivalentes a 1%, permiten la detección de niveles muy bajos del principio activo en suero (< 3 ng/ml de Clindamicina); aproximadamente 0.25% de la dosis es recuperada en la orina como Clindamicina. La posibilidad de interacciones con medicamentos de acción sistémica es mínima.

Dosificación y Grupo Etario: Una vez al día. Hombres y Mujeres mayores de 12 años con diagnóstico de acné vulgar. Las mujeres deben tener certeza de no hallarse en embarazo antes de iniciar el tratamiento. Durante el mismo deben usar un método anticonceptivo regular.

Vía de administración: Tópica

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 13.1.2.0.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.

3.1.4.4. ACETAMINOFÉN, FENILEFRINA Y DEXTROMETORFANO CÁPSULA BLANDA

Expediente : 20078272
Radicado : 2014070260 / 2014167189
Fecha : 16/12/2014
Interesado : Glaxosmithkline Argentina S.A.
Fabricante : Glaxosmithkline Colombia S.A.

Composición: Cada Cápsula Blanda de Gelatina contiene 325mg de Acetaminofen + 5mg de Fenilefrina clorhidrato + 10mg de Hidrobromuro de Dextrometorfano.

Forma farmacéutica: Cápsula Blanda de Gelatina

Indicaciones: Tratamiento sintomático del resfriado común

Contraindicaciones: Este producto está contraindicado en pacientes:

- Con antecedentes de hipersensibilidad al paracetamol, fenilefrina, dextrometorfano o los componentes del producto;
- Que estén tomando o hayan tomado inhibidores de monoamina oxidasa (IMAO) en las últimas dos semanas
- Con o en riesgo de desarrollar falla respiratoria (por ejemplo, aquellas personas con enfermedad pulmonar obstructiva crónica o neumonía, o durante un ataque de asma o una exacerbación de asma)

Precauciones y advertencias: Se debe buscar la opinión de un médico antes de tomar este producto en pacientes con:

- Insuficiencia hepática o renal; una enfermedad del hígado subyacente aumenta el riesgo hepático con el paracetamol.
- Tos crónica o persistente, como ocurre con el asma o el enfisema, o cuando la tos se acompaña de secreciones excesivas;
- Hipertensión;
- Enfermedad cardiovascular;
- Diabetes;
- Hipertiroidismo;
- Glaucoma de ángulo cerrado;
- Feocromocitoma;
- Agrandamiento de la glándula próstata;
- Enfermedad vascular oclusiva (por ejemplo, el fenómeno de Raynaud).
- Úsarlo con precaución en pacientes que toman los siguientes medicamentos:
- Betabloqueadores y otros antihipertensivos
- Antidepresivos tricíclicos
- Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)

No usar en pacientes que toman otros simpaticomiméticos (como descongestionantes, supresores del apetito y psicoestimulantes de tipo anfetamina)

Evitar el uso concomitante de otros medicamentos para la tos y el resfriado.

Evitar el consumo concomitante de alcohol

Consultar el médico si los síntomas persisten por más de 7 días, o están acompañados de fiebre alta, erupciones en la piel o dolor de cabeza persistente.

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños

Dosificación y Grupo Etario:

- Para administración oral
- Duración máxima de uso sin opinión médica: 7 días.
- Si los síntomas persisten, consulte al médico.
- No exceda la dosis declarada.
- Intervalo mínimo de dosificación: 4 horas.
- No debe usarse con otros productos que contengan acetaminofén, descongestionantes o medicinas para la tos y el resfriado.

Adultos (incluidos los adultos mayores) y niños de 12 años o más:

- Dos cápsulas (650 mg, acetaminofen/ 20 mg dextrometorfano / 10 mg fenilefrina) cada 6 horas según sea necesario, tomadas con agua.
- Intervalo mínimo de dosificación: 4 horas
- Dosis diaria máxima: 8 cápsulas (2600 mg acetaminofén / 80 mg dextrometorfano / 40 mg fenilefrina) en 24 horas.

Niños menores de 12 años: No debe administrarse a niños menores de 12 años de edad

Vía de administración: Oral

Interacciones: A continuación se mencionan las interacciones potenciales y clínicamente significativas con otros medicamentos. Se debe buscar la opinión de un médico antes de tomar acetaminofén, dextrometorfano, fenilefrina en combinación con los siguientes medicamentos:

Inhibidores de monoamina oxidasa (IMAO)	Pueden ocurrir reacciones severas como hipertensión o síndrome de la serotonina al tomar este producto simultáneamente, o dentro de las dos semanas después de la toma de un IMAO.
Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), antidepresivos tricíclicos o IMAO	El uso concomitante de dextrometorfano con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), antidepresivos tricíclicos o IMAO puede resultar en el síndrome de la serotonina con cambios en el estado mental, hipertensión, inquietud, mioclonías, hiperreflexia, diaforesis, escalofríos y temblor.
Antidepresivos tricíclicos (por ejemplo la amitriptilina)	Pueden aumentar el riesgo de que se presenten efectos secundarios cardiovasculares con la fenilefrina.
Aminas simpaticomiméticas	El uso concomitante de fenilefrina con otras aminas simpaticomiméticas puede aumentar el riesgo de que se presenten efectos secundarios cardiovasculares.

Beta bloqueadores y otros antihipertensivos (como debrisoquina, guanetidina, reserpina, metildopa entre otros)	La fenilefrina puede reducir la eficacia de los medicamentos betabloqueadores y los medicamentos antihipertensivos. El riesgo de hipertensión y de otros efectos secundarios cardiovasculares puede aumentar.
Digoxina y glucósidos cardiacos	El uso concomitante de fenilefrina con digoxina o glucósidos cardiacos puede aumentar el riesgo de tener palpitaciones irregulares o un ataque cardiaco.
Warfarina y otras cumarinas	El efecto anticoagulante de la warfarina y de otras cumarinas puede aumentar con el uso diario regular y prolongado de acetaminofén incrementando el riesgo de hemorragia; las dosis ocasionales no tienen un efecto significativo.
Alcohol	El uso concomitante de dextrometorfano y de alcohol puede aumentar los efectos antidepresivos de ambas sustancias sobre el sistema nerviosos central.
Inhibidores del citocromo P450 2D6	Los niveles de dextrometorfano pueden aumentar con el uso concomitante de inhibidores del citocromo P450 2D6 como los antiarrítmicos quinidina y amiodarona, los antidepresivos como la fluoxetina y la paroxetina, u otros medicamentos que inhiban el citocromo P450 2D6 como el haloperidol y la tioridazina.

Efectos Adversos:

- Acetaminofén

Los eventos adversos tomados de los datos de ensayos clínicos históricos son poco frecuentes y de una exposición menor del paciente. Por lo tanto, los eventos reportados en la amplia experiencia de comercialización de una dosis terapéutica/rotulada y que son considerados atribuibles están tabulados a continuación por grupo de órganos y sistemas.

Ya que estas reacciones se reportaron voluntariamente de una población de tamaño incierto, la frecuencia de estas reacciones es desconocida, pero probablemente sea muy rara (ocurrencia en <1/10000 pacientes).

Sistema del cuerpo	Efecto no deseado
Trastornos de los sistemas sanguíneo y linfático	Trombocitopenia
Trastornos del sistema inmune	Anafilaxia Reacciones de hipersensibilidad cutánea como erupciones cutáneas, angioedema y el síndrome de Stevens Johnson entre otros.
Trastornos respiratorios torácicos y mediastínicos	Broncoespasmos en pacientes sensibles a la aspirina y otros AINE
Trastornos hepatobiliares	Disfunción hepática

- Dextrometorfano

En ensayos clínicos se han observado los siguientes eventos adversos que probablemente representen reacciones adversas poco comunes al dextrometorfano (por ejemplo, ocurrencia en $\geq 1/1000$ a $< 1/100$ pacientes). A continuación Se

mencionan las reacciones adversas por grupo de órganos y sistemas según MedDRA.

Sistema del cuerpo	Efecto no deseado
Trastornos del sistema nervioso	Somnolencia, mareo
Trastornos gastrointestinales	Trastorno gastrointestinal, náuseas, vómito, incomodidad abdominal

A continuación se mencionan las reacciones adversas identificadas durante el uso de dextrometorfano luego de su comercialización. La frecuencia de estas reacciones no se conoce, pero probablemente sea muy rara (ocurrencia en < 1/10000 pacientes).

Sistema del cuerpo	Efecto no deseado
Trastornos del sistema inmune	Reacciones alérgicas (por ejemplo, sarpullido, urticaria, angioedema)
Trastornos del sistema nervioso	Se ha reportado el síndrome de la serotonina (con cambios en el estado mental, inquietud, mioclonías, hiperreflexia, diaforesis, escalofríos, temblor e hipertensión) cuando se ha tomado dextrometorfano simultáneamente con IMAO o medicamentos serotoninérgicos como los ISRS.

- Fenilefrina

Los siguientes eventos adversos se han observado en ensayos clínicos y, por consiguiente, pueden representar los eventos adversos más comunes. A continuación se mencionan los eventos adversos por grupo de órganos y sistemas según el MedDRA:

Sistema del cuerpo	Efecto no deseado
Trastornos psiquiátricos	Nerviosismo
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza, mareo, insomnio
Trastornos cardíacos	Aumento de la presión arterial
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, vómito

A continuación se mencionan las reacciones adversas identificadas durante el uso de fenilefrina posterior a su comercialización (Sweetman, 2008). La frecuencia de estas reacciones no se conoce, pero probablemente sea rara ($\geq 1/10000$ a < 1/1000) o muy rara (<1/10000).

Sistema del cuerpo	Efecto no deseado
Trastornos del sistema inmune	Reacciones alérgicas (por ejemplo sarpullido, urticaria, dermatitis alérgica)
Trastornos oculares	Midriasis, glaucoma agudo de ángulo cerrado, más probable en pacientes con glaucoma de ángulo cerrado
Trastornos cardíacos	Taquicardia, palpitaciones
Trastornos renales y urinarios	Disuria, retención urinaria. Es más probable que ocurra en pacientes con obstrucción en el tracto de salida de la vejiga como la hipertrofia prostática.

Condición de venta: Venta Libre

El interesado presente a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al concepto emitido en el Acta No. 16 de 2014, numeral 3.1.4.8., en el sentido de incluir dentro de la información para prescribir la información fármaco dinámica para Dextrometorfano y Fenilefrina, así mismo el interesado aclara que no se hace corrección sobre la información para el consumidor, por cuanto esta no incluye datos referentes a farmacodinamia de los principios activos.

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.

3.1.4.5. IZINOVA

Expediente : 20086727
Radicado : 2014163330
Fecha : 2014/12/10
Interesado : LaFranco S.A.S.
Fabricante : Ipsen Pharma S.A.S

Composición:

Cada frasco de 6 onzas contiene una solución oral, con 17.5 gramos de sulfato de sodio, 3.13 gramos de sulfato de potasio y 1.6 gramos de sulfato de magnesio

Forma farmacéutica: Solución oral.

Presentaciones: Kit de Preparación Intestinal que contiene 2 frascos de 6 onzas cada uno. Cada frasco de 6 onzas contiene: 17.5 gramos de sulfato de sodio, 3.13 gramos de sulfato de potasio y 1.6 gramos de sulfato de magnesio

Indicaciones: Laxante osmótico indicado para la limpieza del colon como preparación para la colonoscopia en adultos.

Contraindicaciones:

- Obstrucción gastrointestinal
- Perforación intestinal

- Retención gástrica
- Íleo
- Colitis tóxica o megacolon tóxico
- Alergias conocidas a los componentes del kit.

Precauciones y Advertencias:

Anormalidades graves en la química de líquidos y suero: Recomendar a todos los pacientes que se hidraten en forma adecuada antes, durante y después del uso del Kit de Preparación Intestinal. Si un paciente sufre vómitos importantes o signos de deshidratación después de tomar el Kit de Preparación Intestinal, se debe considerar la posibilidad de realizar análisis de laboratorio posteriores a la colonoscopia (electrolitos, creatinina y BUN).

Las perturbaciones de líquidos y electrolitos pueden provocar reacciones adversas graves, entre ellas arritmias, convulsiones y disfunción renal.

Los pacientes con anomalías en los electrolitos deben corregir dichas anomalías antes de someterse al tratamiento con el Kit de Preparación Intestinal. Además se debe tener precaución al prescribir el Kit de Preparación Intestinal a pacientes con afecciones, o que toman medicación que aumente el riesgo de perturbaciones de líquidos y electrolitos o que puedan aumentar el riesgo de reacciones adversas de convulsiones, arritmias y disfunción renal.

El Kit de Preparación Intestinal puede producir la elevación temporal del ácido úrico. Las fluctuaciones del ácido úrico en pacientes con gota pueden precipitar un ataque agudo de gota. Se debe tener en cuenta una posible elevación del ácido úrico antes de administrar el Kit de Preparación Intestinal a pacientes con gota u otros trastornos del metabolismo del ácido úrico.

Arritmia cardíaca: Se han informado casos aislados de arritmias asociadas con el uso de productos laxantes osmóticos iónicos para la preparación intestinal. Se debe prescribir entonces con precaución a pacientes con riesgo aumentado de arritmias (por ejemplo, pacientes con antecedentes de QT prolongado, arritmias no controladas, infarto miocárdico reciente, angina inestable, insuficiencia cardíaca congestiva o cardiomiopatía). Se debe considerar la realización de un ECG antes de la dosis y después de la colonoscopia en pacientes con riesgo aumentado de arritmias cardíacas graves.

Convulsiones: Se han informado convulsiones tónico-clónicas generalizadas y/o pérdida del conocimiento asociadas con el uso de productos de preparación intestinal, en pacientes sin antecedentes de convulsiones. Los casos de convulsiones estuvieron asociados con anomalías en los electrolitos (por ejemplo, hiponatremia, hipocalcemia, hipocalcemia e hipomagnesemia) y baja osmolalidad en suero. Las anomalías neurológicas se resolvieron mediante la corrección de las alteraciones en líquidos y electrolitos.

Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones y/o riesgo aumentado de convulsiones, por ejemplo pacientes que toman fármacos que reduce el umbral convulsivo (por ejemplo, antidepresivos tricíclicos), pacientes en proceso de abandonar el consumo de alcohol o benzodiazepinas o pacientes con hiponatremia comprobada o sospechada.

Disfunción renal: Se debe tener precaución al prescribir éste fármaco en pacientes con deterioro de la función renal o pacientes que tomen medicación concomitante que pueda afectar la función renal (como diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, bloqueadores de receptores de angiotensina o medicamentos antiinflamatorios no esteroides). Se debe advertir a estos pacientes sobre la importancia de una hidratación adecuada, y considerar la posibilidad de realizar análisis de laboratorio previo y posterior a la colonoscopia (electrolitos, creatinina y BUN).

Ulceraciones de la mucosa colónica y colitis isquémica: La administración de productos laxantes osmóticos puede producir ulceraciones aftosas de la mucosa colónica y se han informado casos más graves de colitis isquémica que requirieron hospitalización. El uso simultáneo de laxantes estimulantes puede aumentar esos riesgos. Se deben tener en cuenta las posibles ulceraciones de las mucosas producidas por la preparación intestinal, al interpretar los hallazgos de la colonoscopia en pacientes con enfermedad intestinal inflamatoria (IBD) comprobada o sospechada.

Uso en pacientes con enfermedad gastrointestinal significativa: Si existe sospecha de obstrucción o perforación gastrointestinal, se deben efectuar los estudios de diagnóstico adecuados para descartar esas afecciones antes de administrar la preparación Intestinal.

Se debe utilizar con precaución en pacientes con colitis ulcerativa activa grave.

Aspiración: Se debe utilizar con precaución en pacientes con alteración del reflejo nauseoso y en pacientes con propensión a la regurgitación o aspiración. Esos pacientes deben estar bajo observación durante la administración de la solución para preparación intestinal.

No indicado para ingestión directa: Cada frasco se debe diluir con agua hasta alcanzar un volumen final de 16 onzas, y la ingestión de agua adicional recomendada es importante para la tolerancia del paciente. La ingestión directa de la solución sin diluir, puede aumentar el riesgo de náuseas, vómitos, deshidratación y alteraciones de los electrolitos.

Reacciones adversas:

Experiencia de estudios clínicos: Teniendo en cuenta que los estudios clínicos se efectúan bajo condiciones con variaciones amplias, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un medicamento no se pueden comparar en forma directa con las tasas de los estudios clínicos de otro medicamento y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

En un ensayo clínico multicéntrico, controlado, comparativo del Kit de Preparación Intestinal con un producto de preparación intestinal que contiene polietilén glicol y electrolitos (PEG + E) administrados en régimen de dosis dividida (2 días), las reacciones adversas más comunes después de la administración del Kit de Preparación Intestinal fueron: malestar general, distensión abdominal, dolor abdominal, náuseas, vómitos y dolor de cabeza. Otras reacciones adversas menos comunes fueron bloqueo atrioventricular (1 caso) y aumento de la creatina quinasa. En este estudio, los pacientes que recibieron el Kit de Preparación Intestinal se limitaron a ingerir un desayuno liviano seguido de líquidos translúcidos; a los pacientes que recibieron el producto de preparación intestinal de PEG + E se les permitió tomar un desayuno normal y un almuerzo ligero, seguido de líquidos translúcidos.

Las reacciones adversas emergentes del tratamiento se observaron en al menos el 2% de los pacientes en el régimen de dosis dividida (2 días)

Síntoma	Régimen de dosis dividida (2 días)	
	SUPREP N=190	Producto PEG + E N=189
Malestar general	54%	67%
Distensión abdominal	40%	52%
Dolor abdominal	36%	43%
Náuseas	35%	33%
Vómitos	8%	4%
Dolor de cabeza	1,5%	0,5%

La Tabla 2 de éste estudio muestra los porcentajes de pacientes que desarrollaron nuevas anomalías de electrolitos y ácido úrico después de completar la preparación

intestinal, tanto con el Kit de Preparación Intestinal, como con el producto PEG+E, administrados en régimen de dosis dividida (2 días).

Tabla 2: Pacientes con química sanguínea normal pre-tratamiento que cambiaron a un valor anormal durante el régimen de dosis dividida (2 días)

		Día de la colonoscopia n (%) [*]	Día 30 n (%) [*]
Ácido úrico (alto)	SUPREP	27 (23.5)	13 (11.5)
	PEG + electrolitos	12 (9.5)	20 (16.7)
Bicarbonato (bajo)	SUPREP	20 (12.7)	7 (4.4)
	PEG + electrolitos	24 (15.2)	4 (2.7)
Bilirrubina, total (alta)	SUPREP	14 (8.5)	0 (0)
	PEG + electrolitos	20 (11.7)	3 (1.9)
Brecha aniónica (alta) †	SUPREP	14 (8.9)	3 (1.9)
	PEG + electrolitos	12 (7.6)	2 (1.4)
BUN (alto)	SUPREP	2 (1.6)	14 (11.2)
	PEG + electrolitos	4 (2.9)	19 (14.5)
Calcio (alto)	SUPREP	16 (10.4)	8 (5.2)
	PEG + electrolitos	6 (3.7)	6 (3.9)
Cloruro (alto)	SUPREP	4 (2.4)	6 (3.7)
	PEG + electrolitos	20 (12.2)	6 (3.8)
Creatinina (alta)	SUPREP	3 (1.9)	5 (3.2)
	PEG + electrolitos	2 (1.2)	8 (5.2)
Osmolalidad (alta)	SUPREP	8 (5.8)	NA
	PEG + electrolitos	19 (12.9)	NA
Osmolalidad (baja)	SUPREP	3 (2.2)	NA
	PEG + electrolitos	2 (1.4)	NA
Potasio (alto)	SUPREP	3 (1.8)	6 (3.7)
	PEG + electrolitos	5 (2.9)	8 (4.9)
Sodio (bajo)	SUPREP	5 (3.1)	1 (0.6)
	PEG + electrolitos	4 (2.3)	2 (1.2)

*Porcentaje (n/N) de pacientes donde N= número de pacientes con línea base normal que tuvieron valores anormales en el o los puntos temporales de interés.

†Pacientes con bicarbonato normal en la línea base que mostraron niveles bajos de bicarbonato (≤ 21 mEq/L) y brecha aniónica alta (≥ 13 mEq/L) el día de la colonoscopia o el día 30.

Hubo también 408 pacientes que participaron en un estudio en el cual se administraron el Kit de Preparación Intestinal o el producto PEG+E en régimen de dosis única en la tarde (1 día). En el régimen de dosis única en la tarde (1 día) se observaron tasas más

altas de malestar general, distensión abdominal y náuseas en comparación con el régimen de dosis dividida (2 días) para ambas preparaciones. Los pacientes tratados con el Kit de Preparación Intestinal presentaron tasas más altas de vómitos con el régimen de dosis única en la tarde (1 día). El régimen de dosis única en la tarde (1 día) se asoció con tasas más altas de valores anormales para ciertos electrolitos, en comparación con el régimen de dosis dividida (2 días) para ambas preparaciones. Para el Kit de Preparación Intestinal, el régimen de dosis única en la tarde (1 día) estuvo asociado con tasas más altas de bilirrubina total (alta), BUN (alto), potasio (alto), creatinina (alta), osmolalidad (alta), y ácido úrico (alto), que el régimen de dosis dividida (2 días) del Kit de Preparación Intestinal. *No se recomienda la administración del Kit de Preparación Intestinal en régimen de dosis única en la tarde (1 día).*

Interacciones:

Medicamentos que pueden aumentar los riesgos debido a anomalías en líquidos y electrolitos: Se debe tener precaución al prescribir el Kit de Preparación Intestinal SUPREP a pacientes con afecciones, o que toman fármacos que aumente el riesgo de perturbaciones de líquidos y electrolitos o que puedan aumentar el riesgo de reacciones adversas de convulsiones, arritmias y disfunción renal. Se debe considerar la realización de evaluaciones adicionales, según resulte adecuado en pacientes que toman esos medicamentos concomitantes.

Posibilidad de alteración de la absorción de medicamentos: La medicación oral administrada dentro de la primera hora después de ingerir cada dosis del Kit de Preparación Intestinal Suprep puede ser eliminada del tracto gastrointestinal y es posible que no se absorba en forma adecuada.

Dosificación y Grupo Etario:

El Kit de Preparación Intestinal se debe tomar por vía oral como dosis dividida.

La dosis para la limpieza de colon requiere la administración de los dos frascos del Kit de Preparación Intestinal. Cada frasco se administra como 16 onzas de solución diluida de la siguiente manera.

Régimen de dosis dividida (de dos días):

El día anterior a la colonoscopia:

- El día anterior a la colonoscopia se puede tomar un desayuno ligero o consumir sólo líquidos translúcidos. Evite ingerir líquidos de color rojo o violeta, leche y bebidas alcohólicas.

- Temprano en la tarde anterior a la colonoscopia verter el contenido de uno de los frascos del Kit de Preparación Intestinal en el vaso de mezclar proporcionado en el Kit. Llenar el vaso con agua hasta la línea de 16 onzas y beber todo el contenido.

- Tome dos vasos adicionales de agua llenándolos hasta la línea de 16 onzas durante la hora siguiente.

El día de la colonoscopia:

- Consuma sólo líquidos translúcidos hasta después de la colonoscopia. Evite ingerir líquidos de color rojo o violeta, leche y bebidas alcohólicas.

- La mañana de la colonoscopia (entre 10 y 12 horas después de la dosis de la tarde): verter el contenido del segundo frasco del Kit de Preparación Intestinal en el vaso de mezclar proporcionado en el Kit. Llenar el vaso con agua hasta la línea de 16 onzas y beber todo el contenido.

- Tome dos vasos adicionales de agua llenándolos hasta la línea de 16 onzas durante la hora siguiente.

- Termine toda la preparación intestinal mencionada anteriormente, al menos dos horas antes de la colonoscopia o según se lo indique el médico.

Grupo etario: Laxante osmótico indicado para la limpieza del colon como preparación para la colonoscopia en adultos

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

-Evaluación farmacológica

-Inserto radicado bajo el número de la referencia.

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

Composición:

Cada frasco de 6 onzas contiene una solución oral, con 17.5 gramos de sulfato de sodio, 3.13 gramos de sulfato de potasio y 1.6 gramos de sulfato de magnesio

Forma farmacéutica: Solución oral.

Presentaciones: Kit de Preparación Intestinal que contiene 2 frascos de 6 onzas cada uno. Cada frasco de 6 onzas contiene: 17.5 gramos de sulfato de sodio, 3.13 gramos de sulfato de potasio y 1.6 gramos de sulfato de magnesio

Indicaciones: Laxante osmótico indicado para la limpieza del colon como preparación para la colonoscopia en adultos.

Contraindicaciones:

- Obstrucción gastrointestinal
- Perforación intestinal
- Retención gástrica
- Íleo
- Colitis tóxica o megacolon tóxico
- Alergias conocidas a los componentes del kit.

Precauciones y Advertencias:

Anormalidades graves en la química de líquidos y suero: Recomendar a todos los pacientes que se hidraten en forma adecuada antes, durante y después del uso del Kit de Preparación Intestinal. Si un paciente sufre vómitos importantes o signos de deshidratación después de tomar el Kit de Preparación Intestinal, se debe considerar la posibilidad de realizar análisis de laboratorio posteriores a la colonoscopia (electrolitos, creatinina y BUN).

Las perturbaciones de líquidos y electrolitos pueden provocar reacciones adversas graves, entre ellas arritmias, convulsiones y disfunción renal.

Los pacientes con anomalías en los electrolitos deben corregir dichas anomalías antes de someterse al tratamiento con el Kit de Preparación Intestinal. Además se debe tener precaución al prescribir el Kit de Preparación Intestinal a pacientes con afecciones, o que toman medicación que aumente el riesgo de perturbaciones de líquidos y electrolitos o que puedan aumentar el riesgo de reacciones adversas de convulsiones, arritmias y disfunción renal.

El Kit de Preparación Intestinal puede producir la elevación temporal del ácido úrico. Las fluctuaciones del ácido úrico en pacientes con gota pueden precipitar un ataque agudo de gota. Se debe tener en cuenta una posible elevación del ácido úrico antes de administrar el Kit de Preparación Intestinal a pacientes con gota u otros trastornos del metabolismo del ácido úrico.

Arritmia cardíaca: Se han informado casos aislados de arritmias asociadas con el uso de productos laxantes osmóticos iónicos para la preparación intestinal. Se debe prescribir entonces con precaución a pacientes con riesgo aumentado de arritmias (por ejemplo, pacientes con antecedentes de QT prolongado, arritmias no controladas, infarto miocárdico reciente, angina inestable, insuficiencia cardíaca congestiva o cardiomiopatía). Se debe considerar la realización de un ECG antes de la dosis y después de la colonoscopia en pacientes con riesgo aumentado de arritmias cardíacas graves.

Convulsiones: Se han informado convulsiones tónico-clónicas generalizadas y/o pérdida del conocimiento asociadas con el uso de productos de preparación intestinal, en pacientes sin antecedentes de convulsiones. Los casos de convulsiones estuvieron asociados con anomalías en los electrolitos (por ejemplo, hiponatremia, hipocalcemia, hipocalcemia e hipomagnesemia) y baja osmolalidad en suero. Las anomalías neurológicas se resolvieron mediante la corrección de las alteraciones en líquidos y electrolitos.

Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones y/o riesgo aumentado de convulsiones, por ejemplo pacientes que toman fármacos que reduce el umbral convulsivo (por ejemplo, antidepresivos tricíclicos), pacientes en proceso de abandonar el consumo de alcohol o benzodiazepinas o pacientes con hiponatremia comprobada o sospechada.

Disfunción renal: Se debe tener precaución al prescribir éste fármaco en pacientes con deterioro de la función renal o pacientes que tomen medicación concomitante que pueda afectar la función renal (como diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, bloqueadores de receptores de angiotensina o medicamentos antiinflamatorios no esteroides). Se debe advertir a estos pacientes sobre la importancia de una hidratación adecuada, y considerar la posibilidad de realizar análisis de laboratorio previo y posterior a la colonoscopia (electrolitos, creatinina y BUN).

Ulceraciones de la mucosa colónica y colitis isquémica: La administración de productos laxantes osmóticos puede producir ulceraciones aftosas de la mucosa colónica y se han informado casos más graves de colitis isquémica que requirieron hospitalización. El uso simultáneo de laxantes estimulantes puede aumentar esos riesgos. Se deben tener en cuenta las posibles ulceraciones de las mucosas producidas por la preparación intestinal, al interpretar los hallazgos de

la colonoscopia en pacientes con enfermedad intestinal inflamatoria (IBD) comprobada o sospechada.

Uso en pacientes con enfermedad gastrointestinal significativa: Si existe sospecha de obstrucción o perforación gastrointestinal, se deben efectuar los estudios de diagnóstico adecuados para descartar esas afecciones antes de administrar la preparación Intestinal.

Se debe utilizar con precaución en pacientes con colitis ulcerativa activa grave.

Aspiración: Se debe utilizar con precaución en pacientes con alteración del reflejo nauseoso y en pacientes con propensión a la regurgitación o aspiración. Esos pacientes deben estar bajo observación durante la administración de la solución para preparación intestinal.

No indicado para ingestión directa: Cada frasco se debe diluir con agua hasta alcanzar un volumen final de 16 onzas, y la ingestión de agua adicional recomendada es importante para la tolerancia del paciente. La ingestión directa de la solución sin diluir, puede aumentar el riesgo de náuseas, vómitos, deshidratación y alteraciones de los electrolitos.

Reacciones adversas:

Experiencia de estudios clínicos: Teniendo en cuenta que los estudios clínicos se efectúan bajo condiciones con variaciones amplias, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un medicamento no se pueden comparar en forma directa con las tasas de los estudios clínicos de otro medicamento y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

En un ensayo clínico multicéntrico, controlado, comparativo del Kit de Preparación Intestinal con un producto de preparación intestinal que contiene polietilén glicol y electrolitos (PEG + E) administrados en régimen de dosis dividida (2 días), las reacciones adversas más comunes después de la administración del Kit de Preparación Intestinal fueron: malestar general, distensión abdominal, dolor abdominal, náuseas, vómitos y dolor de cabeza. Otras reacciones adversas menos comunes fueron bloqueo atrioventricular (1 caso) y aumento de la creatina quinasa. En este estudio, los pacientes que recibieron el Kit de Preparación Intestinal se limitaron a ingerir un desayuno liviano seguido de líquidos translúcidos; a los pacientes que recibieron el producto de preparación intestinal de PEG + E se les permitió tomar un desayuno normal y un almuerzo ligero, seguido de líquidos translúcidos.

Las reacciones adversas emergentes del tratamiento se observaron en al menos el 2% de los pacientes en el régimen de dosis dividida (2 días)

Síntoma	Régimen de dosis dividida (2 días)	
	SUPREP N=190	Producto PEG + E N=189
Malestar general	54%	67%
Distensión abdominal	40%	52%
Dolor abdominal	36%	43%
Náuseas	36%	33%
Vómitos	8%	4%
Dolor de cabeza	1.1%	0.5%

La Tabla 2 de éste estudio muestra los porcentajes de pacientes que desarrollaron nuevas anomalías de electrolitos y ácido úrico después de completar la preparación intestinal, tanto con el Kit de Preparación Intestinal, como con el producto PEG+E, administrados en régimen de dosis dividida (2 días).

Tabla 2: Pacientes con química sanguínea normal pre-tratamiento que cambiaron a un valor anormal durante el régimen de dosis dividida (2 días)

		Día de la colonoscopia n (%)*	Día 30 n (%)*
Ácido úrico (alto)	SUPREP	27 (23.5)	13 (11.5)
	PEG + electrolitos	12 (9.5)	20 (16.7)
Bicarbonato (bajo)	SUPREP	20 (12.7)	7 (4.4)
	PEG + electrolitos	24 (15.2)	4 (2.7)
Bilirrubina, total (alta)	SUPREP	14 (8.5)	0 (0)
	PEG + electrolitos	20 (11.7)	3 (1.9)
Brecha aniónica (alta) †	SUPREP	14 (8.9)	3 (1.9)
	PEG + electrolitos	12 (7.6)	2 (1.4)
BUN (alto)	SUPREP	2 (1.6)	14 (11.2)
	PEG + electrolitos	4 (2.9)	19 (14.5)
Calcio (alto)	SUPREP	16 (10.4)	8 (5.2)
	PEG + electrolitos	6 (3.7)	6 (3.9)
Cloruro (alto)	SUPREP	4 (2.4)	6 (3.7)
	PEG + electrolitos	20 (12.2)	6 (3.8)
Creatinina (alta)	SUPREP	3 (1.9)	5 (3.2)
	PEG + electrolitos	2 (1.2)	8 (5.2)
Osmolalidad (alta)	SUPREP	8 (5.8)	NA
	PEG + electrolitos	19 (12.9)	NA
Osmolalidad (baja)	SUPREP	3 (2.2)	NA
	PEG + electrolitos	2 (1.4)	NA
Potasio (alto)	SUPREP	3 (1.8)	6 (3.7)
	PEG + electrolitos	5 (2.9)	8 (4.9)
Sodio (bajo)	SUPREP	5 (3.1)	1 (0.6)
	PEG + electrolitos	4 (2.3)	2 (1.2)

*Porcentaje (n/N) de pacientes donde N= número de pacientes con línea base normal que tuvieron valores anormales en el o los puntos temporales de interés.

†Pacientes con bicarbonato normal en la línea base que mostraron niveles bajos de bicarbonato (≤ 21 mEq/L) y brecha aniónica alta (≥ 13 mEq/L) el día de la colonoscopia o el día 30.

Hubo también 408 pacientes que participaron en un estudio en el cual se administraron el Kit de Preparación Intestinal o el producto PEG+E en régimen de dosis única en la tarde (1 día). En el régimen de dosis única en la tarde (1 día) se observaron tasas más altas de malestar general, distensión abdominal y náuseas en comparación con el régimen de dosis dividida (2 días) para ambas preparaciones. Los pacientes tratados con el Kit de Preparación Intestinal presentaron tasas más altas de vómitos con el régimen de dosis única en la tarde (1 día). El régimen de dosis única en la tarde (1 día) se asoció con tasas más altas de valores anormales para ciertos electrolitos, en comparación con el régimen de dosis dividida (2 días) para ambas preparaciones. Para el Kit de Preparación

Intestinal, el régimen de dosis única en la tarde (1 día) estuvo asociado con tasas más altas de bilirrubina total (alta), BUN (alto), potasio (alto), creatinina (alta), osmolalidad (alta), y ácido úrico (alto), que el régimen de dosis dividida (2 días) del Kit de Preparación Intestinal. No se recomienda la administración del Kit de Preparación Intestinal en régimen de dosis única en la tarde (1 día).

Interacciones:

Medicamentos que pueden aumentar los riesgos debido a anomalías en líquidos y electrolitos: Se debe tener precaución al prescribir el Kit de Preparación Intestinal SUPREP a pacientes con afecciones, o que toman fármacos que aumente el riesgo de perturbaciones de líquidos y electrolitos o que puedan aumentar el riesgo de reacciones adversas de convulsiones, arritmias y disfunción renal. Se debe considerar la realización de evaluaciones adicionales, según resulte adecuado en pacientes que toman esos medicamentos concomitantes.

Posibilidad de alteración de la absorción de medicamentos: La medicación oral administrada dentro de la primera hora después de ingerir cada dosis del Kit de Preparación Intestinal Suprep puede ser eliminada del tracto gastrointestinal y es posible que no se absorba en forma adecuada.

Dosificación y Grupo Etario:

El Kit de Preparación Intestinal se debe tomar por vía oral como dosis dividida. La dosis para la limpieza de colon requiere la administración de los dos frascos del Kit de Preparación Intestinal. Cada frasco se administra como 16 onzas de solución diluida de la siguiente manera.

Régimen de dosis dividida (de dos días):

El día anterior a la colonoscopia:

- **El día anterior a la colonoscopia se puede tomar un desayuno ligero o consumir sólo líquidos translúcidos. Evite ingerir líquidos de color rojo o violeta, leche y bebidas alcohólicas.**
- **Temprano en la tarde anterior a la colonoscopia verter el contenido de uno de los frascos del Kit de Preparación Intestinal en el vaso de mezclar proporcionado en el Kit. Llenar el vaso con agua hasta la línea de 16 onzas y beber todo el contenido.**
- **Tome dos vasos adicionales de agua llenándolos hasta la línea de 16 onzas durante la hora siguiente.**

El día de la colonoscopia:

- **Consuma sólo líquidos translúcidos hasta después de la colonoscopia. Evite ingerir líquidos de color rojo o violeta, leche y bebidas alcohólicas.**
- **La mañana de la colonoscopia (entre 10 y 12 horas después de la dosis de la tarde): verter el contenido del segundo frasco del Kit de Preparación Intestinal en el vaso de mezclar proporcionado en el Kit. Llenar el vaso con agua hasta la línea de 16 onzas y beber todo el contenido.**
- **Tome dos vasos adicionales de agua llenándolos hasta la línea de 16 onzas durante la hora siguiente.**
- **Termine toda la preparación intestinal mencionada anteriormente, al menos dos horas antes de la colonoscopia o según se lo indique el médico.**

Grupo etario: Laxante osmótico indicado para la limpieza del colon como preparación para la colonoscopia en adultos

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 8.1.11.0.N10

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

3.1.5 NUEVA FORMA FARMACÉUTICA

3.1.5.1. NOXAFIL® IV POLVO CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN

Expediente : 20088225
Radicado : 2015006134
Fecha : 2015/01/23
Interesado : MSD Colombia SAS
Fabricante : Schering-Plough (Brinny) Co

Composición: Cada vial de 16.7 mL contiene 300 mg de posaconazol (18 mg/mL)

Forma farmacéutica: Polvo Concentrado para solución para Infusión

Indicaciones: Noxafil® IV Polvo concentrado para solución para infusión está indicado para uso en el tratamiento de las siguientes infecciones fúngicas en pacientes de 18 años de edad o mayores:

- Aspergilosis invasiva en pacientes con enfermedad que sea refractaria* a la anfotericina B, itraconazol o al voriconazol; o en pacientes que no toleren estos medicamentos.
- Candidemia en pacientes con enfermedad refractaria* a la anfotericina B, fluconazol o itraconazol, o en pacientes que no toleren estos productos.
- Fusariosis, zigomicosis, criptococosis, cromoblastomycosis, y micetoma en pacientes con enfermedad refractaria* a otro tratamiento, o en pacientes que no toleren otros tratamientos.
- Coccidioidomycosis.

Noxafil® IV Polvo Concentrado para solución para Infusión está indicado para la profilaxis de infecciones fúngicas invasivas, incluyendo tanto levaduras como mohos, en pacientes de 18 años de edad y mayores quienes están en alto riesgo de desarrollar estas infecciones, tales como pacientes con neutropenia prolongada o receptores de trasplante de células madre hematopoyéticas (HSCT, por sus siglas en inglés).

*La refractariedad se define como la progresión de la infección o la falla de la mejoría después de un período mínimo de tratamiento (fungemia persistente: 3 días; infecciones no micóticas: 7 días) de dosis terapéuticas previas de tratamiento antimicótico efectivo.

Contraindicaciones:

- En pacientes con hipersensibilidad conocida al posaconazol o cualquier componente del producto.
- Aunque no estudiado *in vitro* o *in vivo*, la coadministración de sustratos del CYP3A4 como terfenadina, astemizol, cisaprida, pimozida, o quinidina con el posaconazol está contraindicada debido a que el aumento de las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos puede conllevar a la prolongación del intervalo QT y en raras ocasiones “torsade de pointes”.
- La coadministración con inhibidores de la HMG-CoA reductasa que se metabolizan principalmente a través del CYP3A4 está contraindicada debido a que el aumento de las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos puede conllevar a rhabdomiolisis.

Aunque no se ha estudiado *in vitro* o *in vivo*, posaconazol puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los alcaloides ergóticos que pueden conllevar al ergotismo. La coadministración del posaconazol y alcaloides ergóticos está contraindicada.

Precauciones y Advertencias:

Hipersensibilidad: No existe información con respecto a la sensibilidad cruzada entre el posaconazol y otros agentes antifúngicos tipo azoles. Se debe tener precaución cuando se prescriba posaconazol a pacientes con hipersensibilidad a otros azoles.

Deterioro renal: En pacientes con deterioro renal moderado o severo (tasa de filtración glomerular estimada (eGFR) <50 mL/min) que reciben Noxafil® IV Polvo concentrado para solución para infusión, se espera que ocurra la acumulación del vehículo intravenoso, sulfobutiléter beta-ciclodextrina sódica (SBECD). Noxafil® IV Polvo concentrado para solución para infusión se debe evitar en pacientes con deterioro renal moderado o severo (eGFR <50 mL/min), a menos que una evaluación del riesgo/beneficio al paciente justifique el uso de Noxafil® IV Polvo concentrado para solución para infusión. Los niveles de creatinina sérica se deben monitorear de cerca en estos pacientes y, si ocurren aumentos, se debe considerar el cambio a terapia con Noxafil® suspensión oral. Debido a la variabilidad en la exposición, los pacientes con deterioro renal se deben monitorear de cerca para infecciones fúngicas intercurrentes.

Toxicidad hepática: En estudios clínicos, se presentaron casos poco frecuentes de reacciones hepáticas (por ejemplo, elevaciones leves a moderadas en ALT, AST, fosfatasa alcalina, bilirrubina total, y/o hepatitis clínica). Las elevaciones en las pruebas de la función hepática fueron generalmente reversibles luego de la discontinuación de la terapia, y en algunos casos estas pruebas se normalizaron sin la interrupción del medicamento y rara vez requirieron de la discontinuación del medicamento. Rara vez se reportaron reacciones hepáticas más severas (incluyendo casos que progresaron a desenlaces fatales) en pacientes con condiciones médicas subyacentes serias (por ejemplo, malignidad hematológica) durante el tratamiento con posaconazol.

Prolongación de QT: Algunos azoles se han asociado con la prolongación del intervalo QT. Los resultados de múltiples análisis de ECG realizados en intervalos determinados en voluntarios sanos no mostraron un aumento en la media del intervalo QTc. No obstante, el posaconazol no se debe administrar con medicamentos que se conocen prolongan el intervalo QTc y se metabolizan a través del CYP3A4.

Alteraciones electrolíticas, especialmente aquellas que involucran los niveles de potasio, magnesio o calcio, se deberían monitorear y corregir según necesidad antes y durante la terapia con posaconazol.

Midazolam y otras benzodiazepinas metabolizadas por el CYP3A4: Debido al riesgo de sedación prolongada y posible depresión respiratoria, la coadministración de posaconazol con cualquier benzodiazepina metabolizada por el CYP3A4 (por ejemplo, midazolam, triazolam, alprazolam) se debería considerar sólo si es claramente necesario. Se debería considerar el ajuste de la dosis de las benzodiazepinas metabolizadas por el CYP3A4.

Reacciones adversas:

Experiencia de estudios clínicos:

Seguridad del Posaconazol polvo concentrado para solución para infusión:

En los estudios iniciales de voluntarios sanos, la administración de una sola dosis de posaconazol infundida durante 30 minutos a través de un catéter venoso periférico fue bien tolerada. Sin embargo, múltiples dosis de posaconazol administradas por catéter venoso periférico estuvieron asociadas con tromboflebitis (incidencia del 60%). Por lo tanto, en estudios posteriores, el posaconazol polvo concentrado para solución para infusión se administró a través de un catéter venoso central. Si un catéter venoso central no está disponible fácilmente, los pacientes pueden recibir una sola infusión durante 30 minutos a través de un catéter venoso periférico.

La seguridad del posaconazol polvo concentrado para solución para infusión se ha evaluado en 268 pacientes en un estudio clínico. Los pacientes se reclutaron en un estudio de farmacocinética y seguridad no comparativo del posaconazol polvo concentrado para solución para infusión cuando era administrado como profilaxis antifúngica (estudio 5520). Los pacientes estaban inmunocomprometidos con condiciones subyacentes incluyendo malignidad hematológica, neutropenia posterior a la quimioterapia, GVHD (Enfermedad de injerto contra el huésped, por sus siglas en inglés), y post HSCT (pacientes con trasplantes de células madre hematopoyéticas, por sus siglas en inglés). Esta población de pacientes estaba conformada por un 55% de hombres, con una edad media de 51 años (rango de 18-82 años, 19% de los pacientes eran ≥ 65 años de edad), y el 95% blancos y 8% hispánicos. Diez pacientes recibieron una sola dosis de 200 mg de posaconazol polvo concentrado para solución para infusión, 21 pacientes recibieron una dosis diaria de 200 mg durante una mediana de 14 días, y 237 pacientes recibieron una dosis diaria de 300 mg durante una mediana de 9 días.

Reacciones adversas relacionadas con el tratamiento (TRAE, por sus siglas en inglés) reportadas en los estudios de posaconazol concentrado para solución para infusión:

Las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento (TRAE) más comunes para el posaconazol concentrado para solución para infusión (dosis de 300 mg) se muestran en la tabla 3.

Las TRAE reportadas con más frecuencia para los pacientes tratados en el grupo de dosis de 300 mg (datos de la fase IV y oral combinados) en P05520, tratados con posaconazol polvo concentrado para solución para infusión en la base de datos clínica con n=237 fueron diarrea (9%), náuseas (8%), erupción cutánea (6%), hipocalcemia (5%), y vómito (5%).

Las reacciones adversas reportadas con más frecuencia que conllevaron a la discontinuación del posaconazol polvo concentrado para solución para infusión 300 mg una vez al día fueron erupción cutánea (2%) y micosis pulmonar (2%).

Tabla 3: Reacciones adversas relacionadas con el tratamiento (TRAE) reportadas para posaconazol polvo concentrado para solución para infusión por sistema corporal <i>Incluye todas las TRAE con incidencia del 1% o más alta Común (>1/100, <1/10)</i>	
Trastornos del sistema sanguíneo y linfático Común	neutropenia febril
Trastornos gastrointestinales Común	dolor abdominal, molestia anorectal, estreñimiento, diarrea, dispepsia, náuseas, vómito
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración Común	molestia en el pecho, escalofríos, dolor en el sitio de la infusión, trombosis en el sitio de infusión, inflamación de mucosas, edema periférico
Trastornos hepatobiliares Común	colestasis, pruebas de función hepática elevadas (incluyendo AST, ALT, GGT, y bilirrubina)
Infecciones e Infestaciones Común	micosis pulmonar
Investigaciones Común	QT prolongado en el electrocardiograma
Trastornos del metabolismo y nutrición Común	disminución en el apetito, sobrecarga de líquidos, desequilibrio electrolítico (incluyendo hipocalcemia, hipomagnesemia, hipofosfatemia)
Trastornos del sistema nervioso Común	mareo, disgeusia, dolor de cabeza
Trastornos renales y urinarios Común	insuficiencia renal aguda

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo Común	petequias, prurito, erupción cutánea
Trastornos vasculares Común	hipertensión, hipotensión ortostática

Seguridad del posaconazol tabletas:

La seguridad del posaconazol tabletas se ha evaluado en 230 pacientes reclutados en el estudio clínico pivotal. Los pacientes se reclutaron en un estudio de farmacocinética y seguridad no comparativo del posaconazol tabletas cuando era administrado como profilaxis antifúngica. Los pacientes estaban inmunocomprometidos con condiciones subyacentes incluyendo malignidad hematológica, neutropenia posterior a la quimioterapia, enfermedad de injerto contra huésped (GVHD), y post HSCT. La terapia de posaconazol se administró por una mediana de duración de 28 días. Veinte pacientes recibieron una dosis de 200 mg diarios y 210 pacientes recibieron una dosis de 300 mg diarios (siguiendo una dosificación de dos veces al día en el día 1 en cada cohorte).

Las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento reportadas con más frecuencia ($\geq 5\%$) con posaconazol tabletas (300 mg una vez al día) fueron náuseas y diarrea.

La reacción adversa reportada con más frecuencia que conllevó a la discontinuación del posaconazol tabletas 300 mg una vez al día fue náuseas.

Seguridad del posaconazol suspensión oral:

La seguridad del posaconazol suspensión oral se ha evaluado en 2.400 pacientes y voluntarios sanos enrolados en estudios clínicos y de la experiencia posterior a la comercialización. Ciento setenta y dos pacientes recibieron terapia de posaconazol durante ≥ 6 meses; 58 de estos recibieron terapia de posaconazol por ≥ 12 meses.

Los eventos adversos serios relacionados con el tratamiento reportados en 428 pacientes tratados con posaconazol suspensión oral con infecciones fúngicas invasivas (1% cada uno) incluyeron la alteración de la concentración de otros productos medicinales, aumento en las enzimas hepáticas, náuseas, erupción cutánea, y vómito. Los eventos adversos serios relacionados con el tratamiento reportados en 605 pacientes tratados con posaconazol suspensión oral para profilaxis (1% cada uno) incluyeron bilirrubinemia, aumento en las enzimas hepáticas, daño hepatocelular, náuseas, y vómito.

Eventos adversos médicamente significativos poco comunes y raros relacionados con el tratamiento reportados durante los estudios clínicos con posaconazol suspensión oral han incluido insuficiencia adrenal, reacciones alérgicas y/o de hipersensibilidad.

Además, casos raros de torsade de pointes se han reportado en pacientes que toman posaconazol suspensión oral.

Adicionalmente, casos raros de síndrome urémico hemolítico y púrpura trombocitopénica trombótica se han reportado principalmente entre pacientes que han recibido ciclosporina o tacrolimus concomitante con posaconazol suspensión oral para el manejo del rechazo del trasplante o enfermedad de injerto frente huésped.

Reacciones adversas relacionadas con el tratamiento (TRAE) reportadas en los estudios de posaconazol tabletas y suspensión oral:

Las reacciones adversas más comunes relacionadas con el tratamiento reportadas en los estudios posaconazol tabletas and suspensión oral a través de toda la población de voluntarios sanos y pacientes se muestran en la tabla 3.

Tabla 3: Reacciones adversas relacionadas con el tratamiento (TRAE) reportadas en los sujetos dosificados con posaconazol tabletas y suspensión oral por sistema corporal <i>Incluye todas las TRAE con incidencia del 1% o más alta Común (>1/100, <1/10)</i>	
Trastornos del sistema sanguíneo y linfático Común:	neutropenia
Trastornos del metabolismo y nutrición Común:	anorexia, desequilibrio electrolítico, hipocalcemia
Trastornos del sistema nervioso Común:	mareo, dolor de cabeza, parestesia, somnolencia
Trastornos gastrointestinales Común:	dolor abdominal, diarrea, dispepsia, flatulencia, boca seca, náuseas, vómito, estreñimiento
Trastornos hepato biliares Común:	pruebas de función hepática elevadas (incluyendo AST, ALT, fosfatasa alcalina, GGT, bilirrubina)
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo Común:	erupción cutánea, prurito
Trastornos generales y condiciones en el sitio de la administración Común:	astenia, fatiga, pirexia (fiebre)

Interacciones:

La siguiente información se deriva de los datos con posaconazol suspensión oral o la primera formulación en tableta. Todas las interacciones farmacológicas con posaconazol suspensión oral descritas a continuación, también se consideran relevantes al posaconazol polvo concentrado para solución para infusión.

Efectos de otros productos medicinales en el posaconazol:

Posaconazol se metaboliza a través de la glucuronidación UDP (enzimas de fase 2) y es un sustrato para el flujo de salida de la glicoproteína-p (P-gp). Por lo tanto, los inhibidores o inductores de estas vías de depuración pueden afectar las concentraciones plasmáticas del posaconazol.

Rifabutina (300 mg una vez al día) disminuyó la C_{max} (concentración plasmática máxima) y el ABC (área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo) del posaconazol en un 43 % y 49 %, respectivamente. El uso concomitante del posaconazol y la rifabutina se debe evitar a menos que el beneficio para el paciente sobrepase el riesgo.

Fenitoina (200 mg una vez al día) disminuyó la C_{max} y el ABC del posaconazol en un 41 % y 50 %, respectivamente. El uso concomitante del posaconazol y la fenitoina se debe evitar a menos que el beneficio para el paciente sobrepase el riesgo.

Glipizida: (10 mg dosis única) no tuvo un efecto clínicamente significativo en la C_{max} y el ABC del posaconazol.

Efavirenz: (400 mg una vez al día) disminuyó la C_{max} y el ABC del posaconazol en un 45 % y 50 %, respectivamente. El uso concomitante del posaconazol y efavirenz se debe evitar a menos que el beneficio para el paciente sobrepase el riesgo.

Fosamprenavir: La combinación del fosamprenavir con el posaconazol puede conllevar a una disminución en las concentraciones plasmáticas del posaconazol. Si se requiere la administración concomitante, se recomienda el monitoreo de cerca para infecciones fúngicas intercurrentes. La administración de dosis repetidas de fosamprenavir (700 mg dos veces al día x 10 días) disminuyó la C_{max} y el ABC del posaconazol (200 mg de suspensión oral una vez al día el 1^{er} día, 200 mg de suspensión oral dos veces al día en el 2^o día, luego 400 mg de suspensión oral dos veces al día x 8 días) en un 21% y 23%, respectivamente.

Efectos del posaconazol en otros medicamentos:

El posaconazol no se metaboliza hasta un punto clínicamente significativo a través del sistema citocromo P450. Sin embargo, el posaconazol es un inhibidor del CYP3A4 y por ende los niveles plasmáticos de los medicamentos que se metabolizan a través de esta vía enzimática pueden aumentar cuando se administran con posaconazol.

Alcaloides ergóticos: Aunque no estudiado in vitro o in vivo, el posaconazol puede aumentar la concentración plasmática de los alcaloides ergóticos (ergotamina y dihidroergotamina), lo cual puede conllevar al ergotismo. La coadministración del posaconazol y alcaloides ergóticos está contraindicada.

Alcaloides de la vinca: Aunque no estudiado in vitro o in vivo, el posaconazol puede aumentar la concentración plasmática de los alcaloides de la vinca (por ejemplo, vincristina y vinblastina), lo cual puede conllevar a neurotoxicidad. Por lo tanto, se recomienda que se considere el ajuste de dosis de los alcaloides de la vinca.

Ciclosporina: En pacientes de trasplante de corazón en dosis estables de ciclosporina, el posaconazol 200 mg suspensión oral una vez al día aumentó las concentraciones de la ciclosporina, requiriendo reducciones de la dosis. Cuando se inicia el tratamiento con posaconazol en pacientes que ya reciben ciclosporina, se debería reducir la dosis de la ciclosporina (por ejemplo, aproximadamente tres cuartos de la dosis actual). De ahí en adelante se deben monitorear cuidadosamente los niveles sanguíneos de la ciclosporina durante la coadministración y luego de la discontinuación del tratamiento con posaconazol, se debería ajustar la dosis de la ciclosporina según necesidad.

Tacrolimus: El posaconazol aumentó la C_{max} y el ABC del tacrolimus (dosis única de 0,05 mg/kg) en un 121 % y 358 %, respectivamente. Cuando se inicia el tratamiento de posaconazol en pacientes que ya reciben tacrolimus, se debe reducir la dosis del tacrolimus (por ejemplo, aproximadamente un tercio de la dosis actual). De ahí en adelante se deben monitorear cuidadosamente los niveles sanguíneos del tacrolimus durante la coadministración, y luego de la discontinuación del posaconazol, y se debería ajustar la dosis del tacrolimus según necesidad.

Sirolimus: La administración de dosis repetidas de posaconazol oral (400 mg de suspensión oral dos veces al día durante 16 días) aumentó la C_{max} y el ABC del sirolimus (dosis única de 2 mg) en promedio 6,7 veces y 8,9 veces, respectivamente, en sujetos sanos. Cuando se inicia la terapia en pacientes que ya están tomando sirolimus, se debería reducir la dosis de sirolimus (por ejemplo, a aproximadamente 1/10 de la dosis actual) con monitoreo frecuente de las concentraciones mínimas en sangre entera del sirolimus. Se debe realizar la medición de concentraciones del sirolimus al inicio,

durante la coadministración, y en la discontinuación del tratamiento del posaconazol, con ajustes de la dosis de sirolimus en conformidad.

Rifabutin: El posaconazol aumentó la C_{max} y el ABC de la rifabutin en un 31 % y 72 %, respectivamente. El uso concomitante del posaconazol y rifabutin se debe evitar a menos que el beneficio para el paciente sobrepase el riesgo. Si se coadministran los medicamentos, se recomienda el monitoreo cuidadoso de recuentos sanguíneos completos y efectos adversos relacionados con el aumento de los niveles de la rifabutin (por ejemplo, uveitis).

Midazolam: La administración de dosis repetidas de posaconazol oral (200 mg de suspensión oral dos veces al día durante 7 días) aumentó la C_{max} y el ABC del midazolam IV (dosis única de 0,4 mg) en un promedio de 1,3 veces y 4,6 veces, respectivamente; el posaconazol 400 mg de suspensión oral dos veces al día durante 7 días aumentó la C_{max} y el ABC del midazolam IV en 1,6 y 6,2 veces, respectivamente. Ambas dosis de posaconazol aumentaron la C_{max} y el ABC del midazolam oral (dosis oral única de 2 mg) en 2,2 y 4,5 veces, respectivamente. Además, el posaconazol oral (200 mg o 400 mg de suspensión oral) prolongó la media de la vida media terminal del midazolam de aproximadamente 3-4 horas a 8-10 horas durante la coadministración.

Se recomienda que se consideren los ajustes de la dosis de las benzodiazepinas, metabolizadas por el CYP3A4 durante la coadministración con el posaconazol.

Zidovudina (AZT), lamivudina (3TC), indinavir: los estudios clínicos demostraron que no se observaron efectos clínicamente significativos en la zidovudina, lamivudina, indinavir cuando eran coadministrados con posaconazol; por lo tanto, no se requieren ajustes de la dosis para estos medicamentos coadministrados.

Inhibidores de la proteasa del VIH: Debido a que los inhibidores de la proteasa del VIH son sustratos del CYP3A4, se espera que el posaconazol aumente los niveles plasmáticos de estos agentes antiretrovirales. La administración de dosis repetidas de posaconazol oral (400 mg de suspensión oral dos veces al día durante 7 días) aumentó la C_{max} y el ABC del atazanavir (300 mg una vez al día durante 7 días) en un promedio de 2,6 veces y 3,7 veces, respectivamente, en sujetos sanos. La administración de dosis repetidas de posaconazol oral (400 mg de suspensión oral dos veces al día durante 7 días) aumentó la C_{max} y el ABC del atazanavir en un menor grado cuando fue administrado como un régimen de refuerzo con ritonavir (300 mg de atazanavir más ritonavir 100 mg una vez al día durante 7 días) con un promedio de 1,5 veces y 2,5 veces, respectivamente, en sujetos sanos. Se recomienda el monitoreo frecuente de

eventos adversos y toxicidad relacionada con los agentes antiretrovirales que son sustratos del CYP3A4 durante la coadministración con posaconazol.

Inhibidores de la HMG-CoA reductasa metabolizados principalmente a través del CYP3A4: La administración de dosis repetidas de posaconazol oral (50, 100, y 200 mg de suspensión oral una vez al día durante 13 días) aumentó la C_{max} y el ABC de la simvastatina (dosis única de 40 mg) en un promedio de 7,4 veces a 11,4 veces, y 5,7 veces a 10,6 veces, respectivamente. El aumento de las concentraciones del inhibidor de la HMG-CoA reductasa en plasma se puede asociar con rabdomiolisis. La coadministración de posaconazol e inhibidores de la HMG-CoA reductasa metabolizados a través del CYP3A4 está contraindicada.

Bloqueadores del canal de calcio metabolizados a través del CYP3A4: Aunque no estudiado in vitro o in vivo, se recomienda el monitoreo frecuente de efectos adversos y toxicidad relacionada con los bloqueadores del canal de calcio durante la coadministración con posaconazol. Se puede requerir el ajuste de la dosis de los bloqueadores del canal de calcio.

Dosificación y Grupo Etario:

Tabla 1: Dosis recomendada de acuerdo con la indicación

Indicación	Dosis y duración de la terapia
Profilaxis de infecciones fúngicas invasivas	Dosis de carga de 300 mg de Noxafil® IV dos veces al día en el primer día, luego 300 mg una vez al día a partir de ahí. La duración de la terapia se basa en la recuperación de la neutropenia o inmunosupresión. Para pacientes con leucemia mieloide aguda (AML, por sus siglas en inglés) o síndromes mielodisplásicos (MDS, por sus siglas en inglés), la profilaxis con Noxafil® IV se debe comenzar varios días antes del inicio anticipado de la neutropenia y continuar por 7 días después que el recuento de neutrófilos aumente por encima de 500 células por mm ³ .
Tratamiento de infecciones fúngicas invasivas indicadas	Dosis de carga de 300 mg de Noxafil® IV dos veces al día en el primer día, luego 300 mg una vez al día a partir de ahí. La duración de la terapia se debe basar en la severidad de la enfermedad subyacente, recuperación de la inmunosupresión, y respuesta clínica.

Instrucciones para la administración de Noxafil® IV

- Equilibrar el vial refrigerado de Noxafil® IV a temperatura ambiente.
- Transferir asépticamente 16,7 mL de posaconazol a una bolsa (o frasco) IV que contenga aproximadamente 150 mL de dextrosa al 5% en agua o cloruro de sodio al 0,9%

- Administrar a través de una línea venosa central, incluyendo un catéter venoso central o PICC por infusión intravenosa (IV) lenta durante aproximadamente 90 minutos. Noxafil® IV no se debe aplicar por administración en bolo.
- Si un catéter venoso central no está disponible, una sola infusión se puede administrar a través de un catéter venoso periférico. Cuando se administra a través de un catéter venoso periférico, la infusión se debería administrar durante aproximadamente 30 minutos.

Nota: En los estudios clínicos, múltiples infusiones periféricas administradas a través de la misma vena no fueron bien toleradas.

- Noxafil® IV es una solución estéril, de dosis única, sin conservantes. Por lo tanto, desde un punto de vista microbiológico, una vez se mezcla, el producto se debe utilizar de inmediato. Si no se utiliza de inmediato, la solución se puede almacenar hasta 24 horas refrigerada a 2-8°C (36-46°F). Este medicamento es para uso único solamente y cualquier solución no utilizada se debe desechar.

Se realizó un estudio para evaluar la compatibilidad física de Noxafil® IV Polvo concentrado para solución para infusión con productos farmacéuticos inyectables y diluyentes IV utilizados comúnmente durante una infusión del sitio Y simulado. La compatibilidad se determinó a través de observaciones visuales, medición del material particulado y de la turbiedad.

Basado en los resultados del estudio, se pueden infundir los siguientes productos farmacéuticos al mismo tiempo a través de la misma línea intravenosa (o cánula) que Noxafil® IV Polvo concentrado para solución para infusión:

Sulfato de amikacina
Caspofungina
Ciprofloxacina
Daptomicina
Clorhidrato de dobutamina
Famotidina
Filgrastim
Sulfato de gentamicina
Clorhidrato de hidromorfona
Levofloxacina
Lorazepam
Meropenem
Micafungina
Sulfato de morfina
Bitartrato de norepinefrina
Cloruro de potasio
Clorhidrato de vancomicina

Cualquier producto no incluido en la anterior tabla no se debe coadministrar a través de la misma línea intravenosa (o cánula).

Los productos farmacéuticos parenterales se deben inspeccionar visualmente para material particulado antes de la administración, siempre que la solución y el envase lo permitan. Una vez mezclado, la solución de Noxafil® IV varía de incolora a color amarillo claro. Las variaciones de color dentro de este rango no afectan la calidad del producto.

Noxafil® IV se puede diluir solamente con:

- Dextrosa al 5 % en agua
- Cloruro de sodio al 0.9 %
- Cloruro de sodio al 0.45 %
- Dextrosa al 5 % y cloruro de sodio al 0,45%
- Dextrosa al 5 % y cloruro de sodio al 0,9 %
- Dextrosa al 5 % y 20 mEq de KCl

Noxafil® IV no se debe diluir con:

- Solución de lactato de Ringer
- Dextrosa al 5 % con solución de lactato de Ringer
- Bicarbonato de sodio al 4.2 %

Uso en deterioro renal: En pacientes con deterioro renal moderado o severo (tasa de filtración glomerular estimada (eGFR) <50 mL/min) que reciben Noxafil® IV Polvo concentrado para solución para infusión, se espera que ocurra la acumulación del vehículo intravenoso, sulfobutiléter beta-ciclodextrina sódica (SBECD). Noxafil® IV Polvo concentrado para solución para infusión se debe evitar en pacientes con deterioro renal moderado o severo (eGFR <50 mL/min), a menos que una evaluación del riesgo/beneficio al paciente justifique el uso de Noxafil® IV Polvo concentrado para solución para infusión. Los niveles de creatinina sérica se deben monitorear de cerca en estos pacientes, y, si ocurren aumentos, se debe considerar el cambio a terapia con Noxafil® oral.

Uso en deterioro hepático: Existen datos farmacocinéticos limitados en pacientes con deterioro hepático; por lo tanto, no se puede dar una recomendación para el ajuste de dosis. En el pequeño número de sujetos estudiados que tienen deterioro hepático, se observó un aumento en la vida media con una disminución en la función hepática.

Uso en pacientes pediátricos: No se ha establecido la seguridad y efectividad de Noxafil® IV Polvo concentrado para solución para infusión en adolescentes y niños menores de 18 años de edad. El uso de posaconazol concentrado para solución para infusión no se recomienda en pacientes menores de 18 años de edad.

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:

- Nueva forma farmacéutica
- Nueva concentración
- Inserto versión 11-2014
- Información para prescribir versión 11-2014

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 vial de 16.7 mL contiene 300 mg de posaconazol (18 mg/mL)

Forma farmacéutica: Polvo Concentrado para solución para Infusión

Indicaciones: Indicaciones: Noxafil® IV Polvo concentrado para solución para infusión está indicado para tratar pacientes de 18 años de edad o mayores, con las siguientes infecciones micóticas, cuando el tratamiento con otros medicamentos antimicóticos (anfotericina B, fluconazol, itraconazol, voriconazol) no es tolerado o es refractario*:

- Aspergilosis invasiva.
- Candidemia.
- Fusariosis, zigomicosis, criptococosis, cromoblastomycosis, y micetoma.
- Coccidioidomycosis.

Noxafil® IV Polvo Concentrado para solución para Infusión está indicado para la profilaxis de infecciones fúngicas invasivas, incluyendo tanto levaduras como mohos, en pacientes de 18 años de edad y mayores quienes están en alto riesgo de desarrollar estas infecciones, tales como pacientes con neutropenia prolongada o receptores de trasplante de células madre hematopoyéticas (HSCT, por sus siglas en inglés).

*La refractariedad se define como la progresión de la infección o la falla de la mejoría después de un período mínimo de tratamiento (fungemia persistente: 3 días; infecciones no micóticas: 7 días) de dosis terapéuticas previas de tratamiento antimicótico efectivo.

Contraindicaciones:

- En pacientes con hipersensibilidad conocida al posaconazol o cualquier componente del producto.
- Aunque no estudiado *in vitro* o *in vivo*, la coadministración de sustratos del CYP3A4 como terfenadina, astemizol, cisaprida, pimozida, o quinidina con el posaconazol está contraindicada debido a que el aumento de las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos puede conllevar a la prolongación del intervalo QT y en raras ocasiones “torsade de pointes”.
- La coadministración con inhibidores de la HMG-CoA reductasa que se metabolizan principalmente a través del CYP3A4 está contraindicada debido a que el aumento de las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos puede conllevar a rhabdomiolisis.

Aunque no se ha estudiado *in vitro* o *in vivo*, posaconazol puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los alcaloides ergóticos que pueden conllevar al ergotismo. La coadministración del posaconazol y alcaloides ergóticos está contraindicada.

Precauciones y Advertencias:

Hipersensibilidad: No existe información con respecto a la sensibilidad cruzada entre el posaconazol y otros agentes antifúngicos tipo azoles. Se debe tener precaución cuando se prescriba posaconazol a pacientes con hipersensibilidad a otros azoles.

Deterioro renal: En pacientes con deterioro renal moderado o severo (tasa de filtración glomerular estimada (eGFR) <50 mL/min) que reciben Noxafil® IV Polvo concentrado para solución para infusión, se espera que ocurra la acumulación del vehículo intravenoso, sulfobutiléter beta-ciclodextrina sódica (SBECD). Noxafil® IV Polvo concentrado para solución para infusión se debe evitar en pacientes con deterioro renal moderado o severo (eGFR <50 mL/min), a menos que una evaluación del riesgo/beneficio al paciente justifique el uso de Noxafil® IV Polvo concentrado para solución para infusión. Los niveles de creatinina sérica se deben monitorear de cerca en estos pacientes y, si ocurren aumentos, se debe considerar el cambio a terapia con Noxafil® suspensión oral. Debido a la variabilidad en la exposición, los pacientes con deterioro renal se deben monitorear de cerca para infecciones fúngicas intercurrentes.

Toxicidad hepática: En estudios clínicos, se presentaron casos poco frecuentes de reacciones hepáticas (por ejemplo, elevaciones leves a moderadas en ALT, AST, fosfatasa alcalina, bilirrubina total, y/o hepatitis clínica). Las elevaciones en las pruebas de la función hepática fueron generalmente reversibles luego de la discontinuación de la terapia, y en algunos casos estas pruebas se normalizaron sin la interrupción del medicamento y rara vez requirieron de la discontinuación del medicamento. Rara vez se reportaron reacciones hepáticas más severas (incluyendo casos que progresaron a desenlaces fatales) en pacientes con condiciones médicas subyacentes serias (por ejemplo, malignidad hematológica) durante el tratamiento con posaconazol.

Prolongación de QT: Algunos azoles se han asociado con la prolongación del intervalo QT. Los resultados de múltiples análisis de ECG realizados en intervalos determinados en voluntarios sanos no mostraron un aumento en la media del intervalo QTc. No obstante, el posaconazol no se debe administrar con medicamentos que se conocen prolongan el intervalo QTc y se metabolizan a través del CYP3A4.

Alteraciones electrolíticas, especialmente aquellas que involucran los niveles de potasio, magnesio o calcio, se deberían monitorear y corregir según necesidad antes y durante la terapia con posaconazol.

Midazolam y otras benzodiazepinas metabolizadas por el CYP3A4: Debido al riesgo de sedación prolongada y posible depresión respiratoria, la coadministración de posaconazol con cualquier benzodiazepina metabolizada por el CYP3A4 (por ejemplo, midazolam, triazolam, alprazolam) se debería considerar sólo si es claramente necesario. Se debería considerar el ajuste de la dosis de las benzodiazepinas metabolizadas por el CYP3A4.

Reacciones adversas:

Experiencia de estudios clínicos:

Seguridad del Posaconazol polvo concentrado para solución para infusión:

En los estudios iniciales de voluntarios sanos, la administración de una sola dosis de posaconazol infundida durante 30 minutos a través de un catéter venoso periférico fue bien tolerada. Sin embargo, múltiples dosis de posaconazol administradas por catéter venoso periférico estuvieron asociadas con tromboflebitis (incidencia del 60%). Por lo tanto, en estudios posteriores, el posaconazol polvo concentrado para solución para infusión se administró a través de un catéter venoso central. Si un catéter venoso central no está disponible fácilmente, los pacientes pueden recibir una sola infusión durante 30 minutos a través de un catéter venoso periférico.

La seguridad del posaconazol polvo concentrado para solución para infusión se ha evaluado en 268 pacientes en un estudio clínico. Los pacientes se reclutaron en un estudio de farmacocinética y seguridad no comparativo del posaconazol polvo concentrado para solución para infusión cuando era administrado como profilaxis antifúngica (estudio 5520). Los pacientes estaban inmunocomprometidos con condiciones subyacentes incluyendo malignidad hematológica, neutropenia posterior a la quimioterapia, GVHD (Enfermedad de injerto contra el huésped, por sus siglas en inglés), y post HSCT (pacientes con trasplantes de células madre hematopoyéticas, por sus siglas en inglés). Esta población de pacientes estaba conformada por un 55% de hombres, con una edad media de 51 años (rango de 18-82 años, 19% de los pacientes eran ≥ 65 años de edad), y el 95% blancos y 8% hispanicos. Diez pacientes recibieron una sola dosis de 200 mg de posaconazol polvo concentrado para solución para infusión, 21 pacientes recibieron una dosis diaria de 200 mg durante una mediana de 14 días, y 237 pacientes recibieron una dosis diaria de 300 mg durante una mediana de 9 días.

Reacciones adversas relacionadas con el tratamiento (TRAE, por sus siglas en inglés) reportadas en los estudios de posaconazol concentrado para solución para infusión:

Las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento (TRAE) más comunes para el posaconazol concentrado para solución para infusión (dosis de 300 mg) se muestran en la tabla 3.

Las TRAE reportadas con más frecuencia para los pacientes tratados en el grupo de dosis de 300 mg (datos de la fase IV y oral combinados) en P05520), tratados con posaconazol polvo concentrado para solución para infusión en la base de datos clínica con n=237 fueron diarrea (9%), náuseas (8%), erupción cutánea (6%), hipocalcemia (5%), y vómito (5%).

Las reacciones adversas reportadas con más frecuencia que conllevaron a la discontinuación del posaconazol polvo concentrado para solución para infusión 300 mg una vez al día fueron erupción cutánea (2%) y micosis pulmonar (2%).

Tabla 3: Reacciones adversas relacionadas con el tratamiento (TRAE) reportadas para posaconazol polvo concentrado para solución para infusión por sistema corporal
Incluye todas las TRAE con incidencia del 1% o más alta
Común ($>1/100$, $<1/10$)

Trastornos del sistema sanguíneo y	neutropenia febril
------------------------------------	--------------------

linfático Común	
Trastornos gastrointestinales Común	dolor abdominal, molestia anorectal, estreñimiento, diarrea, dispepsia, náuseas, vómito
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración Común	molestia en el pecho, escalofríos, dolor en el sitio de la infusión, trombosis en el sitio de infusión, inflamación de mucosas, edema periférico
Trastornos hepatobiliares Común	colestasis, pruebas de función hepática elevadas (incluyendo AST, ALT, GGT, y bilirrubina)
Infecciones e Infestaciones Común	micosis pulmonar
Investigaciones Común	QT prolongado en el electrocardiograma
Trastornos del metabolismo y nutrición Común	disminución en el apetito, sobrecarga de líquidos, desequilibrio electrolítico (incluyendo hipocalcemia, hipomagnesemia, hipofosfatemia)
Trastornos del sistema nervioso Común	mareo, disgeusia, dolor de cabeza
Trastornos renales y urinarios Común	insuficiencia renal aguda
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo Común	petequias, prurito, erupción cutánea
Trastornos vasculares Común	hipertensión, hipotensión ortostática

Seguridad del posaconazol tabletas:

La seguridad del posaconazol tabletas se ha evaluado en 230 pacientes reclutados en el estudio clínico pivotal. Los pacientes se reclutaron en un estudio de farmacocinética y seguridad no comparativo del posaconazol tabletas cuando era administrado como profilaxis antifúngica. Los pacientes estaban inmunocomprometidos con condiciones subyacentes incluyendo malignidad hematológica, neutropenia posterior a la quimioterapia, enfermedad de injerto contra huésped (GVHD), y post HSCT. La terapia de posaconazol se administró por una mediana de duración de 28 días. Veinte pacientes recibieron una dosis de 200 mg diarios y 210 pacientes recibieron una dosis de 300 mg diarios (siguiendo una dosificación de dos veces al día en el día 1 en cada cohorte).

Las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento reportadas con más frecuencia ($\geq 5\%$) con posaconazol tabletas (300 mg una vez al día) fueron náuseas y diarrea.

La reacción adversa reportada con más frecuencia que conllevó a la discontinuación del posaconazol tabletas 300 mg una vez al día fue náuseas.

Seguridad del posaconazol suspensión oral:

La seguridad del posaconazol suspensión oral se ha evaluado en 2.400 pacientes y voluntarios sanos enrolados en estudios clínicos y de la experiencia posterior a la comercialización. Ciento setenta y dos pacientes recibieron terapia de posaconazol durante ≥ 6 meses; 58 de estos recibieron terapia de posaconazol por ≥ 12 meses.

Los eventos adversos serios relacionados con el tratamiento reportados en 428 pacientes tratados con posaconazol suspensión oral con infecciones fúngicas invasivas (1% cada uno) incluyeron la alteración de la concentración de otros productos medicinales, aumento en las enzimas hepáticas, náuseas, erupción cutánea, y vómito. Los eventos adversos serios relacionados con el tratamiento reportados en 605 pacientes tratados con posaconazol suspensión oral para profilaxis (1% cada uno) incluyeron bilirrubinemia, aumento en las enzimas hepáticas, daño hepatocelular, náuseas, y vómito.

Eventos adversos médicamente significativos poco comunes y raros relacionados con el tratamiento reportados durante los estudios clínicos con posaconazol suspensión oral han incluido insuficiencia adrenal, reacciones alérgicas y/o de hipersensibilidad.

Además, casos raros de torsade de pointes se han reportado en pacientes que toman posaconazol suspensión oral.

Adicionalmente, casos raros de síndrome urémico hemolítico y púrpura trombocitopénica trombótica se han reportado principalmente entre pacientes que han recibido ciclosporina o tacrolimus concomitante con posaconazol suspensión oral para el manejo del rechazo del trasplante o enfermedad de injerto frente huésped.

Reacciones adversas relacionadas con el tratamiento (TRAE) reportadas en los estudios de posaconazol tabletas y suspensión oral:

Las reacciones adversas más comunes relacionadas con el tratamiento reportadas en los estudios posaconazol tabletas and suspensión oral a través de toda la población de voluntarios sanos y pacientes se muestran en la tabla 3.

Tabla 3: Reacciones adversas relacionadas con el tratamiento (TRAE) reportadas en los sujetos dosificados con posaconazol tabletas y suspensión oral por sistema corporal Incluye todas las TRAE con incidencia del 1% o más alta Común (>1/100, <1/10)	
Trastornos del sistema sanguíneo y linfático Común:	neutropenia
Trastornos del metabolismo y nutrición Común:	anorexia, desequilibrio electrolítico, hipocalcemia
Trastornos del sistema nervioso Común:	mareo, dolor de cabeza, parestesia, somnolencia
Trastornos gastrointestinales Común:	dolor abdominal, diarrea, dispepsia, flatulencia, boca seca, náuseas, vómito, estreñimiento
Trastornos hepato biliares Común:	pruebas de función hepática elevadas (incluyendo AST, ALT, fosfatasa alcalina, GGT, bilirrubina)
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo Común:	erupción cutánea, prurito
Trastornos generales y condiciones en el sitio de la administración Común:	astenia, fatiga, pirexia (fiebre)

Interacciones:

La siguiente información se deriva de los datos con posaconazol suspensión oral o la primera formulación en tableta. Todas las interacciones farmacológicas con posaconazol suspensión oral descritas a continuación, también se consideran relevantes al posaconazol polvo concentrado para solución para infusión.

Efectos de otros productos medicinales en el posaconazol:

Posaconazol se metaboliza a través de la glucuronidación UDP (enzimas de fase 2) y es un sustrato para el flujo de salida de la glicoproteína-p (P-gp). Por lo tanto, los inhibidores o inductores de estas vías de depuración pueden afectar las concentraciones plasmáticas del posaconazol.

Rifabutina (300 mg una vez al día) disminuyó la C_{max} (concentración plasmática máxima) y el ABC (área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo) del

posaconazol en un 43 % y 49 %, respectivamente. El uso concomitante del posaconazol y la rifabutina se debe evitar a menos que el beneficio para el paciente sobrepase el riesgo.

Fenitoina (200 mg una vez al día) disminuyó la C_{max} y el ABC del posaconazol en un 41 % y 50 %, respectivamente. El uso concomitante del posaconazol y la fenitoina se debe evitar a menos que el beneficio para el paciente sobrepase el riesgo.

Glipizida: (10 mg dosis única) no tuvo un efecto clínicamente significativo en la C_{max} y el ABC del posaconazol.

Efavirenz: (400 mg una vez al día) disminuyó la C_{max} y el ABC del posaconazol en un 45 % y 50 %, respectivamente. El uso concomitante del posaconazol y efavirenz se debe evitar a menos que el beneficio para el paciente sobrepase el riesgo.

Fosamprenavir: La combinación del fosamprenavir con el posaconazol puede conllevar a una disminución en las concentraciones plasmáticas del posaconazol. Si se requiere la administración concomitante, se recomienda el monitoreo de cerca para infecciones fúngicas intercurrentes. La administración de dosis repetidas de fosamprenavir (700 mg dos veces al día x 10 días) disminuyó la C_{max} y el ABC del posaconazol (200 mg de suspensión oral una vez al día el 1^{er} día, 200 mg de suspensión oral dos veces al día en el 2^o día, luego 400 mg de suspensión oral dos veces al día x 8 días) en un 21% y 23%, respectivamente.

Efectos del posaconazol en otros medicamentos:

El posaconazol no se metaboliza hasta un punto clínicamente significativo a través del sistema citocromo P450. Sin embargo, el posaconazol es un inhibidor del CYP3A4 y por ende los niveles plasmáticos de los medicamentos que se metabolizan a través de esta vía enzimática pueden aumentar cuando se administran con posaconazol.

Alcaloides ergóticos: Aunque no estudiado in vitro o in vivo, el posaconazol puede aumentar la concentración plasmática de los alcaloides ergóticos (ergotamina y dihidroergotamina), lo cual puede conllevar al ergotismo. La coadministración del posaconazol y alcaloides ergóticos está contraindicada.

Alcaloides de la vinca: Aunque no estudiado in vitro o in vivo, el posaconazol puede aumentar la concentración plasmática de los alcaloides de la vinca (por

ejemplo, vincristina y vinblastina), lo cual puede conllevar a neurotoxicidad. Por lo tanto, se recomienda que se considere el ajuste de dosis de los alcaloides de la vinca.

Ciclosporina: En pacientes de trasplante de corazón en dosis estables de ciclosporina, el posaconazol 200 mg suspensión oral una vez al día aumentó las concentraciones de la ciclosporina, requiriendo reducciones de la dosis. Cuando se inicia el tratamiento con posaconazol en pacientes que ya reciben ciclosporina, se debería reducir la dosis de la ciclosporina (por ejemplo, aproximadamente tres cuartos de la dosis actual). De ahí en adelante se deben monitorear cuidadosamente los niveles sanguíneos de la ciclosporina durante la coadministración y luego de la discontinuación del tratamiento con posaconazol, se debería ajustar la dosis de la ciclosporina según necesidad.

Tacrolimus: El posaconazol aumentó la C_{max} y el ABC del tacrolimus (dosis única de 0,05 mg/kg) en un 121 % y 358 %, respectivamente. Cuando se inicia el tratamiento de posaconazol en pacientes que ya reciben tacrolimus, se debe reducir la dosis del tacrolimus (por ejemplo, aproximadamente un tercio de la dosis actual). De ahí en adelante se deben monitorear cuidadosamente los niveles sanguíneos del tacrolimus durante la coadministración, y luego de la discontinuación del posaconazol, y se debería ajustar la dosis del tacrolimus según necesidad.

Sirolimus: La administración de dosis repetidas de posaconazol oral (400 mg de suspensión oral dos veces al día durante 16 días) aumentó la C_{max} y el ABC del sirolimus (dosis única de 2 mg) en promedio 6,7 veces y 8,9 veces, respectivamente, en sujetos sanos. Cuando se inicia la terapia en pacientes que ya están tomando sirolimus, se debería reducir la dosis de sirolimus (por ejemplo, a aproximadamente 1/10 de la dosis actual) con monitoreo frecuente de las concentraciones mínimas en sangre entera del sirolimus. Se debe realizar la medición de concentraciones del sirolimus al inicio, durante la coadministración, y en la discontinuación del tratamiento del posaconazol, con ajustes de la dosis de sirolimus en conformidad.

Rifabutina: El posaconazol aumentó la C_{max} y el ABC de la rifabutina en un 31 % y 72 %, respectivamente. El uso concomitante del posaconazol y rifabutina se debe evitar a menos que el beneficio para el paciente sobrepase el riesgo. Si se coadministran los medicamentos, se recomienda el monitoreo cuidadoso de recuentos sanguíneos completos y efectos adversos relacionados con el aumento de los niveles de la rifabutina (por ejemplo, uveitis).

Midazolam: La administración de dosis repetidas de posaconazol oral (200 mg de suspensión oral dos veces al día durante 7 días) aumentó la C_{max} y el ABC del midazolam IV (dosis única de 0,4 mg) en un promedio de 1,3 veces y 4,6 veces, respectivamente; el posaconazol 400 mg de suspensión oral dos veces al día durante 7 días aumentó la C_{max} y el ABC del midazolam IV en 1,6 y 6,2 veces, respectivamente. Ambas dosis de posaconazol aumentaron la C_{max} y el ABC del midazolam oral (dosis oral única de 2 mg) en 2,2 y 4,5 veces, respectivamente. Además, el posaconazol oral (200 mg o 400 mg de suspensión oral) prolongó la media de la vida media terminal del midazolam de aproximadamente 3-4 horas a 8-10 horas durante la coadministración.

Se recomienda que se consideren los ajustes de la dosis de las benzodiazepinas, metabolizadas por el CYP3A4 durante la coadministración con el posaconazol.

Zidovudina (AZT), lamivudina (3TC), indinavir: los estudios clínicos demostraron que no se observaron efectos clínicamente significativos en la zidovudina, lamivudina, indinavir cuando eran coadministrados con posaconazol; por lo tanto, no se requieren ajustes de la dosis para estos medicamentos coadministrados.

Inhibidores de la proteasa del VIH: Debido a que los inhibidores de la proteasa del VIH son sustratos del CYP3A4, se espera que el posaconazol aumente los niveles plasmáticos de estos agentes antiretrovirales. La administración de dosis repetidas de posaconazol oral (400 mg de suspensión oral dos veces al día durante 7 días) aumentó la C_{max} y el ABC del atazanavir (300 mg una vez al día durante 7 días) en un promedio de 2,6 veces y 3,7 veces, respectivamente, en sujetos sanos. La administración de dosis repetidas de posaconazol oral (400 mg de suspensión oral dos veces al día durante 7 días) aumentó la C_{max} y el ABC del atazanavir en un menor grado cuando fue administrado como un régimen de refuerzo con ritonavir (300 mg de atazanavir más ritonavir 100 mg una vez al día durante 7 días) con un promedio de 1,5 veces y 2,5 veces, respectivamente, en sujetos sanos. Se recomienda el monitoreo frecuente de eventos adversos y toxicidad relacionada con los agentes antiretrovirales que son sustratos del CYP3A4 durante la coadministración con posaconazol.

Inhibidores de la HMG-CoA reductasa metabolizados principalmente a través del CYP3A4: La administración de dosis repetidas de posaconazol oral (50, 100, y 200 mg de suspensión oral una vez al día durante 13 días) aumentó la C_{max} y el ABC de la simvastatina (dosis única de 40 mg) en un promedio de 7,4 veces a 11,4

veces, y 5,7 veces a 10,6 veces, respectivamente. El aumento de las concentraciones del inhibidor de la HMG-CoA reductasa en plasma se puede asociar con rabdomiolisis. La coadministración de posaconazol e inhibidores de la HMG-CoA reductasa metabolizados a través del CYP3A4 está contraindicada.

Bloqueadores del canal de calcio metabolizados a través del CYP3A4: Aunque no estudiado in vitro o in vivo, se recomienda el monitoreo frecuente de efectos adversos y toxicidad relacionada con los bloqueadores del canal de calcio durante la coadministración con posaconazol. Se puede requerir el ajuste de la dosis de los bloqueadores del canal de calcio.

Dosificación y Grupo Etario:

Tabla 1: Dosis recomendada de acuerdo con la indicación

Indicación	Dosis y duración de la terapia
Profilaxis de infecciones fúngicas invasivas	Dosis de carga de 300 mg de Noxafil® IV dos veces al día en el primer día, luego 300 mg una vez al día a partir de ahí. La duración de la terapia se basa en la recuperación de la neutropenia o inmunosupresión. Para pacientes con leucemia mieloide aguda (AML, por sus siglas en inglés) o síndromes mielodisplásicos (MDS, por sus siglas en inglés), la profilaxis con Noxafil® IV se debe comenzar varios días antes del inicio anticipado de la neutropenia y continuar por 7 días después que el recuento de neutrófilos aumente por encima de 500 células por mm ³ .
Tratamiento de infecciones fúngicas invasivas indicadas	Dosis de carga de 300 mg de Noxafil® IV dos veces al día en el primer día, luego 300 mg una vez al día a partir de ahí. La duración de la terapia se debe basar en la severidad de la enfermedad subyacente, recuperación de la inmunosupresión, y respuesta clínica.

Instrucciones para la administración de Noxafil® IV

- Equilibrar el vial refrigerado de Noxafil® IV a temperatura ambiente.
- Transferir asépticamente 16,7 mL de posaconazol a una bolsa (o frasco) IV que contenga aproximadamente 150 mL de dextrosa al 5% en agua o cloruro de sodio al 0,9%
- Administrar a través de una línea venosa central, incluyendo un catéter venoso central o PICC por infusión intravenosa (IV) lenta durante aproximadamente 90 minutos. Noxafil® IV no se debe aplicar por administración en bolo.
- Si un catéter venoso central no está disponible, una sola infusión se puede administrar a través de un catéter venoso periférico. Cuando se administra a

través de un catéter venoso periférico, la infusión se debería administrar durante aproximadamente 30 minutos.

Nota: En los estudios clínicos, múltiples infusiones periféricas administradas a través de la misma vena no fueron bien toleradas.

- **Noxafil® IV** es una solución estéril, de dosis única, sin conservantes. Por lo tanto, desde un punto de vista microbiológico, una vez se mezcla, el producto se debe utilizar de inmediato. Si no se utiliza de inmediato, la solución se puede almacenar hasta 24 horas refrigerada a 2-8°C (36-46°F). Este medicamento es para uso único solamente y cualquier solución no utilizada se debe desechar.

Se realizó un estudio para evaluar la compatibilidad física de Noxafil® IV Polvo concentrado para solución para infusión con productos farmacéuticos inyectables y diluyentes IV utilizados comúnmente durante una infusión del sitio Y simulado. La compatibilidad se determinó a través de observaciones visuales, medición del material particulado y de la turbiedad.

Basado en los resultados del estudio, se pueden infundir los siguientes productos farmacéuticos al mismo tiempo a través de la misma línea intravenosa (o cánula) que Noxafil® IV Polvo concentrado para solución para infusión:

Sulfato de amikacina
Caspofungina
Ciprofloxacina
Daptomicina
Clorhidrato de dobutamina
Famotidina
Filgrastim
Sulfato de gentamicina
Clorhidrato de hidromorfona
Levofloxacina
Lorazepam
Meropenem
Micafungina
Sulfato de morfina
Bitartrato de norepinefrina
Cloruro de potasio
Clorhidrato de vancomicina

Cualquier producto no incluido en la anterior tabla no se debe coadministrar a través de la misma línea intravenosa (o cánula).

Los productos farmacéuticos parenterales se deben inspeccionar visualmente para material particulado antes de la administración, siempre que la solución y el envase lo permitan. Una vez mezclado, la solución de Noxafil® IV varía de incolora a color amarillo claro. Las variaciones de color dentro de este rango no afectan la calidad del producto.

Noxafil® IV se puede diluir solamente con:

- Dextrosa al 5 % en agua**
- Cloruro de sodio al 0.9 %**
- Cloruro de sodio al 0.45 %**
- Dextrosa al 5 % y cloruro de sodio al 0,45%**
- Dextrosa al 5 % y cloruro de sodio al 0,9 %**
- Dextrosa al 5 % y 20 mEq de KCl**

Noxafil® IV no se debe diluir con:

- Solución de lactato de Ringer**
- Dextrosa al 5 % con solución de lactato de Ringer**
- Bicarbonato de sodio al 4.2 %**

Uso en deterioro renal: En pacientes con deterioro renal moderado o severo (tasa de filtración glomerular estimada (eGFR) <50 mL/min) que reciben Noxafil® IV Polvo concentrado para solución para infusión, se espera que ocurra la acumulación del vehículo intravenoso, sulfobutiléter beta-ciclodextrina sódica (SBECD). Noxafil® IV Polvo concentrado para solución para infusión se debe evitar en pacientes con deterioro renal moderado o severo (eGFR <50 mL/min), a menos que una evaluación del riesgo/beneficio al paciente justifique el uso de Noxafil® IV Polvo concentrado para solución para infusión. Los niveles de creatinina sérica se deben monitorear de cerca en estos pacientes, y, si ocurren aumentos, se debe considerar el cambio a terapia con Noxafil® oral.

Uso en deterioro hepático: Existen datos farmacocinéticos limitados en pacientes con deterioro hepático; por lo tanto, no se puede dar una recomendación para el ajuste de dosis. En el pequeño número de sujetos estudiados que tienen deterioro hepático, se observó un aumento en la vida media con una disminución en la función hepática.

Uso en pacientes pediátricos: No se ha establecido la seguridad y efectividad de Noxafil® IV Polvo concentrado para solución para infusión en adolescentes y niños menores de 18 años de edad. El uso de posaconazol concentrado para solución para infusión no se recomienda en pacientes menores de 18 años de edad.

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 4.1.2.0.N10

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

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

3.1.5.2. ACEBROFILINA GEL

Expediente : 20083222
Radicado : 2014128399
Fecha : 2014/10/06
Interesado : Eurofarma Colombia S.A.S.
Fabricante : Eurofarma Laboratorios S.A.

Composición: Cada 1 mL contiene acebrofilina (ambroxol teofilina) - 5 mg

Forma farmacéutica: Gel

Indicaciones: Tratamiento sintomático y preventivo de las patologías agudas y crónicas del sistema respiratorio caracterizadas por fenómenos de hipersecreción y broncoespasmo, tales como: Bronquitis obstructiva o asmátiforme, asma bronquial, traqueobronquitis, bronconeumonías, bronquiectasias, neumoconiosis, rinofaringitis, laringotraqueitis, enfisema pulmonar

Contraindicaciones: El uso de este medicamento es contraindicado en caso de hipersensibilidad conocida la acebrofilina, los derivados de xantina y/o demás componentes de las fórmulas.

Precauciones y Advertencias:

Este medicamento no debe ser utilizado por mujeres embarazadas y en período de lactancia

El producto debe ser usado con cautela en pacientes que presentan cardiopatías, hipertensión, hipoxemia grave, úlcera péptica, arritmia cardíaca, enfermedad renal o hepática, hipertiroidismo, infarto del miocardio reciente (menos de 6 meses), insuficiencia cardíaca y en pacientes ancianos.

Se recomienda no fumar durante el tratamiento.

Informe a su médico sobre cualquier medicamento que esté usando antes del inicio o durante el tratamiento

Reacciones adversas: Existen relatos de indisposición gastrointestinal (náuseas) y ocasionalmente mareos. También pueden ocurrir reacciones como, agitación, arritmia cardíaca, aumento de la tasa de azúcar en la sangre, aumento de temperatura corporal, aumento de latidos cardíacos, confusión mental, convulsión, diarrea dolor de cabeza, dolor de estómago, erupción en la piel, excitación, insomnio, irritabilidad, palpitación, caída de presión arterial, respiración acelerada y vómito.

La interrupción del medicamento produce el rápido desaparecimiento de estos síntomas

Interacciones: La acebrofilina interactúa con otros derivados de la xantina y con betabloqueadores. La acción de este medicamento puede aumentar por el uso de alcohol, alopurinol, anticonceptivo oral, betabloqueador, bloqueador del canal de calcio, carbamazepina, cimetidina, corticosteroide, disulfiram, diurético de asa, efedrina, hormona de tiroides, interferón, isoniazida, macrólido, mexiletina, quinolona, tiabendazol, vacuna contra gripe.

La acción de este medicamento puede disminuir por la aminoglutetimida, barbiturato, carbamazepina, carbón, ketoconazol, cigarro, diurético de asa, hidantoína, isoniazida, rifampicina, simpaticomimético (estimulante beta), sulfpirazona, tioamina.

Este medicamento puede sufrir o provocar aumento de las reacciones adversas con tetraciclina

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo Etario:

Grupo de edad	Dosis
1 a 3 años	2.5 ml dos veces al día
3 a 6 años	5 mL, dos veces al día
6 a 12 años	10 mL, dos veces al día

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica
- Evaluación farmacológica de la nueva concentración

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

Composición: Cada 1 mL contiene acebrofilina (ambroxol teofilina) - 5 mg

Forma farmacéutica: Gel

Indicaciones: Tratamiento sintomático y preventivo de las patologías agudas y crónicas del sistema respiratorio caracterizadas por fenómenos de hipersecreción y broncoespasmo, tales como: Bronquitis obstructiva o asmátiforme, asma bronquial, traqueobronquitis, bronconeumonías, bronquiectasias, neumoconiosis, rinofaringitis, laringotraqueitis, enfisema pulmonar

Contraindicaciones: El uso de este medicamento es contraindicado en caso de hipersensibilidad conocida la acebrofilina, los derivados da xantina y/o demás componentes de las fórmulas.

Precauciones y Advertencias:

Este medicamento no debe ser utilizado por mujeres embarazadas y en período de lactancia

El producto debe ser usado con cautela en pacientes que presentan cardiopatías, hipertensión, hipoxemia grave, úlcera péptica, arritmia cardíaca, enfermedad renal o hepática, hipertiroidismo, infarto del miocardio reciente (menos de 6 meses), insuficiencia cardíaca y en pacientes ancianos.

Se recomienda no fumar durante el tratamiento.

Informe a su médico sobre cualquier medicamento que esté usando antes del inicio o durante el tratamiento

Reacciones adversas: Existen relatos de indisposición gastrointestinal (náuseas) y ocasionalmente mareos. También pueden ocurrir reacciones como, agitación, arritmia cardíaca, aumento de la tasa de azúcar en la sangre, aumento de temperatura corporal, aumento de latidos cardíacos, confusión mental, convulsión, diarrea dolor de cabeza, dolor de estómago, erupción en la piel, excitación, insomnio, irritabilidad, palpitación, caída de presión arterial, respiración acelerada y vómito.

La interrupción del medicamento produce el rápido desaparecimiento de estos síntomas

Interacciones: La acebrofilina interactúa con otros derivados de la xantina y con betabloqueadores. La acción de este medicamento puede aumentar por el uso de alcohol, alopurinol, anticonceptivo oral, betabloqueador, bloqueador del canal de calcio, carbamazepina, cimetidina, corticosteroide, disulfiram, diurético de asa, efedrina, hormona de tiroides, interferón, isoniazida, macrólido, mexiletina, quinolona, tiabendazol, vacuna contra gripe.

La acción de este medicamento puede disminuir por la aminoglutetimida, barbiturato, carbamazepina, carbón, ketoconazol, cigarro, diurético de asa, hidantoína, isoniazida, rifampicina, simpaticomimético (estimulante beta), sulfipirazona, tioamina.

Este medicamento puede sufrir o provocar aumento de las reacciones adversas con tetraciclina

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo Etario:

Grupo de edad	Dosis
1 a 3 años	2.5 ml dos veces al día
3 a 6 años	5 mL, dos veces al día
6 a 12 años	10 mL, dos veces al día

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 16.2.0.0.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.

3.1.6. NUEVA CONCENTRACIÓN

3.1.6.1. TOMAPIRINA®

Expediente : 20088244
Radicado : 2015006344
Fecha : 2015/01/23
Interesado : Boehringer Ingelheim S.A
Fabricante : Delpharm Reims

Composición: Cada comprimido contiene ácido acetil salicílico 250 mg, paracetamol 200 mg, cafeína 50 mg

Forma farmacéutica: Comprimidos

Indicaciones: Analgésico, Antipirético

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes.
- Broncoespasmo, pólipos nasales, angioedema o urticaria.
- Reacciones alérgicas a ácido acetilsalicílico o aines.
- Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica.
- Trastornos de la coagulación (p. e. Hemofilia).
- Tercer trimestre de embarazo.
- Niños y adolescentes con varicela o cuadro respiratorio viral (riesgo de desarrollar Síndrome de Reye).
- Disfunción hepática severa.
- Insuficiencia renal severa.
- Insuficiencia cardíaca severa no controlada.
- Niños y adolescentes menores de 12 años.
- Tratamiento con Metotrexato en dosis iguales o superiores a 15 mg por semana

Precauciones y advertencias:

Consultar al médico en caso de:

- Tercer trimestre de embarazo y lactancia.
- Trastornos de la función renal
- Insuficiencia hepática moderada.
- Se recomienda que debe iniciar tratamiento con las dosis más bajas.
- El uso concomitante con el ácido acetilsalicílico (asa) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones.
- En el caso del ácido acetilsalicílico (asa) debe evitarse su uso en niños con enfermedades virales agudas.
- Deficiencia de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa.
- Asma, rinitis alérgica y pólipos nasales
- Síndrome de Gylbert.
- Tratamiento con Anticoagulantes, antiagregantes plaquetarios, heparina, trombolíticos, Inhibidores Selectivos de Recaptación de Serotonina
- Previo a procedimientos quirúrgicos
- Más de 3 días de persistencia de fiebre, y más de 10 días de persistencia de dolor.

Reacciones adversas:

Ansiedad, agitación, mareos, temblores, vértigo.

Palpitaciones, taquicardia

Dolor abdominal, trastornos de digestión, náuseas, vómitos, diarrea, esofagitis

Sudoración profusa

En pacientes bajo tratamientos prolongados y a altas dosis de Ácido Acetil Salicílico (AAS) por condiciones reumáticas:

Hemorragias serias.

Hemorragias como sangrado nasal, sangrado de encías.

Hemorragia gastrointestinal que en el largo plazo puede resultar en anemia por deficiencia de hierro, úlceras y perforaciones gastrointestinales, gastritis erosiva, y molestia epigástrica.

Hipersensibilidad (incluyendo shock anafiláctico, angioedema, broncoespasmo, hipotensión, disnea y reacciones cutáneas).

Hipoglucemia

Confusión, somnolencia, dolor de cabeza

Trastornos visuales

Discapacidad auditiva, tinitus

Trastornos de la función hepática

Insuficiencia renal

Paracetamol:

Agranulocitosis, pancitopenia, leucopenia y trombocitopenia.
Hipersensibilidad (incluyendo shock anafiláctico, angioedema, disnea, eritema, urticaria).
Broncoespasmo en individuos alérgicos a los AINES.
Trastornos de la función hepática.
Muy raras veces pueden presentarse reacciones severas en piel (como Síndrome de Stevens-Johnson, necrolisis epidérmica tóxica y pustulosis exantemática generalizada aguda, eritema medicamentoso).

Cafeína:
Inquietud, insomnio.

Interacciones:

Ácido Acetil Salicílico (AAS):

El AAS puede incrementar los efectos y el riesgo de los siguientes medicamentos:

- AINES, corticoides o alcohol; incremento del riesgo de efectos adversos gastrointestinales (p. e. hemorragia gastrointestinal)
- Digoxina, Litio
- Antiagregantes plaquetarios, anticoagulantes, trombolíticos, Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina; incremento del riesgo de sangrado.
- Agentes hipoglucemiantes, ácido valproico, metotrexato.

El AAS puede disminuir los efectos de los diuréticos y los anti-hipertensivos.

El AAS puede incluso disminuir el efecto natriurético de la espironolactona, e inhibir el efecto de los agentes uricosúricos (p. e. probenecid, sulfipirazona).

Paracetamol:

- Probenecid, saliclamida, disminuyen la eliminación del paracetamol e incrementan su toxicidad.
- Colestiramina disminuye la absorción del Paracetamol.

El tratamiento prolongado con paracetamol debe ser supervisado en pacientes que estén siendo tratados con anticoagulantes orales.

Por otro lado, dosis adecuadas de paracetamol pueden causar daño hepático si se toman junto a drogas que provocan inducción enzimática, como ser ciertos hipnóticos y anti-epilépticos (p. e. glutatiamida, fenorbital, fenitoína, carbamazapina), así como

también la rifampicina. Lo mismo aplica para las sustancias potencialmente hepatotóxicas y el abuso de alcohol.

La tasa de absorción del paracetamol puede reducirse cuando se co-administra con drogas que enlentecen el vaciamiento gástrico, resultando en un retraso en el tiempo de acción. La aceleración del vaciado gástrico, p. e. luego de la administración de metoclopramida, lleva a un incremento de la tasa de absorción, acelerando el inicio de acción.

El paracetamol puede prolongar la vida media del cloranfenicol, incrementando el riesgo de toxicidad.

El tratamiento concomitante con AZT (zidovudine) incrementa el riesgo de neutropenia. Por lo tanto, Tomapirina debe ser tomada junto a AZT bajo supervisión médica.

La ingesta de paracetamol puede afectar la determinación de laboratorio del ácido úrico por el ácido fosfotungstico, y de la glucosa en sangre por la glucosa oxidasa-peroxidasa.

Cafeína:

Puede antagonizar los efectos sedativos de varios medicamentos (p. e. barbitúricos, anti-histamínicos). También puede incrementar el efecto taquicárdico causado por otros medicamentos (p. e. simpaticomiméticos, tiroxina).

Los anticonceptivos orales, la cimetidina, la fluvoxamina y el disulfiram reducen el metabolismo hepático de la cafeína, mientras que los barbitúricos y el tabaco lo incrementan.

La cafeína reduce la excreción de la teofilina.

La administración simultánea de analgésicos no incrementa la posible potencial dependencia.

La administración de quinolonas puede retrasar la eliminación de cafeína.

Dosificación y Grupo Etario:

Comprimidos (250mg/200mg/50mg)

- Adultos y adolescentes mayores de 15 años: 1-2 comprimidos hasta 6 comprimidos diarios

Niños de 12 a 14 años: ½ - 1 comprimidos hasta 3 comprimidos diarios.

Vía de administración: Oral

Condición de venta: Venta Libre

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

-Evaluación farmacológica de la Nueva concentración

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

3.1.6.2. TAMIFLU POLVO PARA SUSPENSIÓN ORAL 6 mg/mL

Expediente : 20080130
Radicado : 2014091094
Fecha : 2014/07/24
Interesado : Productos Roche S.A.
Fabricante : F. Hoffmann- La Roche LTD

Composición: Cada g de polvo para suspensión contiene fosfato de oseltamivir 39.4 mg

Forma Farmacéutica: Polvo para suspensión oral

Presentaciones comerciales: Frasco de 100 mL que contiene 0.512 g de fosfato de oseltamivir.

Indicaciones: Tratamiento y profilaxis de infecciones causadas por el virus de la influenza tipo A y B, en niños mayores de un año y en adultos; uso en la profilaxis estacional de la influenza en pacientes inmunodeprimidos adultos y pediátricos. Tratamiento de la influenza en niños a partir de 6 meses de edad.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al Fosfato de Oseltamivir o a algún otro componente del producto.

Precauciones:

Cada frasco de 30 g de Tamiflu en polvo para suspensión oral contiene 25,713 g de sorbitol. Cada dosis de 45 mg de oseltamivir administrada dos veces al día contiene 2,6 g de sorbitol. Esta cifra sobrepasa el límite máximo diario recomendado de sorbitol para las personas con intolerancia hereditaria a la fructosa.

Advertencias: Durante la administración de Tamiflu a pacientes con influenza, predominantemente niños y adolescentes, se han descrito convulsiones y episodios neuropsiquiátricos similares al delirio. En raras ocasiones, estos acontecimientos adversos condujeron a una lesión accidental. No se sabe en qué medida contribuye Tamiflu a estos eventos adversos, descritos también en pacientes con influenza no tratados con Tamiflu. Tres diferentes estudios epidemiológicos a gran escala han confirmado que los pacientes con influenza tratados con Tamiflu el riesgo de sufrir episodios neuropsiquiátricos no es mayor que en los pacientes con influenza que no reciben antivíricos.

Se vigilará estrechamente a los pacientes, sobre todo niños y adolescentes, para detectar si se presentan signos de comportamiento anómalo.

La eficacia de Tamiflu se ha demostrado únicamente en la influenza causada por los virus A y B.

Reacciones adversas: La tabla 1 recoge las reacciones adversas que se produjeron en los estudios del tratamiento y la prevención de la influenza en adultos y adolescentes y se registraron con mayor frecuencia ($\geq 1\%$) con la dosis recomendada de Tamiflu (75 mg 2 veces al día, durante 5 días, para el tratamiento; 75 mg 1 vez al día, durante ≤ 6 semanas, para la prevención) que con el placebo.

La población incluida en los estudios del tratamiento de la influenza estaba formada por adultos y adolescentes por lo demás sanos y por pacientes “de riesgo” (pacientes con un mayor riesgo de sufrir complicaciones asociadas con la influenza, como los ancianos y pacientes con cardiopatías o enfermedades respiratorias crónicas). En general, el perfil de seguridad en los pacientes “en riesgo” fue cualitativamente similar al registrado en los adultos y adolescentes que por lo demás estaban sanos.

El perfil de seguridad descrito en los sujetos que recibieron la dosis recomendada de Tamiflu como prevención (75 mg una vez al día durante ≤ 6 semanas) fue cualitativamente similar al registrado en los estudios de tratamiento de la influenza (tabla 1), a pesar de la mayor duración de la administración en los estudios de prevención.

Tabla 1 Porcentaje de pacientes con reacciones adversas observadas en $\geq 1\%$ de los adultos y adolescentes del grupo del oseltamivir en los estudios de Tamiflu en el tratamiento o la prevención de la influenza (diferencia con placebo $\geq 1\%$)

Clasificación por órganos y sistemas Reacción adversa	Estudios de tratamiento		Prevención		Categoría de Frecuencia
	Oseltamivir (75 mg 2 v/db) n = 2.647	Placebo n = 1.977	Oseltamivir (75 mg 1 v/db) n = 1.945	Placebo n = 1.588	
Trastornos gastrointestinales					
Náuseas	10%	6%	8%	4%	Muy frecuente
Vómitos	8%	3%	2%	1%	Frecuente
Trastornos neurológicos y del sistema nervioso					
Cefalea	2%	1%	17%	16%	Muy frecuente
Trastornos generales					
Dolor	< 1%	< 1%	4%	3%	Frecuente

a La categoría de frecuencia se refiere solo al grupo del oseltamivir. La frecuencia se define según las siguientes categorías: muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$).

b v/d = veces al día

A continuación se muestran los eventos adversos notificados en $\geq 1\%$ de los adultos y adolescentes que recibieron oseltamivir en los estudios de tratamiento (n = 2.647) y de la prevención (n = 1.945) cuando fue superior la frecuencia en los pacientes que recibieron placebo o cuando la diferencia entre los grupos de oseltamivir y del placebo fue $< 1\%$:

Trastornos gastrointestinales (Tamiflu frente a placebo):

- Tratamiento: diarrea (6% frente a 7%), dolor abdominal (incluido el dolor en la zona abdominal superior, 2% frente al 3%)
- Profilaxis: diarrea (3% frente al 4%), dolor en la zona abdominal superior (2% frente al 2%), dispepsia (1% frente a 1%)

Infecciones e infestaciones (Tamiflu frente a placebo):

- Tratamiento: bronquitis (3% frente al 4%), sinusitis (1% frente a 1%), herpes simple (1% frente al 1%)
- Profilaxis: rinofaringitis (4% frente a 4%), infecciones de las vías respiratorias altas (3% frente al 3%), influenza (2% frente al 3%)

Trastornos generales (Tamiflu frente a placebo):

- Tratamiento: mareos (incluido el vértigo, 2% frente al 3%)
- Profilaxis: fatiga (7% frente al 7%), pirexia (2% frente al 2%), enfermedad de tipo gripal (1% frente al 2%), mareos (1% frente al 1%), dolor en una extremidad (1% frente al < 1%)

Trastornos psiquiátricos y del sistema nervioso (Tamiflu frente a placebo):

- Tratamiento: insomnio (1% frente a < 1%)
- Profilaxis: insomnio (1% frente a < 1%)

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos (Tamiflu frente a placebo):

- Tratamiento: tos (2% frente al 2%), congestión nasal (1% frente al 1%)
- Profilaxis: congestión nasal (7% frente al 7%), dolor de garganta (5% frente al 5%), tos (5% frente al 6%), rinorrea (1% frente al 1%)

Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y de los huesos (Tamiflu frente a placebo):

- Profilaxis: dolor de espalda (2% frente a 3%), artralgia (1% frente al 2%), mialgia (1% frente al 1%)

Trastornos del sistema reproductor de la mama (Tamiflu frente a placebo):

- Profilaxis: dismenorrea (3% frente al < 3%)

Tratamiento y prevención de la influenza en los ancianos

No se registraron diferencias clínicamente importantes en el perfil de seguridad entre los 942 ancianos que tomaron Tamiflu o placebo y la población de menor edad (≤ 65 años).

Prevención de la influenza en sujetos inmunodeprimidos

En un estudio de prevención de 12 semanas de duración realizado en 475 sujetos inmunodeprimidos, entre los que había 18 niños de 1-12 años, el perfil de seguridad en los 238 que recibieron Tamiflu fue equiparable al observado previamente en los ensayos clínicos de la profilaxis con Tamiflu.

Tratamiento y prevención de la influenza en niños ≥ 1 año

En los estudios clínicos de tratamiento de la influenza con oseltamivir participaron en total 1.480 niños (incluidos niños de 1-12 años por lo demás sanos y niños de 6-12 años con asma). Un total de 858 niños recibieron tratamiento con suspensión de oseltamivir.

Las reacciones adversas que se registraron en $\geq 1\%$ de los niños de 1-12 años que recibieron oseltamivir en los ensayos clínicos para el tratamiento de la influenza contraída naturalmente ($n = 858$), y con una incidencia $\geq 1\%$ mayor con Tamiflu que con el placebo ($n = 622$) fueron los vómitos (16% con el oseltamivir y 8% con el placebo). En los 148 niños que recibieron la dosis recomendada de Tamiflu una vez al día en un estudio de prevención después de la exposición realizado en hogares ($n = 99$), así como en un estudio aparte, de 6 semanas de duración, de la prevención en una población pediátrica ($n = 49$), los vómitos fueron la reacción adversa más frecuente (8% con oseltamivir y 2% en el grupo que no recibió tratamiento profiláctico). Tamiflu se toleró bien en estos estudios, y los eventos adversos registrados fueron equiparables a los observados anteriormente en estudios del tratamiento pediátrico.

A continuación se muestran los eventos adversos notificados en $\geq 1\%$ de los niños que recibieron oseltamivir en los estudios del tratamiento ($n = 858$) o en $\geq 5\%$ de los niños que participaron en estudios de la prevención ($n = 148$), cuando fue superior la frecuencia en los niños que recibieron el placebo o no recibieron tratamiento profiláctico o cuando la diferencia entre los grupos del oseltamivir y del placebo o la ausencia de profilaxis fue $< 1\%$:

Trastornos gastrointestinales (Tamiflu frente a placebo):

- Tratamiento: diarrea (9% frente al 9%), náuseas (4% frente al 4%), dolor abdominal (incluido dolor en la zona abdominal superior, 3% frente al 3%)

Infecciones e infestaciones (Tamiflu frente a placebo):

- Tratamiento: otitis media (5% frente al 8%), bronquitis (2% frente al 3%), neumonía (1% frente al 3%), sinusitis (1% frente al 2%).

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos (Tamiflu frente a placebo):

- Tratamiento: asma (incluida el asma agravada, 3% frente al 4%), epistaxis (2% frente a 2%)
- Profilaxis: tos (12% frente al 26%), congestión nasal (11% frente al 20%)

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo (Tamiflu frente a placebo):

- Tratamiento: dermatitis (incluida la dermatitis alérgica y la dermatitis atópica, 1% frente al 2%)

Trastornos del oído y del laberinto (Tamiflu frente a placebo):

- Tratamiento: dolor de oído (1% frente a $< 1\%$)

Trastornos oculares (Tamiflu frente a placebo):

- Tratamiento: conjuntivitis (incluidos el ojo rojo, la secreción ocular y el dolor ocular, 1% frente a $< 1\%$)

A continuación se señalan otros eventos adversos notificados en estudios del tratamiento pediátrico que anteriormente cumplían los criterios para ser presentados más atrás, pero que en bases de datos de mayor tamaño no satisfacían los criterios para ser incluidos en los apartados anteriores:

Trastornos de la sangre y del sistema linfático (Tamiflu frente a placebo):

- Tratamiento: linfadenopatía (1% frente a < 1%)

Trastornos del oído y del laberinto (Tamiflu frente a placebo):

Tratamiento: trastorno de la membrana timpánica (<1% frente al 1%).

Interacciones: De la información obtenida en los estudios de farmacología y farmacocinética del fosfato de oseltamivir se deduce que son improbables interacciones clínicamente importantes.

El fosfato de oseltamivir se transforma ampliamente en su metabolito activo por acción de esterasas, predominantemente hepáticas. Los estudios publicados no contienen muchas descripciones de interacciones farmacológicas debidas a competición por las esterasas. La reducida unión del oseltamivir y su metabolito activo a las proteínas indica que no son probables interacciones por desplazamiento farmacológico.

Los estudios *in vitro* han demostrado que ni el fosfato de oseltamivir ni su metabolito activo constituyen un sustrato propicio para las oxidasas de función mixta del sistema del citocromo P450 ni para las glucuroniltransferasas. De acuerdo con el mecanismo de acción, no hay fundamentos para suponer interacciones con los anticonceptivos orales.

La cimetidina —inhibidor inespecífico de las isoformas del sistema del citocromo P450 y competidor por la secreción tubular renal de los fármacos básicos o catiónicos— no altera las concentraciones plasmáticas del oseltamivir ni de su metabolito activo.

Teniendo en cuenta el margen de seguridad de la mayoría de estos fármacos, las características de la eliminación del metabolito activo (filtración glomerular y secreción tubular aniónica) y la capacidad de excreción por estas vías, no es probable que se den interacciones farmacológicas clínicamente importantes. La coadministración de probenecida duplica aproximadamente la exposición al metabolito activo, como consecuencia del descenso de la secreción tubular renal. Sin embargo, dado el amplio margen de seguridad del metabolito activo, no es necesario ningún ajuste posológico si el fosfato de oseltamivir se coadministra con probenecid.

La coadministración de amoxicilina no modifica las concentraciones plasmáticas de ninguno de ambos fármacos, lo cual indica que no compiten apenas por la vía de secreción aniónica. La administración concomitante de paracetamol no altera la concentración plasmática de oseltamivir, de su metabolito activo o del paracetamol. No

se han observado interacciones farmacocinéticas entre el oseltamivir o su metabolito principal cuando Tamiflu se administra con paracetamol, ácido acetilsalicílico, cimetidina, antiácidos (hidróxidos de magnesio y aluminio y carbonatos de calcio), warfarina, rimantadina o amantadina.

En los ensayos clínicos de fase III de tratamiento y prevención de la influenza, Tamiflu se ha administrado junto con fármacos de uso frecuente, como IECA (enalapril, captopril), diuréticos tiazídicos (bendrofluacida), antibióticos (penicilina, cefalosporinas, acitromicina, eritromicina y doxiciclina), antihistamínicos H₂ (ranitidina, cimetidina), bloqueantes β (propranolol), xantinas (teofilina), simpaticomiméticos (seudoefedrina), opioides (codeína), corticosteroides, broncodilatadores inhalados y analgésicos (ácido acetilsalicílico, ibuprofeno, paracetamol). No se han observado cambios ni en el tipo ni en la frecuencia de los acontecimientos adversos como consecuencia de la coadministración de Tamiflu con estos compuestos.

Dosificación y Grupo Etario: Tamiflu puede tomarse con o sin alimentos. Ahora bien, en algunos pacientes puede mejorar la tolerabilidad de Tamiflu si éste se toma con alimentos.

Dosis habitual

Tratamiento de la influenza

El tratamiento debe iniciarse dentro de los dos días siguientes al comienzo de los síntomas gripales.

Adultos y adolescentes

La dosis oral recomendada de Tamiflu en cápsulas para adultos y adolescentes ≥ 13 años es de 75 mg dos veces al día, durante 5 días. Los adultos y los adolescentes ≥ 13 años con dificultad para deglutir las cápsulas pueden recibir una dosis de 75 mg de Tamiflu en suspensión dos veces al día, durante 5 días.

Niños

Los niños con un peso > 40 kg que puedan deglutir las cápsulas también pueden recibir tratamiento con una cápsula de 75 mg dos veces al día o una cápsula de 30 mg más otra de 45 mg dos veces al día, como alternativa a la dosis recomendada de Tamiflu en suspensión.

La dosis oral recomendada de Tamiflu en los niños ≥ 1 año de edad es:

Peso corporal	Dosis recomendada durante 5 días	Cantidad de suspensión oral (6mg/mL)
≤ 15 kg	30 mg 2 veces al día	5.0 mL 2 veces al día
> 15 to 23 kg	45 mg 2 veces al día	7.5 mL 2 veces al día
> 23 kg to 40 kg	60 mg 2 veces al día	10.0 mL 2 veces al día
> 40 kg	75 mg 2 veces al día	12.5 mL 2 veces al día

Niños entre 6 meses y 1 año de edad

La dosis oral recomendada de Tamiflu en niños de 6-12 meses es de 3 mg/kg 2 veces al día durante 5 días.

La dosis oral recomendada de Tamiflu en los niños entre 6 meses y 1 año es de*:

Peso corporal	Dosis recomendada durante 5 días	Cantidad de suspensión oral (6 mg/ml)
3 kg	9 mg 2 veces al día	1,5 ml 2 veces al día
4 kg	12 mg 2 veces al día	2,0 ml 2 veces al día
5 kg	15 mg 2 veces al día	2,5 ml 2 veces al día
6 kg	18 mg 2 veces al día	3,0 ml 2 veces al día
7 kg	21 mg 2 veces al día	3,5 ml 2 veces al día
8 kg	24 mg 2 veces al día	4,0 ml 2 veces al día
9 kg	27 mg 2 veces al día	4,5 ml 2 veces al día
10 kg	30 mg 2 veces al día	5,0 ml 2 veces al día

* No se ha concebido esta tabla para que contenga todos los posibles pesos de esta población. En todos los pacientes entre 6 meses y 1 año, se debe usar una dosis de 3 mg/kg para determinar la dosis, independientemente del peso del paciente.

Prevención de la influenza

Adultos y adolescentes

La dosis oral recomendada de Tamiflu para la prevención de la influenza tras el contacto estrecho con una persona infectada es de 75 mg una vez al día, durante 10 días. Se debe iniciar el tratamiento en el plazo de 2 días después de la exposición. La dosis recomendada para la prevención durante un brote comunitario de influenza es de 75 mg una vez al día. Se ha demostrado su seguridad y eficacia durante un período de hasta 6 semanas. La protección se mantiene tanto tiempo como dure la administración.

Niños ≥ 1 año de edad

Los niños con un peso >40 kg que puedan deglutir las cápsulas, también pueden recibir tratamiento profiláctico con una cápsula de 75 mg 1 vez al día o una cápsula de 30 mg más una cápsula de 45 mg 1 vez al día, durante 10 días, como alternativa a la dosis recomendada de Tamiflu en suspensión.

Dosis oral profiláctica de Tamiflu recomendada para niños ≥ 1 año

<i>Peso corporal</i>	<i>Dosis recomendada durante 10 días</i>	<i>Cantidad de suspensión oral (6 mg/mL)</i>
≤ 15 kg	30 mg 1 vez al día	5.0 mL una vez al día
> 15 to 23 kg	45 mg 1 vez al día	7.5 mL una vez al día
> 23 kg to 40 kg	60 mg 1 vez al día	10.0 mL una vez al día
> 40 kg	75 mg 1 vez al día	12.5 mL una vez al día

Es recomendable que el farmacéutico prepare la suspensión oral de Tamiflu antes de dispensarla al paciente.

Pautas posológicas especiales

Pacientes con insuficiencia renal

Tratamiento de la influenza

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con un aclaramiento de creatinina >60 ml/min. En los pacientes con un aclaramiento de creatinina $>30-60$ ml/min se recomienda reducir la dosis de Tamiflu a 30 mg dos veces al día, durante 5 días. En los pacientes con un aclaramiento de creatinina de 10-30 ml/min se recomienda reducir la dosis de Tamiflu a 30 mg una vez al día, durante 5 días. A los pacientes en hemodiálisis periódica se les puede administrar una dosis inicial de 30 mg de Tamiflu antes de comenzar la diálisis si se presentan síntomas gripales en las 48 horas entre las sesiones de diálisis. Para mantener la concentración plasmática en un nivel terapéutico, debe administrarse una dosis de 30 mg después de cada sesión de hemodiálisis. En los pacientes en diálisis peritoneal se recomienda para el tratamiento una dosis de 30 mg de Tamiflu administrada antes de comenzar la diálisis, seguida de nuevas dosis de 30 mg cada 5 días. La farmacocinética del oseltamivir no se ha estudiado en pacientes con "nefropatía terminal" (es decir, con un aclaramiento de creatinina <10 ml/min) no dializados, por lo que no pueden darse pautas posológicas para este grupo.

Prevención de la influenza

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con un aclaramiento de creatinina >60 ml/min. En los pacientes con un aclaramiento de creatinina $>30-60$ ml/min se recomienda reducir la dosis de Tamiflu a 30 mg una vez al día. En los pacientes con un aclaramiento de creatinina de 10-30 ml/min que reciben Tamiflu, se recomienda reducir la dosis a 30 mg cada 2 días. A los pacientes en hemodiálisis periódica se les puede administrar una dosis inicial de 30 mg de Tamiflu antes de comenzar la diálisis. Para mantener la concentración plasmática en un nivel terapéutico, debe administrarse una dosis de 30 mg después de cada dos sesiones de hemodiálisis. En los pacientes en diálisis peritoneal, se recomienda para la profilaxis una dosis inicial de 30 mg de Tamiflu

administrada antes de iniciar la diálisis, seguida de nuevas dosis de 30 mg cada 7 días. La farmacocinética del oseltamivir no se ha estudiado en pacientes con "enfermedad renal terminal" (es decir, con un aclaramiento de creatinina <10 ml/min) no dializados, por lo que no pueden darse pautas posológicas para este grupo.

Pacientes con insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción hepática leve o moderada, tanto en el tratamiento como en la prevención de la influenza. No se han estudiado la seguridad ni la farmacocinética en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Pacientes inmunodeprimidos

Se recomienda la prevención estacional durante 12 semanas en los pacientes inmunodeprimidos ≥ 1 año de edad. No es necesario ajustar la dosis.

Ancianos

Ni el tratamiento ni la prevención de la influenza con Tamiflu requieren ajustes posológicos en los pacientes ancianos.

Niños

No se ha estudiado la eficacia de Tamiflu en niños menores de 1 año. Los datos farmacocinéticos indican que una dosis de 3 mg/kg 2 veces al día en niños de 6-12 meses de edad da lugar a concentraciones plasmáticas del profármaco y del metabolito activo que previsiblemente serán eficaces desde el punto de vista clínico, con un perfil de seguridad comparable al observado en niños de mayor edad y adultos

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de la evaluación farmacológica de la nueva concentración para el producto de la referencia. Adicionalmente el interesado solicita aprobación de la información para prescribir e inserto versión marzo 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, teniendo en cuenta el concepto 3.6.5. de la presente Acta:

Composición: Cada g de polvo para suspensión contiene fosfato de oseltamivir 39.4 mg

Forma Farmacéutica: Polvo para suspensión oral

Presentaciones comerciales: Frasco de 100 mL que contiene 0.512 g de fosfato de oseltamivir.

Indicaciones: Tratamiento y profilaxis de infecciones causadas por el virus de la influenza tipo A y B, en niños mayores de un año y en adultos. Tratamiento de la influenza en niños a partir de 6 meses de edad.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al Fosfato de Oseltamivir o a algún otro componente del producto.

Precauciones:

Cada frasco de 30 g de Tamiflu en polvo para suspensión oral contiene 25,713 g de sorbitol. Cada dosis de 45 mg de oseltamivir administrada dos veces al día contiene 2,6 g de sorbitol. Esta cifra sobrepasa el límite máximo diario recomendado de sorbitol para las personas con intolerancia hereditaria a la fructosa.

Advertencias: Durante la administración de Tamiflu a pacientes con influenza, predominantemente niños y adolescentes, se han descrito convulsiones y episodios neuropsiquiátricos similares al delirio. En raras ocasiones, estos acontecimientos adversos condujeron a una lesión accidental. No se sabe en qué medida contribuye Tamiflu a estos eventos adversos, descritos también en pacientes con influenza no tratados con Tamiflu. Tres diferentes estudios epidemiológicos a gran escala han confirmado que los pacientes con influenza tratados con Tamiflu el riesgo de sufrir episodios neuropsiquiátricos no es mayor que en los pacientes con influenza que no reciben antivíricos.

Se vigilará estrechamente a los pacientes, sobre todo niños y adolescentes, para detectar si se presentan signos de comportamiento anómalo.

La eficacia de Tamiflu se ha demostrado únicamente en la influenza causada por los virus A y B.

La eficacia no se ha establecido en pacientes que inician la terapia después de 48 horas de los síntomas.

No es un sustituto de la vacunación anual de la influenza.

La susceptibilidad a Oseltamivir de las cepas circulantes del virus de la influenza ha demostrado ser muy variable. Por lo tanto los médicos a la hora de decidir si se debe utilizar Oseltamivir, deben tener en cuenta la información más reciente disponible sobre los patrones de susceptibilidad a Oseltamivir de los virus que circulan en ese momento.

Se han reportado casos de anafilaxis y reacciones cutáneas serias como síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y eritema multiforme. Se debe Suspender el Oseltamivir e iniciar el tratamiento adecuado en caso que se presente o se sospeche de reacciones alérgicas.

Reacciones adversas: La tabla 1 recoge las reacciones adversas que se produjeron en los estudios del tratamiento y la prevención de la influenza en adultos y adolescentes y se registraron con mayor frecuencia ($\geq 1\%$) con la dosis recomendada de Tamiflu (75 mg 2 veces al día, durante 5 días, para el tratamiento; 75 mg 1 vez al día, durante ≤ 6 semanas, para la prevención) que con el placebo.

La población incluida en los estudios del tratamiento de la influenza estaba formada por adultos y adolescentes por lo demás sanos y por pacientes “de riesgo” (pacientes con un mayor riesgo de sufrir complicaciones asociadas con la influenza, como los ancianos y pacientes con cardiopatías o enfermedades respiratorias crónicas). En general, el perfil de seguridad en los pacientes “en riesgo” fue cualitativamente similar al registrado en los adultos y adolescentes que por lo demás estaban sanos.

El perfil de seguridad descrito en los sujetos que recibieron la dosis recomendada de Tamiflu como prevención (75 mg una vez al día durante ≤ 6 semanas) fue cualitativamente similar al registrado en los estudios de tratamiento de la influenza (tabla 1), a pesar de la mayor duración de la administración en los estudios de prevención.

Tabla 1 Porcentaje de pacientes con reacciones adversas observadas en $\geq 1\%$ de los adultos y adolescentes del grupo del oseltamivir en los estudios de Tamiflu en el tratamiento o la prevención de la influenza (diferencia con placebo $\geq 1\%$)

Clasificación por órganos y sistemas Reacción adversa	Estudios de tratamiento	Prevención	Categoría de Frecuencia
----------------------------------------------------------	-------------------------	------------	-------------------------

	Oseltamivir (75 mg 2 v/db) n = 2.647	Placebo n = 1.977	Oseltamivir (75 mg 1 v/db) n = 1.945	Placebo n = 1.588	
Trastornos gastrointestinales					
Náuseas	10%	6%	8%	4%	Muy frecuente
Vómitos	8%	3%	2%	1%	Frecuente
Trastornos neurológicos y del sistema nervioso					
Cefalea	2%	1%	17%	16%	Muy frecuente
Trastornos generales					
Dolor	< 1%	< 1%	4%	3%	Frecuente

a La categoría de frecuencia se refiere solo al grupo del oseltamivir. La frecuencia se define según las siguientes categorías: muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$).
b v/d = veces al día

A continuación se muestran los eventos adversos notificados en $\geq 1\%$ de los adultos y adolescentes que recibieron oseltamivir en los estudios de tratamiento (n = 2.647) y de la prevención (n = 1.945) cuando fue superior la frecuencia en los pacientes que recibieron placebo o cuando la diferencia entre los grupos de oseltamivir y del placebo fue $< 1\%$:

Trastornos gastrointestinales (Tamiflu frente a placebo):

- Tratamiento: diarrea (6% frente a 7%), dolor abdominal (incluido el dolor en la zona abdominal superior, 2% frente al 3%)
- Profilaxis: diarrea (3% frente al 4%), dolor en la zona abdominal superior (2% frente al 2%), dispepsia (1% frente a 1%)

Infecciones e infestaciones (Tamiflu frente a placebo):

- Tratamiento: bronquitis (3% frente al 4%), sinusitis (1% frente a 1%), herpes simple (1% frente al 1%)
- Profilaxis: rinofaringitis (4% frente a 4%), infecciones de las vías respiratorias altas (3% frente al 3%), influenza (2% frente al 3%)

Trastornos generales (Tamiflu frente a placebo):

- Tratamiento: mareos (incluido el vértigo, 2% frente al 3%)
- Profilaxis: fatiga (7% frente al 7%), pirexia (2% frente al 2%), enfermedad de tipo gripal (1% frente al 2%), mareos (1% frente al 1%), dolor en una extremidad (1% frente al $< 1\%$)

Trastornos psiquiátricos y del sistema nervioso (Tamiflu frente a placebo):

- Tratamiento: insomnio (1% frente a < 1%)
- Profilaxis: insomnio (1% frente a < 1%)

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos (Tamiflu frente a placebo):

- Tratamiento: tos (2% frente al 2%), congestión nasal (1% frente al 1%)
- Profilaxis: congestión nasal (7% frente al 7%), dolor de garganta (5% frente al 5%), tos (5% frente al 6%), rinorrea (1% frente al 1%)

Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y de los huesos (Tamiflu frente a placebo):

- Profilaxis: dolor de espalda (2% frente a 3%), artralgia (1% frente al 2%), mialgia (1% frente al 1%)

Trastornos del sistema reproductor de la mama (Tamiflu frente a placebo):

- Profilaxis: dismenorrea (3% frente al < 3%)

Tratamiento y prevención de la influenza en los ancianos

No se registraron diferencias clínicamente importantes en el perfil de seguridad entre los 942 ancianos que tomaron Tamiflu o placebo y la población de menor edad (≤ 65 años).

Prevención de la influenza en sujetos inmunodeprimidos

En un estudio de prevención de 12 semanas de duración realizado en 475 sujetos inmunodeprimidos, entre los que había 18 niños de 1-12 años, el perfil de seguridad en los 238 que recibieron Tamiflu fue equiparable al observado previamente en los ensayos clínicos de la profilaxis con Tamiflu.

Tratamiento y prevención de la influenza en niños ≥ 1 año

En los estudios clínicos de tratamiento de la influenza con oseltamivir participaron en total 1.480 niños (incluidos niños de 1-12 años por lo demás sanos y niños de 6-12 años con asma). Un total de 858 niños recibieron tratamiento con suspensión de oseltamivir.

Las reacciones adversas que se registraron en $\geq 1\%$ de los niños de 1-12 años que recibieron oseltamivir en los ensayos clínicos para el tratamiento de la influenza contraída naturalmente ($n = 858$), y con una incidencia $\geq 1\%$ mayor con Tamiflu que con el placebo ($n = 622$) fueron los vómitos (16% con el oseltamivir y 8% con el placebo). En los 148 niños que recibieron la dosis recomendada de Tamiflu una vez al día en un estudio de prevención después de la exposición realizado en hogares ($n = 99$), así como en un estudio aparte, de 6 semanas de duración, de la

prevención en una población pediátrica (n = 49), los vómitos fueron la reacción adversa más frecuente (8% con oseltamivir y 2% en el grupo que no recibió tratamiento profiláctico). Tamiflu se toleró bien en estos estudios, y los eventos adversos registrados fueron equiparables a los observados anteriormente en estudios del tratamiento pediátrico.

A continuación se muestran los eventos adversos notificados en $\geq 1\%$ de los niños que recibieron oseltamivir en los estudios del tratamiento (n = 858) o en $\geq 5\%$ de los niños que participaron en estudios de la prevención (n = 148), cuando fue superior la frecuencia en los niños que recibieron el placebo o no recibieron tratamiento profiláctico o cuando la diferencia entre los grupos del oseltamivir y del placebo o la ausencia de profilaxis fue $< 1\%$:

Trastornos gastrointestinales (Tamiflu frente a placebo):

- Tratamiento: diarrea (9% frente al 9%), náuseas (4% frente al 4%), dolor abdominal (incluido dolor en la zona abdominal superior, 3% frente al 3%)

Infecciones e infestaciones (Tamiflu frente a placebo):

- Tratamiento: otitis media (5% frente al 8%), bronquitis (2% frente al 3%), neumonía (1% frente al 3%), sinusitis (1% frente al 2%).

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos (Tamiflu frente a placebo):

- Tratamiento: asma (incluida el asma agravada, 3% frente al 4%), epistaxis (2% frente a 2%)
- Profilaxis: tos (12% frente al 26%), congestión nasal (11% frente al 20%)

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo (Tamiflu frente a placebo):

- Tratamiento: dermatitis (incluida la dermatitis alérgica y la dermatitis atópica, 1% frente al 2%)

Trastornos del oído y del laberinto (Tamiflu frente a placebo):

- Tratamiento: dolor de oído (1% frente a $< 1\%$)

Trastornos oculares (Tamiflu frente a placebo):

- Tratamiento: conjuntivitis (incluidos el ojo rojo, la secreción ocular y el dolor ocular, 1% frente a $< 1\%$)

A continuación se señalan otros eventos adversos notificados en estudios del tratamiento pediátrico que anteriormente cumplían los criterios para ser presentados más atrás, pero que en bases de datos de mayor tamaño no satisfacían los criterios para ser incluidos en los apartados anteriores:

Trastornos de la sangre y del sistema linfático (Tamiflu frente a placebo):

- Tratamiento: linfadenopatía (1% frente a < 1%)

Trastornos del oído y del laberinto (Tamiflu frente a placebo):

Tratamiento: trastorno de la membrana timpánica (<1% frente al 1%).

Interacciones: De la información obtenida en los estudios de farmacología y farmacocinética del fosfato de oseltamivir se deduce que son improbables interacciones clínicamente importantes.

El fosfato de oseltamivir se transforma ampliamente en su metabolito activo por acción de esterasas, predominantemente hepáticas. Los estudios publicados no contienen muchas descripciones de interacciones farmacológicas debidas a competición por las esterasas. La reducida unión del oseltamivir y su metabolito activo a las proteínas indica que no son probables interacciones por desplazamiento farmacológico.

Los estudios *in vitro* han demostrado que ni el fosfato de oseltamivir ni su metabolito activo constituyen un sustrato propicio para las oxidasas de función mixta del sistema del citocromo P450 ni para las glucuroniltransferasas. De acuerdo con el mecanismo de acción, no hay fundamentos para suponer interacciones con los anticonceptivos orales.

La cimetidina —inhibidor inespecífico de las isoformas del sistema del citocromo P450 y competidor por la secreción tubular renal de los fármacos básicos o catiónicos— no altera las concentraciones plasmáticas del oseltamivir ni de su metabolito activo.

Teniendo en cuenta el margen de seguridad de la mayoría de estos fármacos, las características de la eliminación del metabolito activo (filtración glomerular y secreción tubular aniónica) y la capacidad de excreción por estas vías, no es probable que se den interacciones farmacológicas clínicamente importantes. La coadministración de probenecida duplica aproximadamente la exposición al metabolito activo, como consecuencia del descenso de la secreción tubular renal. Sin embargo, dado el amplio margen de seguridad del metabolito activo, no es necesario ningún ajuste posológico si el fosfato de oseltamivir se coadministra con probenecid.

La coadministración de amoxicilina no modifica las concentraciones plasmáticas de ninguno de ambos fármacos, lo cual indica que no compiten apenas por la vía de secreción aniónica. La administración concomitante de paracetamol no altera la concentración plasmática de oseltamivir, de su metabolito activo o del paracetamol. No se han observado interacciones farmacocinéticas entre el

oseltamivir o su metabolito principal cuando Tamiflu se administra con paracetamol, ácido acetilsalicílico, cimetidina, antiácidos (hidróxidos de magnesio y aluminio y carbonatos de calcio), warfarina, rimantadina o amantadina.

En los ensayos clínicos de fase III de tratamiento y prevención de la influenza, Tamiflu se ha administrado junto con fármacos de uso frecuente, como IECA (enalapril, captopril), diuréticos tiazídicos (bendrofluacida), antibióticos (penicilina, cefalosporinas, acitromicina, eritromicina y doxiciclina), antihistamínicos H₂ (ranitidina, cimetidina), bloqueantes β (propranolol), xantinas (teofilina), simpaticomiméticos (seudoefedrina), opioides (codeína), corticosteroides, broncodilatadores inhalados y analgésicos (ácido acetilsalicílico, ibuprofeno, paracetamol). No se han observado cambios ni en el tipo ni en la frecuencia de los acontecimientos adversos como consecuencia de la coadministración de Tamiflu con estos compuestos.

Dosificación y Grupo Etario: Tamiflu puede tomarse con o sin alimentos. Ahora bien, en algunos pacientes puede mejorar la tolerabilidad de Tamiflu si éste se toma con alimentos.

Dosis habitual

Tratamiento de la influenza

El tratamiento debe iniciarse dentro de los dos días siguientes al comienzo de los síntomas gripales.

Adultos y adolescentes

La dosis oral recomendada de Tamiflu en cápsulas para adultos y adolescentes \geq 13 años es de 75 mg dos veces al día, durante 5 días. Los adultos y los adolescentes \geq 13 años con dificultad para deglutir las cápsulas pueden recibir una dosis de 75 mg de Tamiflu en suspensión dos veces al día, durante 5 días.

Niños

Los niños con un peso $>$ 40 kg que puedan deglutir las cápsulas también pueden recibir tratamiento con una cápsula de 75 mg dos veces al día o una cápsula de 30 mg más otra de 45 mg dos veces al día, como alternativa a la dosis recomendada de Tamiflu en suspensión.

La dosis oral recomendada de Tamiflu en los niños \geq 1 año de edad es:

Peso corporal	Dosis recomendada durante 5 días	Cantidad de suspensión oral (6mg/mL)
≤ 15 kg	30 mg 2 veces al día	5.0 mL 2 veces al día
> 15 to 23 kg	45 mg 2 veces al día	7.5 mL 2 veces al día
> 23 kg to 40 kg	60 mg 2 veces al día	10.0 mL 2 veces al día
> 40 kg	75 mg 2 veces al día	12.5 mL 2 veces al día

Niños entre 6 meses y 1 año de edad

La dosis oral recomendada de Tamiflu en niños de 6-12 meses es de 3 mg/kg 2 veces al día durante 5 días.

La dosis oral recomendada de Tamiflu en los niños entre 6 meses y 1 año es de*:

Peso corporal	Dosis recomendada durante 5 días	Cantidad de suspensión oral (6 mg/ml)
3 kg	9 mg 2 veces al día	1,5 ml 2 veces al día
4 kg	12 mg 2 veces al día	2,0 ml 2 veces al día
5 kg	15 mg 2 veces al día	2,5 ml 2 veces al día
6 kg	18 mg 2 veces al día	3,0 ml 2 veces al día
7 kg	21 mg 2 veces al día	3,5 ml 2 veces al día
8 kg	24 mg 2 veces al día	4,0 ml 2 veces al día
9 kg	27 mg 2 veces al día	4,5 ml 2 veces al día
10 kg	30 mg 2 veces al día	5,0 ml 2 veces al día

* No se ha concebido esta tabla para que contenga todos los posibles pesos de esta población. En todos los pacientes entre 6 meses y 1 año, se debe usar una dosis de 3 mg/kg para determinar la dosis, independientemente del peso del paciente.

Prevención de la influenza

Adultos y adolescentes

La dosis oral recomendada de Tamiflu para la prevención de la influenza tras el contacto estrecho con una persona infectada es de 75 mg una vez al día, durante 10 días. Se debe iniciar el tratamiento en el plazo de 2 días después de la exposición. La dosis recomendada para la prevención durante un brote comunitario de influenza es de 75 mg una vez al día. Se ha demostrado su seguridad y eficacia durante un período de hasta 6 semanas. La protección se mantiene tanto tiempo como dure la administración.

Niños ≥ 1 año de edad

Los niños con un peso >40 kg que puedan deglutir las cápsulas, también pueden recibir tratamiento profiláctico con una cápsula de 75 mg 1 vez al día o una

cápsula de 30 mg más una cápsula de 45 mg 1 vez al día, durante 10 días, como alternativa a la dosis recomendada de Tamiflu en suspensión.

Dosis oral profiláctica de Tamiflu recomendada para niños ≥ 1 año

<i>Peso corporal</i>	<i>Dosis recomendada durante 10 días</i>	<u>Cantidad de suspensión oral (6 mg/mL)</u>
≤ 15 kg	30 mg 1 vez al día	5.0 mL una vez al día
> 15 to 23 kg	45 mg 1 vez al día	7.5 mL una vez al día
> 23 kg to 40 kg	60 mg 1 vez al día	10.0 mL una vez al día
> 40 kg	75 mg 1 vez al día	12.5 mL una vez al día

Es recomendable que el farmacéutico prepare la suspensión oral de Tamiflu antes de dispensarla al paciente.

Pautas posológicas especiales

Pacientes con insuficiencia renal

Tratamiento de la influenza

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con un aclaramiento de creatinina >60 ml/min. En los pacientes con un aclaramiento de creatinina $>30-60$ ml/min se recomienda reducir la dosis de Tamiflu a 30 mg dos veces al día, durante 5 días. En los pacientes con un aclaramiento de creatinina de $10-30$ ml/min se recomienda reducir la dosis de Tamiflu a 30 mg una vez al día, durante 5 días. A los pacientes en hemodiálisis periódica se les puede administrar una dosis inicial de 30 mg de Tamiflu antes de comenzar la diálisis si se presentan síntomas gripales en las 48 horas entre las sesiones de diálisis. Para mantener la concentración plasmática en un nivel terapéutico, debe administrarse una dosis de 30 mg después de cada sesión de hemodiálisis. En los pacientes en diálisis peritoneal se recomienda para el tratamiento una dosis de 30 mg de Tamiflu administrada antes de comenzar la diálisis, seguida de nuevas dosis de 30 mg cada 5 días. La farmacocinética del oseltamivir no se ha estudiado en pacientes con "nefropatía terminal" (es decir, con un aclaramiento de creatinina <10 ml/min) no dializados, por lo que no pueden darse pautas posológicas para este grupo.

Prevención de la influenza

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con un aclaramiento de creatinina >60 ml/min. En los pacientes con un aclaramiento de creatinina $>30-60$ ml/min se recomienda reducir la dosis de Tamiflu a 30 mg una vez al día. En los pacientes con un aclaramiento de creatinina de $10-30$ ml/min que reciben Tamiflu, se recomienda reducir la dosis a 30 mg cada 2 días. A los pacientes en

hemodiálisis periódica se les puede administrar una dosis inicial de 30 mg de Tamiflu antes de comenzar la diálisis. Para mantener la concentración plasmática en un nivel terapéutico, debe administrarse una dosis de 30 mg después de cada dos sesiones de hemodiálisis. En los pacientes en diálisis peritoneal, se recomienda para la profilaxis una dosis inicial de 30 mg de Tamiflu administrada antes de iniciar la diálisis, seguida de nuevas dosis de 30 mg cada 7 días. La farmacocinética del oseltamivir no se ha estudiado en pacientes con "enfermedad renal terminal" (es decir, con un aclaramiento de creatinina <10 ml/min) no dializados, por lo que no pueden darse pautas posológicas para este grupo.

Pacientes con insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción hepática leve o moderada, tanto en el tratamiento como en la prevención de la influenza. No se han estudiado la seguridad ni la farmacocinética en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Pacientes inmunodeprimidos

Se recomienda la prevención estacional durante 12 semanas en los pacientes inmunodeprimidos ≥ 1 año de edad. No es necesario ajustar la dosis.

Ancianos

Ni el tratamiento ni la prevención de la influenza con Tamiflu requieren ajustes posológicos en los pacientes ancianos.

Niños

No se ha estudiado la eficacia de Tamiflu en niños menores de 1 año. Los datos farmacocinéticos indican que una dosis de 3 mg/kg 2 veces al día en niños de 6-12 meses de edad da lugar a concentraciones plasmáticas del profármaco y del metabolito activo que previsiblemente serán eficaces desde el punto de vista clínico, con un perfil de seguridad comparable al observado en niños de mayor edad y adultos

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 4.1.3.0.N10

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

3.1.6.3. FACTANE® 200UI/mL

Expediente : 20083795
Radicado : 2014134321
Fecha : 2014/10/17
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.
Fabricante : Lfb Biomedicaments

Composición: Cada 1mL de Solución reconstituida contiene Factor VIII humano de coagulación 200 UI

Forma farmacéutica: Polvo y disolvente para solución inyectable

Presentaciones:

Factane 1000 UI/5mL
Factane 2000 UI/10mL

Indicaciones:

El factor VIII humano de coagulación está indicado para el tratamiento y la prevención de episodios hemorrágicos y durante la cirugía en la deficiencia del factor VIII (hemofilia A), tanto en pacientes tratados como en pacientes no tratados previamente y que no presenten inhibidores frente al factor VIII.

Puede continuarse el tratamiento en pacientes que hayan desarrollado inhibidores del factor VIII (anticuerpos neutralizantes) en niveles inferiores a 5 unidades Bethesda (BU) si se sigue obteniendo una respuesta clínica y los niveles de factor VIII circulante aumentan.

El factor VIII humano de coagulación está indicado en el tratamiento de inhibidores mediante inducción de tolerancia inmunológica.

Factane no contiene cantidades eficaces de factor de von Willebrand y, por lo tanto, no está indicado en monoterapia para el tratamiento de pacientes con la enfermedad de von Willebrand.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a alguno de los componentes del preparado.

Precauciones y Advertencias:

La terapia de sustitución con factor VIII humano de coagulación con el fin de tratar la hemofilia A en pacientes sin y especialmente con inhibidores del factor VIII debe ser gestionada o supervisada por un especialista en hemofilia.

Como todo medicamento que contiene proteínas y que se administra por vía intravenosa, Factane puede provocar reacciones alérgicas.

Debe informarse a los enfermos acerca de los signos iniciales de las reacciones de hipersensibilidad como edema, urticaria, urticaria generalizada, opresión en el pecho, respiración sibilante, hipotensión y anafilaxia.

Si se presentan estos síntomas, debe interrumpirse inmediatamente la administración. En caso de choque anafiláctico, deberá instaurarse un tratamiento sintomático del estado de choque.

Las fórmulas indicadas anteriormente para el cálculo de la posología sirven para obtener una estimación de la dosis necesaria. Sin embargo, se recomienda encarecidamente realizar periódicamente los análisis de laboratorio adecuados para confirmar que se han alcanzado y se mantienen los niveles plasmáticos de factor VIII deseados.

Principalmente en el caso de intervenciones de cirugía mayor, se debe monitorizar la terapia de sustitución con precisión mediante pruebas de coagulación.

Si no se obtiene una respuesta clínica o si no se alcanzan los niveles esperados de factor VIII después de tratamientos repetidos con una dosis aparentemente adecuada de factor VIII humano de coagulación, se debe realizar una prueba para determinar si el paciente ha desarrollado inhibidores del factor VIII (anticuerpos que neutralizan el factor VIII). A continuación, se debe comprobar la presencia de inhibidores en el plasma y cuantificar los niveles de inhibidores en unidades internacionales mediante pruebas de laboratorio adecuadas, en particular en pacientes no tratados previamente, denominados PUP (del inglés previously untreated patients).

Al administrar medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humanos, no puede descartarse por completo la aparición de enfermedades infecciosas debidas a la transmisión de agentes infecciosos. Esto también es aplicable a agentes patógenos de naturaleza aún desconocida. Sin embargo, el riesgo de transmisión de agentes infecciosos se reduce mediante:

- La selección estricta de los donantes mediante una entrevista médica y el cribado de cada donación, sobre todo para la detección de los tres virus patogénicos principales: VIH, VHB y VHC.
- El análisis de las mezclas de plasma para detectar material genómico del virus de la hepatitis C.
- El uso de procedimientos de eliminación o inactivación vírica durante el proceso de producción previamente validados a través de virus modelo y considerados eficaces frente a VIH, VHB, VHC, parvovirus B19 y VHA.

Sin embargo, los procedimientos de eliminación o inactivación vírica pueden tener un valor limitado frente a ciertos virus especialmente resistentes, como el parvovirus B19.

Se recomienda vacunar adecuadamente (hepatitis A y hepatitis B) a los pacientes tratados con factores de coagulación.

Reacciones adversas:

La formación de inhibidores del factor VIII es una complicación conocida del tratamiento de pacientes con hemofilia A que puede dar lugar a una ausencia de respuesta clínica.

Durante los estudios de seguridad a largo plazo realizados en 13 pacientes con hemofilia grave tratados anteriormente (PTP), y con un seguimiento máximo de 3 meses, no se observó ningún caso de aparición de inhibidores con Factane 200 UI/ml. Sin embargo, los datos son limitados debido al bajo número de días de exposición y a la ausencia de ensayos en pacientes sin tratamiento previo (PUP).

Durante los ensayos clínicos con factor VIII humano de coagulación de LFB (versión no nano filtrada) realizados en 104 pacientes no tratados previamente que presentaban niveles de FVIII: C < 1%, 15 pacientes desarrollaron inhibidores (14,4%), de los cuales 5 lo hicieron con niveles superiores a 5 BU.

No aparecieron inhibidores en 32 pacientes con hemofilia grave previamente tratados durante por lo menos seis meses en el curso de ensayos clínicos realizados con FACTANE 100 UI/ml.

Después de la comercialización de Factane 100 UI/ml (Tener en cuenta que se están refiriendo a una concentración diferente, se ha notificado la aparición de inhibidores del factor VIII. Estos inhibidores se han observado tanto en pacientes no tratados previamente (PUP) con Factane 100 UI/ml (Tener en cuenta que se están refiriendo a una concentración diferente) como en pacientes previamente tratados (PTP).

El estado de los pacientes tratados con factor VIII humano de coagulación se debe monitorizar cuidadosamente desde el punto de vista clínico y biológico para detectar el desarrollo de anticuerpos inhibidores.

Raramente, se han observado reacciones alérgicas que, en algunos casos, pueden progresar a una reacción anafiláctica grave, incluso a un choque.

Las reacciones adversas notificadas durante el ensayo clínico consideradas, por lo menos, como posiblemente relacionadas con Factane 200 UI/mL se indican a continuación según el sistema clasificación de órganos y la frecuencia (porcentaje de pacientes que presentaron la reacción adversa).

La frecuencia de las reacciones adversas se definió según los siguientes criterios: 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 $< 1/1\ 000$) y muy rara ($< 1/10\ 000$), desconocida (no puede calcularse a partir de los datos disponibles).

Trastornos gastrointestinales:

Frecuente: Disgeusia*

*Reacción observada en uno de los 13 pacientes tratados durante el estudio de seguridad a largo plazo realizado en 13 pacientes con hemofilia grave anteriormente tratados y con un seguimiento máximo de 3 meses.

También se observaron las siguientes reacciones adversas con Factane 100 UI/ml:

Trastornos del sistema inmunológico:

Frecuencia desconocida: Hipersensibilidad, choque anafiláctico.

Trastornos psiquiátricos:

Frecuencia desconocida: Agitación.

Trastornos del sistema nervioso:

Frecuencia desconocida: Cefaleas, somnolencia, parestesias.

Trastornos cardiacos:

Frecuencia desconocida: Taquicardia.

Trastornos vasculares:

Frecuencia desconocida: Hipotensión, sofocos.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Frecuencia desconocida: Disnea, sibilancias.

Trastornos gastrointestinales:

Frecuencia desconocida: Nauseas, vómitos.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Frecuencia desconocida: Prurito, eritema, urticaria, angioedema.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Frecuencia desconocida: opresión en el pecho, edema localizado, edema generalizado, dolor en el sitio de inyección, escalofríos, astenia.

Investigaciones:

Frecuencia desconocida: Aumento de temperatura.

Notificación de presuntas reacciones adversas:

La notificación de las presuntas reacciones adversas después de la autorización de comercialización del medicamento es importante porque permite una vigilancia continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Los profesionales de la salud notifican cualquier reacción adversa sospechosa a través del sistema nacional de notificación.

Interacciones: Actualmente no se conocen interacciones entre los productos de factor VIII humano de coagulación y otros medicamentos.

Dosificación y Grupo Etario:

- Tratamiento y prevención de episodios hemorrágicos y uso durante la cirugía:

Como norma general, la administración de una UI de factor VIII por kg de peso corporal aumenta los niveles de factor VIII en plasma en un 2% aproximadamente. Se pueden utilizar las fórmulas siguientes para determinar la dosis necesaria para obtener una respuesta dada (I) o la respuesta esperada después de administrar una dosis en particular (II):

I. Unidades necesarias (UI) = Peso corporal (kg) x aumento deseado de los niveles de factor VIII (% del normal) x 0,5

II. Aumento esperado de los niveles de factor VIII (% del normal) = $\frac{2 \times N^{\circ} \text{ de UI}}{\text{administradas peso corporal (kg)}}$

Las dosis y la duración de la terapia de sustitución deben adaptarse a las necesidades individuales del paciente (peso, gravedad de la alteración hemostática, sitio y gravedad del episodio hemorrágico, niveles de factor VIII deseados y presencia de inhibidores). La tabla siguiente ofrece una indicación de los niveles plasmáticos de factor VIII mínimos necesarios. En caso de producirse uno de los distintos episodios hemorrágicos descritos, la actividad del factor VIII no debe disminuir en una medida tal que el valor sea inferior a los niveles de actividad plasmática mostrados (como % del normal) durante el período indicado.

El factor VIII humano de coagulación también puede utilizarse en la profilaxis del sangrado, en dosis adaptadas a cada paciente. Dosis de entre 15 y 30 UI por kg de peso corporal, administradas cada 2 o 3 días, han reducido con éxito el número de episodios hemorrágicos.

La eficacia y la seguridad clínicas del factor VIII humano de coagulación de LFB (versión no nano filtrada) han sido demostradas para el tratamiento y la prevención de hemorragias y durante la cirugía en niños menores de 6 años de edad, en un ensayo retrospectivo realizado en 103 niños no tratados previamente y con niveles de FVIII:C < 1%.

Episodio hemorrágico o procedimiento quirúrgico	Nivel plasmático de factor VIII necesario *	Frecuencia de las inyecciones y período durante el cual se deben mantener los niveles plasmáticos terapéuticos
Episodio hemorrágico leve: Hematoma, hemartrosis, epistaxis.	15 - 30%	Por lo menos una inyección, según la gravedad del episodio hemorrágico.

Episodio hemorrágico grave: hemorragia muscular, herida leve en la cabeza, Hemorragia en la cavidad oral. Procedimiento quirúrgico moderadamente grave Incluida la extracción dental.	30 - 50%	2 - 4 días o hasta completar la curación.
Hemorragia potencialmente mortal: Hemorragia gastrointestinal, abdominal, cerebral o torácica, heridas en la cabeza y fracturas de cráneo. Procedimiento de cirugía mayor	50 - 100%	Durante 7 días; después, el tratamiento debe continuarse por lo menos de 4 a 7 días más para mantener los niveles de factor VIII entre el 30 y el 50%.

Importante:

La dosis y la frecuencia de las inyecciones de factor VIII humano de coagulación que se vayan a administrar se deben adaptar siempre a cada caso individual, en función de la eficacia clínica observada y de los niveles de factor VIII circulante obtenidos.

Los pacientes sometidos a terapia de sustitución para hemofilia A sin y, sobre todo, con inhibidores del factor VIII deben ser monitorizados con regularidad, en particular en cuanto se refiere al desarrollo de dichos inhibidores. Si no se obtienen los niveles deseados de actividad plasmática del factor VIII, o si no se consigue controlar el sangrado administrando una dosis calculada con la fórmula indicada anteriormente, se debe realizar una prueba para determinar si el paciente ha desarrollado inhibidores del factor VIII. En estos casos se deben reconsiderar los beneficios del tratamiento con factor VIII humano de coagulación (ineficacia terapéutica, aumento del título de inhibidores).

Pacientes con inhibidores:

El factor VIII humano de coagulación puede ser eficaz incluso en pacientes que desarrollen inhibidores del factor VIII (anticuerpos neutralizantes) durante el tratamiento en niveles inferiores a 5 unidades Bethesda (BU). Los niveles plasmáticos de factor VIII son un indicador de la eficacia de la terapia de sustitución. El título de inhibidores se debe medir para garantizar que no se haya desarrollado una respuesta anamnésica.

Para controlar hemorragias graves en pacientes con títulos de inhibidores elevados (superiores a 5 BU), pueden ser necesarias dosis elevadas de factor VIII humano de coagulación. La magnitud de las dosis necesarias para mantener niveles adecuados de factor VIII humano de coagulación en algunos pacientes puede dificultar la realización del tratamiento. Si no es posible lograr la hemostasia con factor VIII humano de coagulación en presencia de títulos de inhibidores elevados, se debería considerar la posibilidad de usar un concentrado de factor VII activado o un concentrado de complejo de protrombina activada. Estos tratamientos deben ser supervisados por un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con hemofilia A.

Tratamiento de inhibidores mediante inducción de tolerancia inmunológica

El tratamiento de tolerancia inmunológica debe iniciarse y llevarse a cabo en un centro con experiencia en el tratamiento de pacientes con hemofilia A.

Inducción de tolerancia inmunológica (ITI)	Dosis*	Procedimientos de administración
<p>Inicio niveles entre 0,6 y 5 BU</p> <p>niveles > 5 BU</p>	<p>de 50 UI/kg/día 3 veces por semana a 100 UI/kg/día cada día</p> <p>de 50 - 100 UI/kg/día 3 veces por semana a 100 - 300 UI/kg/día cada día</p>	<p>La inducción de tolerancia inmunológica se debe iniciar lo antes posible</p>
<p>Tras la desaparición de los inhibidores, reanudación de la recuperación y semivida normales</p>	<p>100 UI/kg/día, luego 50 UI/kg/día, luego 50 UI/kg en días alternos y, a continuación, tratamiento profiláctico</p>	<p>en incrementos mensuales</p> <p>3 veces por semana, por lo menos durante 1 año</p>

(* tratamiento orientativo que debe ajustarse en función de los controles biológicos)

Los datos clínicos obtenidos de estudios retrospectivos en 6 pacientes indican que los inhibidores habían desaparecido por completo tras el tratamiento de inducción de tolerancia inmunológica en 5 de los pacientes después de varios años de seguimiento, y que habían desaparecido parcialmente en el sexto.

Vía de Administración: Intravenosa

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración
- Prospecto informativo para el paciente radicado bajo el número de la referencia

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

**3.1.6.4. JADENU® 90 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
JADENU® 180 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
JADENU® 360 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Expediente : 20084962
Radicado : 2014146208
Fecha : 2014/11/10
Interesado : Novartis de Colombia S.A.
Fabricante : Novartis Pharma Stein AG

Composición: Cada tableta recubierta contiene deferasirox 90 mg, 180 mg y 360 mg

Forma farmacéutica: Comprimidos Recubiertos (Tabletas Recubiertas)

Indicaciones: ♦ Tratamiento de la sobrecarga crónica de hierro debida a transfusiones sanguíneas (hemosiderosis transfusional) en pacientes adultos y pediátricos (a partir de los dos años de edad). ♦ Tratamiento de la sobrecarga crónica de hierro en pacientes de por lo menos 10 años de edad que padecen síndromes talasémicos no dependientes de transfusiones.

Contraindicaciones: ♦ Hipersensibilidad al deferasirox o a cualquiera de los excipientes. ♦ Depuración de creatinina <40 ml/min o creatinina sérica más del doble (>2) del límite superior del intervalo normal de valores apropiados para la edad. ♦ Pacientes con riesgo

elevado de síndrome mielodisplásico y pacientes con otras neoplasias malignas hemáticas y no hemáticas que no se beneficiarán de un tratamiento quelante debido al rápido avance de su enfermedad.

Precauciones y Advertencias:

◆ Cautela en los pacientes ancianos debido a la mayor frecuencia de reacciones adversas.

◆ Precaución en los pacientes con depuración de creatinina entre 40 y menos de 60 ml/min, especialmente si existen factores de riesgo adicionales que puedan menoscabar la función renal. Supervisión mensual de la depuración de creatinina, la creatinina sérica y la proteinuria: puede ser necesario reducir la dosis en algunos casos de aumento no progresivo de la creatinina sérica. Se interrumpirá la administración de Jadenu si la creatinina sérica muestra un aumento progresivo por encima del límite superior de los valores normales correspondientes a la edad. Se recomienda la vigilancia más asidua de la creatinina en los pacientes con mayor riesgo de complicaciones renales. Notificaciones esporádicas de insuficiencia renal aguda, que en ocasiones requirió diálisis. Notificaciones de tubulopatía renal, principalmente en niños con betatalasemia y cifras de ferritina sérica <1500 µg/l.

◆ No se recomienda en los pacientes con disfunción hepática grave (clase C de Child-Pugh). Se recomienda supervisar las transaminasas séricas, la bilirrubina y la fosfatasa alcalina antes de iniciar el tratamiento, cada dos semanas durante el primer mes y posteriormente una vez por mes. Se interrumpirá la administración de Jadenu si se produce un aumento persistente y progresivo de las concentraciones de transaminasas séricas no atribuible a otras causas. Se han descrito casos de insuficiencia hepática durante el uso comercial del producto.

◆ Puede haber irritación gastrointestinal. Se han registrado casos de úlceras y hemorragias gastrointestinales en los pacientes, entre ellos, niños y adolescentes. Se han observado úlceras múltiples en algunos pacientes. Ha habido notificaciones de úlceras complicadas con perforación gastrointestinal (algunas con desenlace mortal). Ha habido informes esporádicos de hemorragias gastrointestinales mortales, especialmente en pacientes ancianos que padecían neoplasias hemáticas avanzadas de carácter maligno o tenían cifras reducidas de plaquetas. Precaución en los pacientes con cifras de plaquetas <50 x 10⁹/l.

- ◆ Durante la comercialización del producto se han registrado casos de síndrome de Stevens-Johnson. Ante un presunto caso de dicho síndrome, se debe suspender de forma inmediata y definitiva el tratamiento con Jadenu.
- ◆ Erupciones cutáneas: se debe interrumpir la administración de Jadenu en caso de que ocurran erupciones cutáneas graves.
- ◆ Se debe suspender definitivamente la administración en caso de que ocurran reacciones de hipersensibilidad.
- ◆ Pruebas oftalmológicas y audiológicas anuales.
- ◆ No debe usarse durante el embarazo, a menos que sea absolutamente necesario.
- ◆ No se recomienda durante la lactancia.
- ◆ No debe administrarse junto con otros tratamientos quelantes de hierro.
- ◆ El producto contiene lactosa.

Reacciones adversas:

Muy frecuentes: Aumento de creatinina en sangre. Frecuentes: Náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, distensión abdominal, estreñimiento, dispepsia, exantema, prurito, cifras elevadas de transaminasas, proteinuria, cefalea. Infrecuentes: Ansiedad (o angustia), trastorno del sueño, mareos, cataratas prematuras, maculopatía, hipoacusia, dolor laringofaríngeo, hemorragia gastrointestinal, úlcera gástrica (incluso úlceras múltiples), úlcera duodenal, gastritis, hepatitis, colelitiasis, anomalías pigmentarias, tubulopatía renal (síndrome de Fanconi), pirexia (fiebre), edema, cansancio. Raras: Neuritis óptica, eritema multiforme, esofagitis. ◆ Reacciones adversas registradas desde la comercialización (con una frecuencia desconocida): necrosis tubular renal, perforación gastrointestinal, síndrome de Stevens-Johnson, insuficiencia renal aguda, nefritis tubulointersticial, insuficiencia hepática, vasculitis leucocitoclástica, urticaria, alopecia, reacciones de hipersensibilidad (incluida la anafilaxis y el angioedema), anemia agravada y citopenia (se desconoce su relación con Jadenu).

Interacciones:

- ◆ No debe ingerirse con antiácidos que contengan aluminio.
- ◆ Deberá utilizarse con precaución cuando se administre con fármacos metabolizados por el CYP3A4 (p. ej., ciclosporina, simvastatina, anticonceptivos hormonales, midazolam). Se debe pensar en aumentar la dosis de Jadenu cuando se utilice simultáneamente con inductores potentes de la UGT (p. ej., rifampicina, fenitoína, fenobarbital, ritonavir). Se requiere una vigilancia atenta de las concentraciones de glucosa cuando Jadenu se administre simultáneamente con repaglinida. No se puede descartar que ocurran interacciones con otros sustratos del CYP2C8, como el paclitaxel.
- ◆ Se ha de considerar la posibilidad de vigilar la concentración de teofilina y de reducir la dosis de ésta. Pueden ocurrir interacciones con otros sustratos del CYP1A2.
- ◆ Cuidado cuando se administre junto con fármacos posiblemente ulcerógenos (p. ej., AINE, corticoesteroides, bisfosfonatos orales) o con anticoagulantes.

Dosificación y Grupo Etario:

Posología: Sobrecarga transfusional de hierro

- ◆ Dosis diaria inicial:

La dosis diaria inicial recomendada es de 14 mg/kg de peso corporal; en los pacientes que reciben más de 14 ml/kg/mes de concentrado de eritrocitos (>4 unidades/mes) y si el objetivo es reducir la sobrecarga de hierro considérese la posibilidad de administrar 21 mg/kg; en los pacientes que reciben menos de 7 ml/kg/mes de concentrado de eritrocitos (<2 unidades/mes) y si el objetivo es mantener la cantidad de hierro del cuerpo considérese la posibilidad de administrar 7 mg/kg; en los pacientes que ya estén recibiendo un tratamiento adecuado con deferoxamina considérese la posibilidad de administrar una dosis inicial de Jadenu igual a un tercio de la dosis de deferoxamina. Si los pacientes están recibiendo un tratamiento quelante con los comprimidos dispersables de Exjade y optan por Jadenu, la dosis de Jadenu debe ser un 30% menor que la de Exjade, redondeada al tamaño más próximo de comprimido entero. ◆ Se debe reducir en un 50% la dosis inicial en caso de disfunción hepática moderada (clase B de Child-Pugh). No debe utilizarse en caso de disfunción hepática grave (clase C de Child-Pugh).

- ◆ Supervisión mensual de la ferritina sérica para evaluar la respuesta del paciente a la terapia.
- ◆ Ajuste de la dosis:

Cada 3-6 meses si fuera necesario, según la tendencia de la ferritina sérica. Los ajustes de la dosis deben hacerse por escalones de 3,5 a 7 mg/kg. En los pacientes que no hayan obtenido un control suficiente con dosis de 21 mg/kg, se pueden administrar dosis de hasta 28 mg/kg. En los pacientes cuyas concentraciones séricas de ferritina han alcanzado el valor deseado (que habitualmente oscila entre 500 y 1000 µg/l), se debe considerar la posibilidad de reducir gradualmente la dosis, a razón de 3,5 a 7 mg/kg por vez, a fin de mantener las concentraciones séricas de ferritina dentro del intervalo de valores deseados. Debe interrumpirse la administración de Jadenu si la ferritina sérica es permanentemente inferior a 500 µg/l.

◆ Dosis diaria máxima

28 mg/kg de peso corporal.

Posología: Síndromes no dependientes de transfusiones y sobrecarga de hierro

◆ Dosis diaria inicial:

La dosis diaria inicial recomendada es de 7 mg/kg de peso corporal. El tratamiento debe iniciarse solamente cuando existan indicios de sobrecarga de hierro: concentración hepática de hierro (CHH) ≥ 5 mg de Fe/g de peso seco (p.s) o ferritina sérica sistemáticamente > 800 µg/l. En los pacientes sin determinación de CHH, se ha de tener cuidado durante el tratamiento quelante a fin de reducir al mínimo el riesgo de extrema quelación. Si los pacientes están recibiendo un tratamiento quelante con los comprimidos dispersables de Exjade y optan por Jadenu, la dosis de Jadenu debe ser un 30% menor que la de Exjade, redondeada al tamaño más próximo de comprimido entero.

◆ Ajuste de la dosis

Cada 3 o 6 meses de tratamiento hay que considerar la posibilidad de ajustar la dosis mediante escalones de 3,5 a 7 mg/kg si la CHH del paciente es ≥ 7 mg de Fe/g de p.s, o la ferritina sérica es sistemáticamente > 2000 µg/l y no tiende a disminuir y el paciente tolera bien el medicamento. El tratamiento debe interrumpirse una vez que se haya logrado una concentración satisfactoria de hierro corporal (CHH < 3 mg de Fe/g de p.s o ferritina sérica < 300 µg/l).

◆ Se debe reducir en un 50% la dosis inicial en caso de disfunción hepática moderada (clase B de Child-Pugh). No debe utilizarse en caso de disfunción hepática grave (clase C de Child-Pugh).

◆ Dosis diaria máxima

14 mg/kg de peso corporal.

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 las nuevas concentraciones
- Prospecto Internacional / Inserto (IPL) No. Ref.: 2014-PSB/GLC-0698-s de fecha de Distribución 29 de septiembre de 2014
- Información para Prescribir / Hoja de Datos Principal (CDS) No. Ref.: 2014-PSB/GLC-0698-s de fecha de Distribución 29 de septiembre de 2014
- Declaración sucinta (BSS) No. Ref.: 2014-PSB/GLC-0698-s de fecha de Distribución 29 de septiembre 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, con la siguiente información:

Composición: Cada tableta recubierta contiene deferasirox 90 mg, 180 mg y 360 mg

Forma farmacéutica: Comprimidos Recubiertos (Tabletas Recubiertas)

Indicaciones: ♦ Tratamiento de la sobrecarga crónica de hierro debida a transfusiones sanguíneas (hemosiderosis transfusional) en pacientes adultos y pediátricos (a partir de los dos años de edad). ♦ Tratamiento de la sobrecarga crónica de hierro en pacientes de por lo menos 10 años de edad que padecen síndromes talasémicos no dependientes de transfusiones.

Contraindicaciones: ♦ Hipersensibilidad al deferasirox o a cualquiera de los excipientes. ♦ Depuración de creatinina <40 ml/min o creatinina sérica más del doble (>2) del límite superior del intervalo normal de valores apropiados para la edad. ♦ Pacientes con riesgo elevado de síndrome mielodisplásico y pacientes con otras neoplasias malignas hemáticas y no hemáticas que no se beneficiarán de un tratamiento quelante debido al rápido avance de su enfermedad.

Precauciones y Advertencias:

♦ **Cautela en los pacientes ancianos debido a la mayor frecuencia de reacciones adversas.**

♦ **Precaución en los pacientes con depuración de creatinina entre 40 y menos de 60 ml/min, especialmente si existen factores de riesgo adicionales que puedan menoscabar la función renal. Supervisión mensual de la depuración de creatinina, la creatinina sérica y la proteinuria: puede ser necesario reducir la dosis en algunos casos de aumento no progresivo de la creatinina sérica. Se interrumpirá la administración de Jadenu si la creatinina sérica muestra un aumento progresivo por encima del límite superior de los valores normales correspondientes a la edad. Se recomienda la vigilancia más asidua de la creatinina en los pacientes con mayor riesgo de complicaciones renales. Notificaciones esporádicas de insuficiencia renal aguda, que en ocasiones requirió diálisis. Notificaciones de tubulopatía renal, principalmente en niños con betatalasemia y cifras de ferritina sérica <1500 µg/l.**

♦ **No se recomienda en los pacientes con disfunción hepática grave (clase C de Child-Pugh). Se recomienda supervisar las transaminasas séricas, la bilirrubina y la fosfatasa alcalina antes de iniciar el tratamiento, cada dos semanas durante el primer mes y posteriormente una vez por mes. Se interrumpirá la administración de Jadenu si se produce un aumento persistente y progresivo de las concentraciones de transaminasas séricas no atribuible a otras causas. Se han descrito casos de insuficiencia hepática durante el uso comercial del producto.**

♦ **Puede haber irritación gastrointestinal. Se han registrado casos de úlceras y hemorragias gastrointestinales en los pacientes, entre ellos, niños y adolescentes. Se han observado úlceras múltiples en algunos pacientes. Ha habido notificaciones de úlceras complicadas con perforación gastrointestinal (algunas con desenlace mortal). Ha habido informes esporádicos de hemorragias gastrointestinales mortales, especialmente en pacientes ancianos que padecían neoplasias hemáticas avanzadas de carácter maligno o tenían cifras reducidas de plaquetas. Precaución en los pacientes con cifras de plaquetas <50 x 10⁹/l.**

♦ **Durante la comercialización del producto se han registrado casos de síndrome de Stevens-Johnson. Ante un presunto caso de dicho síndrome, se debe suspender de forma inmediata y definitiva el tratamiento con Jadenu.**

♦ **Erupciones cutáneas: se debe interrumpir la administración de Jadenu en caso de que ocurran erupciones cutáneas graves.**

- ◆ Se debe suspender definitivamente la administración en caso de que ocurran reacciones de hipersensibilidad.
- ◆ Pruebas oftalmológicas y audiológicas anuales.
- ◆ No debe usarse durante el embarazo, a menos que sea absolutamente necesario.
- ◆ No se recomienda durante la lactancia.
- ◆ No debe administrarse junto con otros tratamientos quelantes de hierro.
- ◆ El producto contiene lactosa.

Reacciones adversas:

Muy frecuentes: Aumento de creatinina en sangre. **Frecuentes:** Náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, distensión abdominal, estreñimiento, dispepsia, exantema, prurito, cifras elevadas de transaminasas, proteinuria, cefalea. **Infrecuentes:** Ansiedad (o angustia), trastorno del sueño, mareos, cataratas prematuras, maculopatía, hipoacusia, dolor laringofaríngeo, hemorragia gastrointestinal, úlcera gástrica (incluso úlceras múltiples), úlcera duodenal, gastritis, hepatitis, colelitiasis, anomalías pigmentarias, tubulopatía renal (síndrome de Fanconi), pirexia (fiebre), edema, cansancio. **Raras:** Neuritis óptica, eritema multiforme, esofagitis. ◆ Reacciones adversas registradas desde la comercialización (con una frecuencia desconocida): necrosis tubular renal, perforación gastrointestinal, síndrome de Stevens-Johnson, insuficiencia renal aguda, nefritis tubulointerstitial, insuficiencia hepática, vasculitis leucocitoclástica, urticaria, alopecia, reacciones de hipersensibilidad (incluida la anafilaxis y el angioedema), anemia agravada y citopenia (se desconoce su relación con Jadenu).

Interacciones:

- ◆ No debe ingerirse con antiácidos que contengan aluminio.

◆ Deberá utilizarse con precaución cuando se administre con fármacos metabolizados por el CYP3A4 (p. ej., ciclosporina, simvastatina, anticonceptivos hormonales, midazolam). Se debe pensar en aumentar la dosis de Jadenu cuando se utilice simultáneamente con inductores potentes de la UGT (p. ej., rifampicina, fenitoína, fenobarbital, ritonavir). Se requiere una vigilancia atenta de las concentraciones de glucosa cuando Jadenu se administre simultáneamente con repaglinida. No se puede descartar que ocurran interacciones con otros sustratos del CYP2C8, como el paclitaxel.

◆ Se ha de considerar la posibilidad de vigilar la concentración de teofilina y de reducir la dosis de ésta. Pueden ocurrir interacciones con otros sustratos del CYP1A2.

◆ Cuidado cuando se administre junto con fármacos posiblemente ulcerógenos (p. ej., AINE, corticoesteroides, bisfosfonatos orales) o con anticoagulantes.

Dosificación y Grupo Etario:

Posología: Sobrecarga transfusional de hierro

◆ Dosis diaria inicial:

La dosis diaria inicial recomendada es de 14 mg/kg de peso corporal; en los pacientes que reciben más de 14 ml/kg/mes de concentrado de eritrocitos (>4 unidades/mes) y si el objetivo es reducir la sobrecarga de hierro considérese la posibilidad de administrar 21 mg/kg; en los pacientes que reciben menos de 7 ml/kg/mes de concentrado de eritrocitos (<2 unidades/mes) y si el objetivo es mantener la cantidad de hierro del cuerpo considérese la posibilidad de administrar 7 mg/kg; en los pacientes que ya estén recibiendo un tratamiento adecuado con deferoxamina considérese la posibilidad de administrar una dosis inicial de Jadenu igual a un tercio de la dosis de deferoxamina. Si los pacientes están recibiendo un tratamiento quelante con los comprimidos dispersables de Exjade y optan por Jadenu, la dosis de Jadenu debe ser un 30% menor que la de Exjade, redondeada al tamaño más próximo de comprimido entero. ◆ Se debe reducir en un 50% la dosis inicial en caso de disfunción hepática moderada (clase B de Child-Pugh). No debe utilizarse en caso de disfunción hepática grave (clase C de Child-Pugh).

◆ Supervisión mensual de la ferritina sérica para evaluar la respuesta del paciente a la terapia.

◆ Ajuste de la dosis:

Cada 3-6 meses si fuera necesario, según la tendencia de la ferritina sérica. Los ajustes de la dosis deben hacerse por escalones de 3,5 a 7 mg/kg. En los pacientes que no hayan obtenido un control suficiente con dosis de 21 mg/kg, se pueden administrar dosis de hasta 28 mg/kg. En los pacientes cuyas concentraciones séricas de ferritina han alcanzado el valor deseado (que habitualmente oscila entre 500 y 1000 µg/l), se debe considerar la posibilidad de reducir gradualmente la dosis, a razón de 3,5 a 7 mg/kg por vez, a fin de mantener las concentraciones séricas de ferritina dentro del intervalo de valores deseados. Debe interrumpirse la administración de Jadenu si la ferritina sérica es permanentemente inferior a 500 µg/l.

◆ Dosis diaria máxima

28 mg/kg de peso corporal.

Posología: Síndromes no dependientes de transfusiones y sobrecarga de hierro

◆ Dosis diaria inicial:

La dosis diaria inicial recomendada es de 7 mg/kg de peso corporal. El tratamiento debe iniciarse solamente cuando existan indicios de sobrecarga de hierro: concentración hepática de hierro (CHH) ≥ 5 mg de Fe/g de peso seco (p.s) o ferritina sérica sistemáticamente > 800 µg/l. En los pacientes sin determinación de CHH, se ha de tener cuidado durante el tratamiento quelante a fin de reducir al mínimo el riesgo de extrema quelación. Si los pacientes están recibiendo un tratamiento quelante con los comprimidos dispersables de Exjade y optan por Jadenu, la dosis de Jadenu debe ser un 30% menor que la de Exjade, redondeada al tamaño más próximo de comprimido entero.

◆ Ajuste de la dosis

Cada 3 o 6 meses de tratamiento hay que considerar la posibilidad de ajustar la dosis mediante escalones de 3,5 a 7 mg/kg si la CHH del paciente es ≥ 7 mg de Fe/g de p.s, o la ferritina sérica es sistemáticamente > 2000 µg/l y no tiende a disminuir y el paciente tolera bien el medicamento. El tratamiento debe interrumpirse una vez que se haya logrado una concentración satisfactoria de hierro corporal (CHH < 3 mg de Fe/g de p.s o ferritina sérica < 300 µg/l).

◆ Se debe reducir en un 50% la dosis inicial en caso de disfunción hepática moderada (clase B de Child-Pugh). No debe utilizarse en caso de disfunción hepática grave (clase C de Child-Pugh).

◆ Dosis diaria máxima

14 mg/kg de peso corporal.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 17.9.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar los siguientes puntos para los productos de la referencia:

- Prospecto Internacional / Inserto (IPL) No. Ref.: 2014-PSB/GLC-0698-s de fecha de Distribución 29 de septiembre de 2014
- Información para Prescribir / Hoja de Datos Principal (CDS) No. Ref.: 2014-PSB/GLC-0698-s de fecha de Distribución 29 de septiembre de 2014
- Declaración sucinta (BSS) No. Ref.: 2014-PSB/GLC-0698-s de fecha de Distribución 29 de septiembre de 2014

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

3.1.6.5. MS CONTIN®

Expediente : 20087912
Radicado : 2014171845
Fecha : 19/12/2014
Interesado : Mundipharma Colombia S.A.S
Fabricante : Bard Pharmaceuticals Limited

Composición:

Cada tableta de liberación prolongada contiene 10 mg de sulfato de morfina
Cada tableta de liberación prolongada contiene 30 mg de sulfato de morfina
Cada tableta de liberación prolongada contiene 60 mg de sulfato de morfina

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Indicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los excipientes. Depresión respiratoria, daño craneoencefálico, íleo paralítico, abdomen agudo, enfermedad obstructiva de las vías respiratorias, sensibilidad conocida a la morfina, enfermedad hepática aguda, administración concomitante de inhibidores de la monoaminooxidasa o dentro de las dos semanas posteriores a la suspensión de dicha terapia. Niños menores de un año.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los excipientes. Depresión respiratoria, daño craneoencefálico, íleo paralítico, abdomen agudo, enfermedad obstructiva de las vías respiratorias, sensibilidad conocida a la morfina, enfermedad hepática aguda, administración concomitante de inhibidores de la monoaminooxidasa o dentro de las dos semanas posteriores a la suspensión de dicha terapia. Niños menores de un año.

Precauciones y advertencias: Como con todos los narcóticos puede ser recomendable una reducción de dosis en los adultos mayores, en hipotiroidismo y en pacientes con daño significativo en la función renal o hepática. Úsese con precaución en pacientes con daño en la función respiratoria, asma bronquial severa, desórdenes convulsivos, alcoholismo agudo, delirium tremens, presión intracraneal elevada, hipotensión con hipovolemia, cor pulmonale severo, pacientes con historial de abuso de sustancias, pacientes dependientes de opioides, enfermedades del tracto biliar, pancreatitis, desórdenes inflamatorios del intestino, hipertrofia prostática e insuficiencia suprarrenal.

Si se sospecha de íleo paralítico o si ocurre durante el uso, se deberá suspender inmediatamente las tabletas de MS Contin®. La morfina puede disminuir el umbral convulsivo en pacientes con antecedentes de epilepsia.

El mayor riesgo del exceso de opioides es la depresión respiratoria.

Los pacientes que van a someterse a procedimientos adicionales para aliviar el dolor (por ejemplo, cirugía, bloqueo del plexo) no deben recibir las tabletas MS Contin® 24 horas previas a la intervención. Si un tratamiento adicional con MS Contin® es luego indicado, la dosificación deberá ser ajustada al nuevo requerimiento postoperatorio.

Las tabletas de MS Contin® deben ser usadas con precaución en postoperatorios y seguido de cirugía abdominal, debido a que la morfina debilita la motilidad intestinal y no deberá ser usado hasta que el médico se asegure de una función intestinal normal.

No es posible asegurar la bioequivalencia entre diferentes marcas de productos de morfina de liberación prolongada. Por lo tanto, se debe hacer énfasis que pacientes, una vez titulados en una dosis efectiva, no deberán ser cambiados de MS Contin®, a

morfina de liberación retardada, sostenida o prolongada o a otras preparaciones de analgésicos opioides potentes sin una re-titulación y evaluación clínica.

Los pacientes pueden desarrollar tolerancia al medicamento con el uso crónico y requerir dosis más altas de manera progresiva para mantener el control del dolor. El uso prolongado de este producto puede conllevar a la dependencia física y puede ocurrir un síndrome de abstinencia luego de la terminación abrupta de la terapia. Cuando un paciente no requiere más terapia con morfina, se recomienda disminuir la dosis gradualmente para prevenir síntomas de abstinencia.

La hiperalgesia que no responda a un incremento adicional de la dosis de sulfato de morfina, puede ocurrir muy raramente, en particular en dosis altas. Puede ser requerida una reducción de la dosis de sulfato de morfina o el cambio de opioide.

La morfina tiene un perfil de abuso similar a otros opioides agonistas fuertes. La morfina puede ser buscada y abusada por personas con desórdenes de adicción manifestada o latente. Hay un potencial para el desarrollo de dependencia psicológica (adicción) a los analgésicos opioides, incluyendo la morfina. El producto deberá ser usado con precaución particular, en pacientes con un historial de abuso de alcohol y drogas.

Las tabletas de liberación prolongada se deben ingerir enteras, y no romperse, masticarse, disolverse o triturarse. La administración de tabletas rotas, masticadas o trituradas, puede conllevar a una liberación rápida y absorción de una dosis potencialmente fatal de morfina.

El abuso de formas farmacéuticas sólidas por administración parenteral puede esperarse que resulte en eventos adversos serios, los cuales pueden ser fatales.

El uso concomitante de alcohol y MS Contin[®] puede incrementar los efectos no deseables de las tabletas de MS Contin[®]; por lo tanto debe evitarse.

Pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa Lapp o mala absorción de glucosa-galactosa, no deberán tomar las tabletas de 10, 30 y 60mg.

Las tabletas de liberación prolongada de MS Contin[®] de 30 y 60mg contienen Amarillo Sunset (E110) que puede causar reacciones alérgicas.

Dosificación y Grupo Etario: Las tabletas de MS Contin® deben ser usadas en intervalos de cada 12 horas. La dosificación es dependiente de la severidad del dolor, la edad del paciente y la historia previa de requerimientos de analgésicos.

Adultos

Un paciente que presenta dolor severo, no controlado con opioides débiles, normalmente deberá iniciar con 30mg cada 12 horas. Pacientes previamente tratados con morfina oral de liberación normal deberán ser administrados con la misma dosis diaria total como tabletas de MS Contin® pero en dosis divididas a intervalos de 12 horas.

Un incremento en la severidad del dolor requerirá un incremento de la dosificación de las tabletas. Deberán darse dosis más altas, en incrementos del 30-50% donde sea posible, según sea necesario. La dosificación correcta de un paciente individual es aquella que es suficiente para el control del dolor, sin o con efectos colaterales tolerables por un periodo total de 12 horas. Es recomendable que una concentración de 200mg sea reservada para pacientes que ya hayan sido titulados a una dosis analgésica estable usando concentraciones más bajas de morfina o de otras preparaciones de opioides.

Pacientes que reciben tabletas MS Contin® en lugar de morfina parenteral, deben recibir dosis incrementada para compensar cualquier reducción de los efectos analgésicos asociados a la administración oral. Usualmente, esos incrementos requeridos son del orden de un 100%. En estos pacientes se requieren ajustes de dosis individuales.

Niños

Para niños con dolor severo por cáncer, se recomienda una dosis de inicio en el rango entre 0.2 a 0.8mg de morfina por Kg de peso corporal cada 12 horas. Las dosis deberán ser tituladas como en los adultos.

Dolor postoperatorio

Las tabletas de MS Contin® no se recomiendan en las primeras 24 horas del postoperatorio o hasta que la función intestinal normal haya retornado; después de esto se sugiere el siguiente esquema de dosificación a discreción del médico:

- a) Se recomienda una dosis de 20mg cada 12 horas para pacientes por debajo de los 70Kg
- b) Se recomienda una dosis de 30mg cada 12 horas para pacientes por encima de los 70Kg
- c) Adultos mayores – una reducción en la dosificación puede ser recomendada

Se puede administrar morfina parenteral suplementaria si se requiere pero prestando atención a las dosis totales de morfina, y teniendo en cuenta los efectos prolongados de morfina en esta formulación de liberación prolongada.

Vía de Administración: Oral

Interacciones: El sulfato de morfina potencia los efectos de los sedantes, anestésicos generales, fenotiazinas, otros depresores del Sistema Nervioso Central, relajantes musculares, antihipertensivos y gabapentina. Los efectos de interacción resultantes en depresión respiratoria, hipotensión, sedación profunda, o coma, pueden generarse si estos medicamentos son tomados en combinación con las dosis usuales del sulfato de morfina.

El sulfato de morfina no debe ser coadministrado con inhibidores de la monoaminoxidasa, o dentro de dos semanas posteriores a la suspensión de dicha terapia.

El alcohol puede aumentar los efectos farmacodinámicos de las tabletas MS Contin®; el uso concomitante se debe evitar.

Medicamentos que bloquean la acción de la acetilcolina, por ejemplo antihistamínicos, anti-parkinsonianos y anti-eméticos, pueden interactuar con el sulfato de morfina y potenciar los eventos adversos anticolinérgicos.

La cimetidina inhibe el metabolismo del sulfato de morfina.

Las concentraciones plasmáticas del sulfato de morfina pueden ser reducidas por la rifampicina.

Aunque no hay datos farmacocinéticos disponibles para el uso concomitante de ritonavir con el sulfato de morfina, el ritonavir induce las enzimas hepáticas responsables de la glucoronidación del sulfato de morfina, y posiblemente puede disminuir las concentraciones plasmáticas del sulfato de morfina

Efectos Adversos: Efectos sobre la capacidad de conducir y uso de maquinaria.

La morfina puede modificar las reacciones de los pacientes a un mayor o menor grado dependiendo de la dosificación y susceptibilidad. Si se ven afectados, los pacientes no deben conducir u operar maquinaria.

En dosis normales, los efectos colaterales más comunes de la morfina son náusea, vómito, constipación y somnolencia. Con terapia crónica, la náusea y el vómito son inusuales con las tabletas MS Contin® pero en caso que ocurra, las tabletas pueden ser combinadas fácilmente con un anti-emético si se requiere. La constipación puede ser tratada con laxantes apropiados.

Las siguientes frecuencias son la base para evaluar los eventos adversos:

Muy Común ($\geq 1/10$)

Común ($\geq 1/100$ a $<1/10$)

Poco Común ($\geq 1/1,000$ a $<1/100$)

Raro ($\geq 1/10,000$ a $<1/1,000$)

Muy raro ($< 1/10,000$)

No conocido (no puede ser estimado de los datos disponibles)

	MUY COMÚN	COMÚN	POCO COMÚN	NO CONOCIDO
Trastornos del Sistema Inmune			Reacción Alérgica	Reacción Anafiláctica
				Reacción Anafilactoide
Trastornos psiquiátricos		Confusión	Agitación	Dependencia a drogas
			Euforia	Disforia
		Insomnio	Alucinaciones	Alteración del Pensamiento
			Alteración del estado de ánimo	
Trastornos del Sistema Nervioso		Mareo	Convulsiones	Hiperalgesia
		Dolor de Cabeza	Hipertonía	
		Contracciones Musculares Involuntarias	Mioclónías	
			Parestesia	
		Somnolencia	Síncope	
Trastornos Oculares			Alteraciones visuales	Miosis
Trastornos del Oídos y del Laberinto			Vértigo	
Trastornos Cardiacos			Palpitaciones	Bradicardia
				Taquicardia
Trastornos Vasculares			Enrojecimiento facial	Hipertensión
			Hipotensión	
Trastornos respiratorios,			Broncoespasmo	Disminución de la Tos
			Edema Pulmonar	

torácicos y mediastínicos			Depresión Respiratoria	
Trastornos Gastrointestinales	Constipación	Dolor Abdominal	Dispepsia	
		Anorexia	Íleo	
	Náusea	Boca Seca	Alteración del gusto	
		Vómito		
Trastornos Hepatobiliares			Aumento de las Enzimas Hepáticas	Cólico biliar Exacerbación de Pancreatitis
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo		Hiperhidrosis Sarpullido	Urticaria	
Trastornos Renales y Urinarios			Retención Urinaria	Espasmo Ureteral
Trastornos del Sistema Reproductor y mamaros				Amenorrea Disminución de la Libido Disfunción Eréctil
	Trastornos Generales y condiciones en el sitio de administración	Astenia	Edema Periférico	Tolerancia al medicamento
		Prurito		Síndrome de Abstinencia

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 para el Sulfato de Morfina 10 mg tabletas de Liberación Prolongada
- Evaluaciones Farmacocinéticas de Sulfato de Morfina 10mg, 30mg y 60mg tabletas de Liberación Prolongada
- Inserto versión NOV - 2014 / V1
- Información para prescribir versión NOV - 2014 / V1

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y teniendo en cuenta que los estudios in vivo presentados fueron realizados hace bastante tiempo, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe certificar que no se han realizado cambios ni en

la composición ni en el proceso de fabricación que puedan afectar el comportamiento farmacocinético del principio activo.

3.1.7. INCLUSIÓN EN NORMAS FARMACOLÓGICAS

3.1.7.1. TAIGRIP JARABE

Expediente : 20071747

Radicado : 2013152065

Fecha : 2015/02/05

Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

Composición: Cada 100 mL de jarabe contiene acetaminofén 3 g, clorfeniramina maleato 25 mg, y fenilefrina clorhidrato 50 mg.

Forma farmacéutica: Jarabe

Indicaciones: Medicación sintomática del resfriado común

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes, afecciones cardiacas severas, hipertiroidismo, hipertensión. Adminístrese con precaución en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre la inclusión en Normas Farmacológicas mediante acta para la asociación: Acetaminofen 3g, Clorfeniramina Maleato 25mg, y Fenilefrina Clorhidrato 50mg, ya que no se encuentra acta de aprobación de la inclusión en normas, no obstante el interesado basa la solicitud del Registro Sanitario en el listado de asociaciones para el resfriado común en el anexo 5 de las Normas Farmacológicas.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora incluye el producto de la referencia en la Norma Farmacológica 16. 6.0.0.N10

3.1.7.2. DISLEP COMPRIMIDOS 25 mg

Expediente : 19943497
Radicado : 2014036822
Fecha : 2015/02/05
Interesado : Dirección de Medicamentos y Producto Biológicos

Composición: Cada tableta contiene 25 mg de levosulpiride

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Procinético

Contraindicaciones: Embarazo y lactancia. Levosulpirida se encuentra contraindicado en pacientes con hipersensibilidad o intolerancia a cualquiera de los componentes. No debe ser administrado a pacientes con historial de epilepsia, estados maníacos y fase maníaca de pacientes con psicosis maníaco depresivas. No debe administrarse cuando la estimulación de la motilidad gastrointestinal esté producida por hemorragia gastrointestinal, obstrucciones mecánicas o perforaciones. Está contraindicado en pacientes con feocromocitoma debido a que la administración del fármaco puede causar una crisis hipertensiva (estas crisis hipertensivas pueden controlarse con fentolamina). No debe administrarse en pacientes con mastopatía maligna. Se debe evitar el consumo de alcohol simultáneamente con este fármaco. Los efectos sobre la motilidad gástrica pueden ser antagonizados por fármacos de acción anticolinérgica, narcótica y analgésica. Se debe tener especial precaución en caso de administrar junto con fármacos que interfieran con el sistema dopaminérgico, debido a que pueden aparecer reacciones adversas. Se debe evitar conducir vehículos o utilizar maquinaria que requieran una especial atención.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión revisora conceptuar sobre la norma farmacológica para el producto de la referencia; toda vez que mediante concepto emitido en el Acta No. 41 del 27 de noviembre del 2003, numeral 2.3.6., se solicita la aprobación del producto en las siguientes formas farmacéuticas: Levolsulpiride 25mg/25mL solución, levosulpiride 25mg/20mL solución y levoculpiride 25 mg comprimidos.

CONCEPTO: CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora incluye el producto de la referencia en la Norma Farmacológica 8.1.4.0.N10

3.1.7.3. DOLIVIUM® FORTE

Expediente : 20075735
Radicado : 2014043169
Fecha : 2015/01/15
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios Medicamentos

Composición: Cada capsula contiene ibuprofeno 400 mg y cafeína 60 mg.

Forma farmacéutica: Cápsula blanda

Indicaciones: Analgésico. Antipirético.

Contraindicaciones: Reacciones alérgicas a la Cafeína, al ibuprofeno, a los salicilatos u otros antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), o a cualquier componente del producto, manifestadas por: Asma, broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema agoneurótico. Personas que sufran de desórdenes de la coagulación o que reciban anticoagulantes cumarínicos; enfermedad cardiovascular, falla renal; historia previa o actual de úlcera péptica o duodenal, sangrado gastrointestinal y enfermedad ácido péptica, insuficiencia hepática severa. No administrar durante el embarazo, lactancia ni en niños menores de 12 años.

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 la aclaración sobre el concepto emitido en el Acta No. 03 de Febrero de 2014, numeral 3.11.6., dado que se referencia la inclusión en la Norma Farmacológica 19.4.0.0.N50, para la asociación Ibuprofeno 200 mg + Cafeína 60 mg en Acta No. 47 de 2011, numeral 3.1.2.11; sin embargo esta asociación y acta no corresponden con la asociación referenciada en la solicitud de inclusión a normas, esta es: Ibuprofeno 400mg + Cafeína 60mg, y con los argumentos soportados en la solicitud donde referencian un producto similar con la asociación Ibuprofeno 400mg + Cafeína 65mg como base para tomar la información farmacológica Indicaciones, Contraindicaciones, Precauciones, Advertencias, Dosificación, Grupo Etario y Condición de venta; en consecuencia se solicita conceptuar sobre la inclusión en normas de la asociación Ibuprofeno 400mg + Cafeína 60mg, las Indicaciones:, Contraindicaciones, Precauciones, Advertencias, Dosificación, Grupo Etario y Condición de venta para esta asociación, teniendo en cuenta las ya aprobadas para la asociación Ibuprofeno 400mg + Cafeína 60mg en el Acta No. 61 de 2011, numeral 3.1.4.6.

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. 03 de 2014, numeral 3.11.6., en el sentido de especificar que el producto de la referencia no se encuentra incluido en Normas Farmacológicas y para su inclusión debe solicitarse la correspondiente Evaluación Farmacológica.

3.1.7.4. NIPERIN

Expediente : 20076148
Radicado : 2014047399
Fecha : 2014/01/13
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos

Composición: Cada 100mL de suspensión contiene caolin 10g y pectina 1g.

Formar farmacéutica: Suspensión oral

Indicaciones: Antidiarréico.

Contraindicaciones: Pacientes con obstrucción intestinal, hipersensibilidad a los principios activos. Evaluar el riesgo beneficio en: Deshidratación, diarrea con presencia de parásitos. El uso de adsorbentes antidiarreicos puede disfrazar la causa real del problema, por lo que es preferible antes de administrarlo realizar un análisis.

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre la inclusion en normas farmacológicas del producto de la referencia.

CONCEPTO: CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora incluye el producto de la referencia en la Norma Farmacológica 8.1.2.0.N10

3.1.9 MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN

3.1.9.1. EUTIROX® 25 µg TABLETAS EUTIROX® 50 µg TABLETAS

EUTIROX® 75 µg TABLETAS
EUTIROX® 88 µg TABLETAS
EUTIROX® 100 µg TABLETAS
EUTIROX® 112 µg TABLETAS
EUTIROX® 125 µg TABLETAS
EUTIROX® 137 µg TABLETAS
EUTIROX® 150 µg TABLETAS
EUTIROX® 175 µg TABLETAS
EUTIROX® 200 µg TABLETAS

Expediente: 206777/19987943/19980015/20030796/19992452/20030795/19976365/
206776/19987947/32602/19987944

Radicado:

2015005518/2015005519/2015005509/2015005523/2015005520/2015005525/
2015005510/2015005512/2015005513/2015005514/2015005517

Fecha : 2015/01/22

Interesado : Merck S.A.

Composición: Cada tableta contiene:

Levotiroxina sódica 25 µg
Levotiroxina sódica 50 µg
Levotiroxina sódica 75 µg
Levotiroxina sódica 88 µg
Levotiroxina sódica 100 µg
Levotiroxina sódica 112 µg
Levotiroxina sódica 125 µg
Levotiroxina sódica 137 µg
Levotiroxina sódica 150 µg
Levotiroxina sódica 175 µg
Levotiroxina sódica 200 µg

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: En el reemplazo de niveles de hormona tiroidea y/o en la supresión de concentraciones plasmáticas de TSH para remover en el factor trofico en el tratamiento de cancer de tiroides.

Contraindicaciones: Adminístrese con precaución en pacientes con enfermedad cardiaca e hipertensión, en pacientes ancianos, diabéticos o que estén recibiendo anticoagulantes.

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

- Modificación de Dosificación
- Modificación de Indicaciones
- Modificación en Contraindicaciones, precauciones o advertencias
- Información para prescribir basada en el MDS versión 5.0 23 May 2014

Nueva Dosificación:

Con el fin de tratar a cada paciente según sus necesidades individuales, hay tabletas disponibles con un contenido de levotiroxina sódica de 25 - 200 microgramos. Por lo tanto, los pacientes usualmente sólo tienen que tomar una tableta al día. Se recomienda que se determine la dosis diaria individual con base pruebas de laboratorio y exámenes clínicos.

En pacientes ancianos, en pacientes con enfermedad cardiaca coronaria y en pacientes con hipotiroidismo severo o prolongado, se requiere especial precaución al iniciar la terapia con hormonas de la tiroides: El tratamiento se inicia con una dosis baja, la cual se aumenta lentamente y a intervalos prolongados con monitoreo frecuente de las hormonas de la tiroides. También se puede considerar una dosis de mantenimiento menor que la requerida para la corrección completa de los niveles de TSH.

La experiencia ha demostrado que una dosis menor es suficiente en pacientes con peso bajo y en pacientes con bocio nodular extenso.

Al menos que este prescrito algo diferente, los siguientes lineamientos determinan la dosis:

Indicación	Dosis diaria recomendada de levotiroxina sódica	
Suplencia de la hormona Tiroidea - dosis inicial - dosis de mantenimiento	Adultos 25 - 50 microgramos 100 - 200 microgramos	Niños 12.5 - 50 microgramos 100 - 150 microgramos/m ² de superficie corporal
En la supresión de concentraciones plasmáticas de TSH para remover el factor trófico en el tratamiento de cáncer de tiroides	150 - 300 microgramos	

Administración:

Las dosis diarias se pueden administrar en una sola toma.

Ingestión: en una sola dosis en la mañana con el estómago vacío, media hora antes del desayuno, de preferencia con poco líquido (por ejemplo, medio vaso de agua).

Los infantes deben recibir la dosis en una sola toma al menos 30 minutos antes de su primer alimento del día. Las tabletas se deben suspender en agua y la suspensión resultante se administra con un poco más de líquido. La suspensión se debe preparar justo antes de cada administración.

Duración del tratamiento:

En el caso de reemplazo en hipotiroidismo y después de una estrumectomía o tiroidectomía, usualmente se continúa de por vida.

Nuevas Indicaciones:

Eutirox[®] está indicado en:

Suplencia de la hormona Tiroidea

Eutirox[®] está también indicado en la supresión de concentraciones plasmáticas de TSH para remover el factor trófico en el tratamiento de cáncer de tiroides.

Nuevas Contraindicaciones:

Eutirox[®] está contraindicado en:

- Hipersensibilidad a cualquiera de los ingredientes de Eutirox[®].
- Insuficiencia suprarrenal sin tratamiento.
- Insuficiencia hipofisiaria sin tratamiento.
- Tirotoxicosis sin tratamiento.

No se debe iniciar un tratamiento con levotiroxina en pacientes con infarto agudo de miocardio, miocarditis aguda o pancarditis aguda.

Nuevas Advertencias y Precauciones:

Antes de iniciar la terapia con hormonas tiroideas o antes de hacer una prueba de supresión de la tiroides, se deben excluir o tratar las siguientes enfermedades o condiciones médicas: insuficiencia coronaria, angina de pecho, arteriosclerosis, hipertensión, insuficiencia hipofisiaria o insuficiencia suprarrenal. La autonomía tiroidea también se debe excluir o tratar antes de iniciar la terapia con hormonas tiroideas.

Al iniciar la terapia con levotiroxina en pacientes en riesgo de trastornos psicóticos, se recomienda iniciar con una dosis baja de levotiroxina y aumentarla lentamente al inicio

de la terapia. Se aconseja vigilar al paciente. Si presenta signos de trastornos psicóticos, se debe considerar el ajuste de la dosis de levotiroxina.

Se debe evitar incluso un leve hipertiroidismo inducido por el fármaco en pacientes con insuficiencia coronaria, insuficiencia cardíaca o arritmias por taquicardia. Por ello, se deben verificar frecuentemente los parámetros de hormonas tiroideas en estos casos. La etiología del hipotiroidismo secundario se debe determinar antes de administrar terapia de reemplazo de hormonas tiroideas. Si es necesario, se debe iniciar tratamiento de reemplazo para insuficiencia suprarrenal compensada. Cuando se sospeche autonomía tiroidea, se recomienda hacer una prueba de TRH o un cintigrama de supresión antes de iniciar el tratamiento.

En mujeres postmenopáusicas con hipotiroidismo y mayor riesgo de osteoporosis, se deben evitar niveles supra-fisiológicos de levotiroxina. Por lo tanto, se recomienda vigilar la función tiroidea.

La levotiroxina no se recomienda en estados metabólicos hipertiroideos. Una vez que se establece el tratamiento con levotiroxina, en caso de cambio de marca, se recomienda ajustar la dosificación según la respuesta clínica del paciente y las pruebas de laboratorio.

Puede ocurrir hipotiroidismo y/o control inadecuado de hipotiroidismo con la coadministración de orlistat y levotiroxina. Los pacientes que toman levotiroxina deben consultar a su médico antes de iniciar un tratamiento con orlistat, puesto que quizá sea necesario que tome orlistat y levotiroxina en momentos diferentes y quizá sea necesario ajustar la dosis de levotiroxina. Más aún, se recomienda vigilar al paciente verificando sus niveles hormonales séricos.

Eutirox® contiene lactosa, su uso no se recomienda en pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa.

Efectos en la capacidad para conducir y usar máquinas:

No se han hecho estudios sobre los efectos en la capacidad para conducir y usar máquinas. Sin embargo, como levotiroxina es idéntica a la hormona de la tiroides natural, no se espera que Eutirox® influya en la capacidad para conducir y usar máquinas, si se usa como se recomienda

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

- Modificación de Dosificación
- Modificación de Indicaciones
- Modificación en Contraindicaciones, precauciones o advertencias
- Información para prescribir basada en el MDS versión 5.0 23 May 2014

Nueva Dosificación:

Con el fin de tratar a cada paciente según sus necesidades individuales, hay tabletas disponibles con un contenido de levotiroxina sódica de 25 - 200 microgramos. Por lo tanto, los pacientes usualmente sólo tienen que tomar una tableta al día. Se recomienda que se determine la dosis diaria individual con base pruebas de laboratorio y exámenes clínicos.

En pacientes ancianos, en pacientes con enfermedad cardiaca coronaria y en pacientes con hipotiroidismo severo o prolongado, se requiere especial precaución al iniciar la terapia con hormonas de la tiroides: El tratamiento se inicia con una dosis baja, la cual se aumenta lentamente y a intervalos prolongados con monitoreo frecuente de las hormonas de la tiroides. También se puede considerar una dosis de mantenimiento menor que la requerida para la corrección completa de los niveles de TSH.

La experiencia ha demostrado que una dosis menor es suficiente en pacientes con peso bajo y en pacientes con bocio nodular extenso.

Al menos que este prescrito algo diferente, los siguientes lineamientos determinan la dosis:

Indicación	Dosis diaria recomendada de levotiroxina sódica	
Suplencia de la hormona Tiroidea - dosis inicial - dosis de mantenimiento	Adultos	Niños
	25 - 50 microgramos 100 - 200 microgramos	12.5 - 50 microgramos 100 - 150 microgramos/m ² de superficie corporal
En la supresión de concentraciones plasmáticas de TSH para remover el factor trófico en el tratamiento de cáncer de tiroides	150 - 300 microgramos	

Administración:

Las dosis diarias se pueden administrar en una sola toma.

Ingestión: en una sola dosis en la mañana con el estómago vacío, media hora antes del desayuno, de preferencia con poco líquido (por ejemplo, medio vaso de agua).

Los infantes deben recibir la dosis en una sola toma al menos 30 minutos antes de su primer alimento del día. Las tabletas se deben suspender en agua y la suspensión resultante se administra con un poco más de líquido. La suspensión se debe preparar justo antes de cada administración.

Duración del tratamiento:

En el caso de reemplazo en hipotiroidismo y después de una estrumectomía o tiroidectomía, usualmente se continúa de por vida.

Nuevas Indicaciones:

Eutirox® está indicado en:

Suplencia de la hormona Tiroidea

Eutirox® está también indicado en la supresión de concentraciones plasmáticas de TSH para remover el factor trófico en el tratamiento de cáncer de tiroides.

Nuevas Contraindicaciones:

Eutirox® está contraindicado en:

- Hipersensibilidad a cualquiera de los ingredientes de Eutirox®.
- Insuficiencia suprarrenal sin tratamiento.
- Insuficiencia hipofisiaria sin tratamiento.
- Tirotoxicosis sin tratamiento.

No se debe iniciar un tratamiento con levotiroxina en pacientes con infarto agudo de miocardio, miocarditis aguda o pancarditis aguda.

Nuevas Advertencias y Precauciones:

Antes de iniciar la terapia con hormonas tiroideas o antes de hacer una prueba de supresión de la tiroides, se deben excluir o tratar las siguientes enfermedades o condiciones médicas: insuficiencia coronaria, angina de pecho, arteriosclerosis, hipertensión, insuficiencia hipofisiaria o insuficiencia suprarrenal. La autonomía tiroidea también se debe excluir o tratar antes de iniciar la terapia con hormonas tiroideas.

Al iniciar la terapia con levotiroxina en pacientes en riesgo de trastornos psicóticos, se recomienda iniciar con una dosis baja de levotiroxina y aumentarla lentamente al inicio de la terapia. Se aconseja vigilar al paciente. Si presenta signos de trastornos psicóticos, se debe considerar el ajuste de la dosis de levotiroxina.

Se debe evitar incluso un leve hipertiroidismo inducido por el fármaco en pacientes con insuficiencia coronaria, insuficiencia cardíaca o arritmias por taquicardia. Por ello, se deben verificar frecuentemente los parámetros de hormonas tiroideas en estos casos.

La etiología del hipotiroidismo secundario se debe determinar antes de administrar terapia de reemplazo de hormonas tiroideas. Si es necesario, se debe iniciar tratamiento de reemplazo para insuficiencia suprarrenal compensada. Cuando se sospeche autonomía tiroidea, se recomienda hacer una prueba de TRH o un cintigrama de supresión antes de iniciar el tratamiento.

En mujeres postmenopáusicas con hipotiroidismo y mayor riesgo de osteoporosis, se deben evitar niveles supra-fisiológicos de levotiroxina. Por lo tanto, se recomienda vigilar la función tiroidea.

La levotiroxina no se recomienda en estados metabólicos hipertiroideos.

Una vez que se establece el tratamiento con levotiroxina, en caso de cambio de marca, se recomienda ajustar la dosificación según la respuesta clínica del paciente y las pruebas de laboratorio.

Puede ocurrir hipotiroidismo y/o control inadecuado de hipotiroidismo con la coadministración de orlistat y levotiroxina. Los pacientes que toman levotiroxina deben consultar a su médico antes de iniciar un tratamiento con orlistat, puesto que quizá sea necesario que tome orlistat y levotiroxina en momentos diferentes y quizá sea necesario ajustar la dosis de levotiroxina. Más aún, se recomienda vigilar al paciente verificando sus niveles hormonales séricos.

Eutirox® contiene lactosa, su uso no se recomienda en pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa.

Efectos en la capacidad para conducir y usar máquinas:

No se han hecho estudios sobre los efectos en la capacidad para conducir y usar máquinas. Sin embargo, como levotiroxina es idéntica a la hormona de la tiroides

natural, no se espera que Eutirox® influya en la capacidad para conducir y usar máquinas, si se usa como se recomienda

3.1.9.2. AVAMYS® SPRAY NASAL

Expediente : 19986156
Radicado : 2015006285
Fecha : 2015/01/23
Interesado : Glaxosmithkline Colombia S.A.
Fabricante : Glaxo Operation U.K. Limited

Composición: Cada unidad de dosificación contiene furoato de fluticasona 27,5 µg

Forma farmacéutica: Suspensión nasal

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.

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 en Contraindicaciones, precauciones o advertencias
- Otra información farmacológica: Poblaciones de Pacientes Especiales
- Inserto versión GDS09/IPI08 del 07 de Julio de 2014

-Información para prescribir versión GDS09/IPI08 del 07 de Julio de 2014

Nueva Dosificación:

Dosis y Administración:

La formulación Avamys en Atomizador Nasal sólo debe administrarse vía intranasal. Para obtener un beneficio terapéutico completo, se recomienda programar un uso periódico del medicamento. Se ha observado que el medicamento comienza a surtir efecto tan pronto como 8 horas después de su administración inicial. Es posible que tengan que transcurrir varios días de tratamiento para lograr el beneficio máximo. Se le deberá explicar al paciente la ausencia de un efecto inmediato.

Poblaciones:

En el tratamiento de la rinitis alérgica estacional y rinitis alérgica perenne:

Adultos y Adolescentes (12 años de edad y mayores)

La dosis inicial recomendada consiste en 2 atomizaciones (27.5 microgramos por atomización) en cada fosa nasal, una vez al día (dosis total diaria de 110 microgramos). Una vez que se logre un control adecuado de los síntomas, podría ser eficaz reducir la dosificación a una atomización en cada fosa nasal, una vez al día (dosis total diaria de 55 microgramos), como terapia de mantenimiento.

Niños (2 a 11 años de edad):

La dosis inicial recomendada consiste en 1 atomización (27.5 microgramos por atomización) en cada fosa nasal, una vez al día (dosis total diaria de 55 microgramos). Aquellos pacientes que no respondan adecuadamente al tratamiento con una atomización en cada fosa nasal, 1 vez al día (dosis total diaria de 55 microgramos), podrían recibir 2 atomizaciones en cada fosa nasal, una vez al día (dosis total diaria de 110 microgramos). Una vez que se logre un control adecuado de los síntomas, se recomienda reducir la dosificación a 1 atomización en cada fosa nasal, una vez al día (dosis total diaria de 55 microgramos).

Niños (menores de 2 años de edad):

No hay información para recomendar el uso de la formulación Avamys en Atomizador Nasal, en el tratamiento de la rinitis alérgica estacional o perenne, en niños menores de 2 años de edad.

Pacientes de edad avanzada:

No se requiere ajustar la dosificación.

Insuficiencia renal:
No se requiere ajustar la dosificación.

Insuficiencia hepática:
No se requiere ajustar la dosificación en pacientes que padezcan insuficiencia hepática.

Nuevas 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 – hipofisis.

Nuevas 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.

- Otra información farmacológica:

Poblaciones de Pacientes Especiales:

Pacientes de edad avanzada:
Sólo una pequeña cantidad de pacientes en edad avanzada (n=23/872; 2.6%) proporcionó información farmacocinética. En los sujetos de edad avanzada, no hubo indicios de una mayor incidencia de concentraciones cuantificables de furoato de fluticasona, en comparación con los sujetos más jóvenes.

Niños:

De ordinario, el furoato de fluticasona no es cuantificable (menor que 10 picogramos /mL) después de la dosificación intranasal de 110 microgramos una vez al día. Después de la dosificación intranasal de 110 microgramos una vez al día, se observaron concentraciones cuantificables en menor que 16% de los pacientes pediátricos; y después de la dosificación intranasal de 55 microgramos una vez al día, sólo se observaron concentraciones cuantificables en menor que 7% de los pacientes pediátricos. No hubo indicios de una mayor incidencia de concentraciones cuantificables de furoato de fluticasona en niños pequeños (menores de 6 años de edad).

Insuficiencia renal:

Después de su dosificación intranasal, el furoato de fluticasona no es detectable en la orina de voluntarios sanos. Menos del 1% del material relacionado con la dosis se excreta en la orina, por lo cual no sería de esperarse que la presencia de insuficiencia renal afectara el perfil farmacocinético del furoato de fluticasona.

Insuficiencia hepática:

No se tiene información de furoato de fluticasona intranasal en sujetos con insuficiencia hepática. Se tiene información disponible después de la administración por inhalación de furoato de fluticasona (como furoato de fluticasona o furoato de fluticasona /vilanterol) en sujetos con insuficiencia hepática que es aplicable a la administración intranasal.

En un estudio realizado con una dosis única de 400 microgramos de furoato de fluticasona para inhalación oral, los pacientes con insuficiencia hepática de grado moderado (Child-Pugh B) exhibieron un aumento en la C_{max} (42%) y el ABC (0- ∞) (172%), en comparación con los sujetos sanos.

Después de la dosis repetidas de furoato de fluticasona /vilanterol por inhalación oral durante 7 días, hubo un aumento en la exposición sistémica a furoato de fluticasona (en promedio dos veces el valor del AUC₍₀₋₂₄₎) en sujetos con insuficiencia hepática moderada o grave (Child-Pugh B o C) comparada con sujetos sanos. El aumento en la exposición sistémica a furoato de fluticasona en sujetos con insuficiencia hepática moderada (furoato de fluticasona /vilanterol 200/25 microgramos) se asoció con una reducción promedio del 34% en el cortisol sérico comparado con sujetos sanos. No hubo efecto en el cortisol sérico en sujetos con insuficiencia hepática grave (furoato de fluticasona /vilanterol 100/12.5 microgramos).

Basado en estos hallazgos, no sería de esperarse que el grado promedio de exposición pronosticado para la administración de 110 microgramos de furoato de fluticasona

intranasal, en esta población de pacientes, produjera una depresión en las concentraciones de cortisol.

Otra farmacocinética:

De ordinario, el furoato de fluticasona no es cuantificable (menor que 10 pg/mL) después de la dosificación intranasal de 110 microgramos una vez al día. Después de la dosificación intranasal de 110 microgramos una vez al día, sólo se observaron concentraciones cuantificables en menor que 31% de los pacientes de 12 años de edad y mayores, y en menor que 16% de los pacientes pediátricos. No hubo indicios de que el género, la edad (incluyendo pacientes pediátricos) o la raza estuvieran relacionados con aquellos sujetos que exhibieron concentraciones cuantificables, en comparación con los que no las tuvieron.

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

- Modificación de Dosificación
- Modificación en Contraindicaciones, precauciones o advertencias
- Otra información farmacológica: Poblaciones de Pacientes Especiales
- Inserto versión GDS09/IPI08 del 07 de Julio de 2014
- Información para prescribir versión GDS09/IPI08 del 07 de Julio de 2014

Nueva Dosificación:

Dosis y Administración:

La formulación Avamys en Atomizador Nasal sólo debe administrarse vía intranasal. Para obtener un beneficio terapéutico completo, se recomienda programar un uso periódico del medicamento. Se ha observado que el medicamento comienza a surtir efecto tan pronto como 8 horas después de su administración inicial. Es posible que tengan que transcurrir varios días de tratamiento para lograr el beneficio máximo. Se le deberá explicar al paciente la ausencia de un efecto inmediato.

Poblaciones:

En el tratamiento de la rinitis alérgica estacional y rinitis alérgica perenne:

Adultos y Adolescentes (12 años de edad y mayores)

La dosis inicial recomendada consiste en 2 atomizaciones (27.5 microgramos por atomización) en cada fosa nasal, una vez al día (dosis total diaria de 110 microgramos).

Una vez que se logre un control adecuado de los síntomas, podría ser eficaz reducir la dosificación a una atomización en cada fosa nasal, una vez al día (dosis total diaria de 55 microgramos), como terapia de mantenimiento.

Niños (2 a 11 años de edad):

La dosis inicial recomendada consiste en 1 atomización (27.5 microgramos por atomización) en cada fosa nasal, una vez al día (dosis total diaria de 55 microgramos).

Aquellos pacientes que no respondan adecuadamente al tratamiento con una atomización en cada fosa nasal, 1 vez al día (dosis total diaria de 55 microgramos), podrían recibir 2 atomizaciones en cada fosa nasal, una vez al día (dosis total diaria de 110 microgramos). Una vez que se logre un control adecuado de los síntomas, se recomienda reducir la dosificación a 1 atomización en cada fosa nasal, una vez al día (dosis total diaria de 55 microgramos).

Niños (menores de 2 años de edad):

No hay información para recomendar el uso de la formulación Avamys en Atomizador Nasal, en el tratamiento de la rinitis alérgica estacional o perenne, en niños menores de 2 años de edad.

Pacientes de edad avanzada:

No se requiere ajustar la dosificación.

Insuficiencia renal:

No se requiere ajustar la dosificación.

Insuficiencia hepática:

No se requiere ajustar la dosificación en pacientes que padezcan insuficiencia hepática.

Nuevas 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 – hipofisis.

Nuevas 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.

- Otra información farmacológica:

Poblaciones de Pacientes Especiales:

Pacientes de edad avanzada:

Sólo una pequeña cantidad de pacientes en edad avanzada (n=23/872; 2.6%) proporcionó información farmacocinética. En los sujetos de edad avanzada, no hubo indicios de una mayor incidencia de concentraciones cuantificables de furoato de fluticasona, en comparación con los sujetos más jóvenes.

Niños:

De ordinario, el furoato de fluticasona no es cuantificable (menor que 10 picogramos /mL) después de la dosificación intranasal de 110 microgramos una vez al día. Después de la dosificación intranasal de 110 microgramos una vez al día, se observaron concentraciones cuantificables en menor que 16% de los pacientes pediátricos; y después de la dosificación intranasal de 55 microgramos una vez al día, sólo se observaron concentraciones cuantificables en menor que 7% de los pacientes pediátricos. No hubo indicios de una mayor incidencia de concentraciones cuantificables de furoato de fluticasona en niños pequeños (menores de 6 años de edad).

Insuficiencia renal:

Después de su dosificación intranasal, el furoato de fluticasona no es detectable en la orina de voluntarios sanos. Menos del 1% del material relacionado con la dosis se excreta en la orina, por lo cual no sería de esperarse que la presencia de insuficiencia renal afectara el perfil farmacocinético del furoato de fluticasona.

Insuficiencia hepática:

No se tiene información de furoato de fluticasona intranasal en sujetos con insuficiencia hepática. Se tiene información disponible después de la administración por inhalación de furoato de fluticasona (como furoato de fluticasona o furoato de fluticasona /vilanterol) en sujetos con insuficiencia hepática que es aplicable a la administración intranasal.

En un estudio realizado con una dosis única de 400 microgramos de furoato de fluticasona para inhalación oral, los pacientes con insuficiencia hepática de grado moderado (Child-Pugh B) exhibieron un aumento en la C_{max} (42%) y el ABC (0- ∞) (172%), en comparación con los sujetos sanos.

Después de la dosis repetidas de furoato de fluticasona /vilanterol por inhalación oral durante 7 días, hubo un aumento en la exposición sistémica a furoato de fluticasona (en promedio dos veces el valor del AUC (0-24)) en sujetos con insuficiencia hepática moderada o grave (Child-Pugh B o C) comparada con sujetos sanos. El aumento en la exposición sistémica a furoato de fluticasona en sujetos con insuficiencia hepática moderada (furoato de fluticasona /vilanterol 200/25 microgramos) se asoció con una reducción promedio del 34% en el cortisol sérico comparado con sujetos sanos. No hubo efecto en el cortisol sérico en sujetos con insuficiencia hepática grave (furoato de fluticasona /vilanterol 100/12.5 microgramos).

Basado en estos hallazgos, no sería de esperarse que el grado promedio de exposición pronosticado para la administración de 110 microgramos de furoato de fluticasona intranasal, en esta población de pacientes, produjera una depresión en las concentraciones de cortisol.

Otra farmacocinética:

De ordinario, el furoato de fluticasona no es cuantificable (menor que 10 pg/mL) después de la dosificación intranasal de 110 microgramos una vez al día. Después de la dosificación intranasal de 110 microgramos una vez al día, sólo se observaron concentraciones cuantificables en menor que 31% de los pacientes de 12 años de edad y mayores, y en menor que 16% de los pacientes pediátricos. No hubo indicios de que el género, la edad (incluyendo pacientes pediátricos) o la

raza estuvieran relacionados con aquellos sujetos que exhibieron concentraciones cuantificables, en comparación con los que no las tuvieron.

3.1.9.3. ENBREL® 25 mg SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN ENBREL® 50 mg SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN

Expediente : 19978839/19978841
Radicado : 2014172069 / 2014075233
Fecha : 19/12/2014
Fecha C.R : 19 /02/2015
Interesado : Pfizer S.A.S.
Fabricante : Pfizer Ireland Pharmaceuticals

Composición:

Cada jeringa prellenada contiene etanercept 25 mg
Cada jeringa prellenada contiene etanercept 50 mg

Indicaciones: Reducir los signos y síntomas e inhibir la progresión del daño estructural en pacientes con artritis reumatoidea temprana activa moderada a severa. Etanercept puede ser usado sólo o indicado en combinación con metotrexato para el tratamiento de la artritis reumatoidea activa en adultos cuando la respuesta a una o más drogas antirreumáticas modificadoras de la enfermedad (DAMES) ha sido inadecuada incluyendo el metotrexato (a menos que esté contraindicado). Tratamiento de la artritis reumatoidea juvenil crónica de curso poliarticular en niños y adolescentes a partir de los 2 años de edad cuando la respuesta a una o más damas ha sido inadecuada. Reducir los signos y síntomas en pacientes con espondilitis anquilosante. Reducir los signos y síntomas e inhibir la progresión del daño estructural de la artritis activa en pacientes con artritis psoriásica. Etanercept puede ser usado en combinación con metotrexato en pacientes que no han respondido adecuadamente a metotrexato solo. tratamiento de pacientes adultos de 18 años de edad o mayores con psoriasis en placas crónica de moderada a severa, que sean candidatos para la terapia sistémica o fototerapia. Enbrel está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placas severa en niños y adolescentes de 6 años en adelante que no se han controlado adecuadamente utilizando otras terapias sistémicas o fototerapias o que no toleren esta clase de terapias.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al etanercept o a cualquier componente del producto. Sepsis o riesgo de sepsis. El tratamiento con Enbrel® no debe ser iniciado en

pacientes con infecciones activas serias, incluyendo infecciones crónicas o localizadas. Embarazo, lactancia, niños menores de 2 años en artritis reumatoidea. Y niños menores de 6 años en psoriasis.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al concepto emitido en el Acta No 16 del 2014, numeral 3.1.9.1., es el sentido de presentar los soportes los reportes actualizados de los estudios clínicos, los cuales permiten concluir claramente la eficacia y seguridad del producto para las nuevas indicaciones solicitadas, por tanto se solicita continuar con el trámite de aprobación de la ampliación de indicaciones y posología para:

- Ampliación de indicaciones subtipos de artritisnidiopática juvenil.
- Ampliación de indicaciones y dosificación para espondiloartritis axial no radiográfica.
- Modificación de Dosificación:

Uso en adultos:

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

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

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

Psoriasis en Placas:

La dosis de Enbrel® es de 50 mg una vez a la semana. Se pueden alcanzar mayores respuestas si se inicia con una dosis de 50 mg suministrada dos veces a la semana por hasta 12 semanas, seguidas, por una dosis de 50 mg una vez a la semana

Los pacientes adultos se pueden tratar intermitente o continuamente, con base en el criterio médico y las necesidades específicas del paciente. El tratamiento se debe discontinuar en pacientes que no presentan ninguna respuesta después de 12 semanas. Durante la utilización intermitente, los ciclos del tratamiento posteriores al ciclo inicial deben utilizar una dosis de 50 mg una vez a la semana.

- Población pediátrica:

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

Artritis idiopática juvenil (2 años de edad y mayores):

Niños (≥ 2 a < 18 años): 0,4 mg/Kg (hasta un máximo de 25 mg por dosis) dos veces por semana (con un intervalo de 72 a 96 horas entre las dosis), o 0.8 mg/kg (hasta un máximo de 50 mg por dosis) una vez por semana.

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

Enbrel® no ha sido estudiado aún en niños < 2 años de edad.

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

Niños (≥ 6 a < 18 años): 0,8 mg/kg (hasta un máximo de 50 mg por dosis) una vez a la semana hasta por 24 semanas. El tratamiento se debe discontinuar en los pacientes que no presentan respuesta al tratamiento después de 12 semanas.

Si está indicado el retratamiento con Enbrel®, se debe acatar la recomendación anterior relacionada con la duración del tratamiento. La dosis debe ser de 0,8 mg/kg (hasta un máximo de 50 mg por dosis) una vez a la semana.

- Ancianos (≥ 65 años de edad):

No se requiere ajuste de la dosis.

- Deterioro renal:

No se requiere ajuste de la dosis.

- Deterioro hepático:

No se requiere ajuste de la dosis.

- Modificación de Indicaciones:

Enbrel® 25 mg y 50 mg Solución para inyección:

Reducir los signos y síntomas e inhibir la progresión del daño estructural en pacientes con artritis reumatoidea temprana activa moderada a severa. Etanercept puede ser usado sólo o indicado en combinación con Metotrexato para el tratamiento de la artritis reumatoidea activa en adultos cuando la respuesta a una o más drogas antirreumáticas

modificadoras de la enfermedad (DAMES) ha sido inadecuada incluyendo el metotrexato (a menos que esté contraindicado). Tratamiento de la artritis reumatoidea juvenil crónica de curso poliarticular en niños y adolescentes a partir de los 2 años de edad cuando la respuesta a una o más DAMES ha sido inadecuada. Tratamiento de poliartritis y oligoartritis prolongada en niños y adolescentes a partir de los 2 años de edad que han presentado una respuesta inadecuada o intolerancia al metotrexato. Tratamiento de la artritis psoriasica en adolescentes a partir de los 12 años de edad que han presentado una respuesta inadecuada o intolerancia al metotrexato. Tratamiento de la entesitis relacionada con artritis en adolescentes a partir de los 12 años que han presentado respuesta inadecuada o intolerancia a la terapia convencional. Reducir los signos y síntomas en pacientes con espondilitis anquilosante. Espondiloartritis axial no radiográfica: Tratamiento de adultos con espondiloartritis axial no radiográfica grave con indicios objetivos de inflamación indicados por la PCR elevada y/o indicios en IRM, que hayan tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional o presenten intolerancia a ella. Reducir los signos y síntomas e inhibir la progresión del daño estructural de la artritis activa en pacientes con artritis psoriásica. Etanercept puede ser usado en combinación con metotrexato en pacientes que no han respondido adecuadamente a metotrexato solo. Tratamiento de pacientes adultos de 18 años de edad o mayores con psoriasis en placas crónica de moderada a severa, que sean candidatos para la terapia sistémica o fototerapia. Enbrel está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placas severa en niños y adolescentes de 6 años en adelante que no se han controlado adecuadamente utilizando otras terapias sistémicas o fototerapias o que no toleren esta clase de terapias.

- Inseto basado en CDS versión 36.0 de Marzo 25 de 2014
- IPP basada en CDS versión 36.0 de Marzo 25 de 2014

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y productos Biológicos de la Comisión Revisora, aplaza la emisión de este concepto por cuanto requiere de mayor estudio por parte de los comisionados.

3.1.9.4. UPLYSO® 200 U POLVO LIOFILIZADO PARA INFUSIÓN INTRAVENOSA

Expediente : 20052413
Radicado : 2014134726
Fecha : 2014/10/17
Interesado : Pfizer S.A.S.
Fabricante : Wasserburger Arzneimittelwerk

Composición: Cada vial (ampolla) contiene taliglucerasa alfa 212 U equivalente a 200 U

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Terapia enzimática de reemplazo de largo plazo en adultos con diagnóstico confirmado de enfermedad de gaucher tipo I.

Contraindicaciones: Reacciones alérgicas severas a taliglucerasa alfa o cualquiera de sus excipientes.

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

- Modificación de Dosificación
- Modificación de Grupo Etario
- Modificación de Indicaciones
- Inserto basado en CDS V 6.0 del 29 de Junio, 2014
- IPP basada en CDS V 6.0 del 29 de Junio, 2014

Nueva Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento con Taliglucerasa alfa debe supervisarse por un médico con experiencia en el manejo de pacientes con la enfermedad de Gaucher. La administración domiciliaria bajo supervisión de un profesional de la salud puede considerarse únicamente en los pacientes que han tolerado las infusiones.

Posología:

Debido a la heterogeneidad y a la naturaleza multisistémica de la enfermedad de Gaucher, los ajustes de la dosis deben realizarse teniendo en cuenta las características de cada persona. Las necesidades de la dosis pueden aumentar ó disminuir, con base en la obtención de las metas terapéuticas determinadas mediante evaluaciones regulares completas de las manifestaciones clínicas del paciente.

Pacientes adultos:

Dependiendo de la evaluación clínica del médico tratante, las dosis iniciales de Taliglucerasa alfa en pacientes adultos varían entre 30 unidades/kg a 60 unidades/kg de peso corporal una vez cada 2 semanas. Los estudios clínicos han evaluado la

mediana de los rangos de dosis entre 9 unidades/kg-69 unidades/kg cada dos semanas.

Los pacientes adultos que están siendo tratados actualmente con Imiglucerasa para enfermedad de Gaucher pueden cambiarse a Taliglucerasa alfa. Se recomienda que pacientes previamente tratados con una dosis estable de Imiglucerasa comiencen el tratamiento con Taliglucerasa alfa a la misma dosis de la Imiglucerasa que tenían cuando se cambien de Imiglucerasa a Taliglucerasa alfa.

Pacientes pediátricos:

La dosis inicial de Taliglucerasa alfa en pacientes pediátricos varía entre 30 unidades/Kg y 60 unidades/Kg de peso corporal una vez cada 2 semanas, dependiendo de la evaluación clínica del médico tratante. Los estudios clínicos han evaluado dosis que varían entre 26 unidades/Kg a 69 unidades/Kg cada dos semanas

Los pacientes pediátricos que están siendo tratados actualmente con Imiglucerasa para enfermedad de Gaucher pueden cambiarse a Taliglucerasa alfa. Se recomienda que pacientes previamente tratados con una dosis estable de Imiglucerasa comiencen el tratamiento con Taliglucerasa alfa a la misma dosis de la Imiglucerasa que tenían cuando se cambien de Imiglucerasa a Taliglucerasa alfa.

Nuevas Indicaciones:

Indicación para adultos:

Terapia enzimática de reemplazo de largo plazo en adultos con diagnóstico confirmado de enfermedad de Gaucher tipo I.

Indicación pediátrica:

Pacientes pediátricos con manifestaciones viscerales y hematológicas de la enfermedad de Gaucher.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, considera que el interesado debe allegar información adicional, con mayor casuística, por cuanto lo presentado no permite inferir conclusiones definitivas sobre la eficacia en el grupo etario solicitado.

Adicionalmente, la Sala considera que no es pertinente la inclusión del siguiente párrafo en el Inserto e IPP, dado que puede inducir el reemplazo de un medicamento sin evaluarse adecuadamente:

"Los pacientes pediátricos que están siendo tratados actualmente con Imiglucerasa para enfermedad de Gaucher pueden cambiarse a Taliglucerasa alfa. Se recomienda que pacientes previamente tratados con una dosis estable de Imiglucerasa comiencen el tratamiento con Taliglucerasa alfa a la misma dosis de la Imiglucerasa que tenían cuando se cambien de Imiglucerasa a Taliglucerasa alfa".

3.1.9.5. LITAK

Expediente : 20036307
Radicado : 2014062176/2014148619
Fecha : 13/11/2014
Interesado : ZonePharma S.A.S

Composición: Cada mL contiene 2 mg de cladribina

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Litak está indicado para el tratamiento de la leucemia de células pilosas.

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

Pacientes menores de 18 años. Insuficiencia renal de moderada a grave (depuración de creatinina .50 ml/min) o con insuficiencia hepática de moderada a grave (clasificación de child-pugh = 6) uso concomitante de otros medicamentos mielosupresores. Precauciones y advertencias: la cladribina es un antineoplásico e inmunosupresor que puede provocar reacciones adversas tóxicas de importancia considerable, tales como una mielosupresión e inmunosupresión, linfocitopenia prolongada e infecciones oportunistas. Los pacientes bajo tratamiento con la cladribina deben ser controlados permanentemente para detectar todo signo de toxicidad hematológica y no hematológica. Se aconseja proceder con especial precaución y evaluar cuidadosamente los riesgos y beneficios de la administración de cladribina en pacientes con un mayor riesgo de infección, de insuficiencia o de infiltración medular manifiesta, en aquellos que hayan recibido tratamientos mielosupresores previos, así como en personas con insuficiencia renal o hepática sospechada o manifiesta. Los pacientes con una infección activa deben ser tratados de esta afección subyacente antes de recibir tratamiento con cladribina. Si bien no se recomienda por lo general una profilaxis contra la infección, esta puede ser aconsejable antes del tratamiento con cladribina en

pacientes con sistema inmunológico comprometido o en pacientes con una agranulocitosis de fondo. Ante la aparición de signos de toxicidad grave, el médico debería considerar la posibilidad de postergar o interrumpir el tratamiento con el medicamento hasta que se resuelvan las complicaciones graves. En el caso de infecciones, se debe iniciar un tratamiento antibiotico adecuado. Se recomienda administrar a pacientes tratados con cladribina productos/componentes de células sanguíneas irradiadas para prevenir una reacción de rechazo injerto frente a huésped, relacionada con las transfusiones (ta-gvhd).

Tumores malignos secundarios: como ocurre con todos los análogos de nucleosidos, el tratamiento con cladribina está asociado a una mielosupresión y a una inmunosupresión profunda y prolongada. El tratamiento con estas sustancias está asociado a la aparición de tumores malignos secundarios. Tumores secundarios pueden aparecer en pacientes con leucemia de células pilosas. Su frecuencia varía ampliamente del 2% al 21%. El mayor riesgo se presenta a los 2 años del diagnóstico, con una mediana de entre 40 y 66 meses. Las frecuencias acumulativas de tumores malignos secundarios después del diagnóstico de una leucemia de células pilosas son del 5% después de 5 años, del 10–12% después de 10 años y del 13–14% después de 15 años, respectivamente. Después del tratamiento con cladribina, la incidencia de tumores malignos secundarios es del 0% al 9,5% después de una mediana de periodo de observación de 2,8 a 8,5 años. La frecuencia de aparición de tumores malignos secundarios después de un tratamiento con litak fue del 3,4% en los 232 pacientes con leucemia de células pilosas tratados durante un periodo de 10 años. La mayor incidencia de tumores malignos secundarios con litak fue del 6,5% después de una mediana de seguimiento de 8,4 años. Por tal razón, los pacientes tratados con cladribina deben ser controlados regularmente. Toxicidad hematológica: durante el primer mes siguiente al tratamiento, la mielosupresión es más notable y pueden ser necesarias transfusiones de eritrocitos o de plaquetas. Los pacientes con síntomas de depresión medular deben ser tratados con precaución, ya que cabe esperar que este fenómeno se acentúe. Hay que evaluar cuidadosamente los riesgos y los beneficios terapéuticos en pacientes con infecciones activas o sospechadas. En pacientes con una infiltración medular relacionada con la enfermedad o con antecedentes de tratamiento mielosupresor aumenta el riesgo de mielotoxicidad grave e inmunodepresión prolongada. En esos casos son precisos la reducción de la dosis y el control regular del paciente. La pancitopenia es normalmente reversible, y la intensidad de la aplasia medular depende de la dosis. Cabe esperar una mayor incidencia de infecciones oportunistas durante el tratamiento y 6 meses después de la terapia con cladribina. Un control regular y meticuloso del conteo de células sanguíneas es esencial durante el tratamiento y 2 a 4 meses después de la terapia con cladribina, para detectar posibles reacciones adversas y las consiguientes complicaciones (anemia, neutropenia, trombocitopenia, infecciones, hemólisis o

hemorragias), y para vigilar la recuperación hematológica. Fiebre de origen desconocido suele aparecer en pacientes tratados por leucemia de células pilosas. Esta fiebre se manifiesta con mayor frecuencia durante las primeras 4 semanas de tratamiento. El origen de estos episodios febriles debe ser investigado mediante análisis de laboratorio y estudios radiológicos. Menos de una tercera parte de estos accesos febriles está asociada a una infección documentada. En caso de fiebre relacionada con infecciones o una agranulocitosis, está indicado un tratamiento con antibióticos. Insuficiencia renal y hepática: no se dispone de datos fiables sobre el uso de litak en pacientes con insuficiencia renal o hepática. La experiencia clínica es muy limitada, y todavía no se ha establecido la seguridad de litak en estos pacientes. En los pacientes con insuficiencia hepática o renal, conocida o sospechada, es necesario un tratamiento muy cuidadoso. Se aconseja una evaluación periódica de las funciones renal y hepática, si está clínicamente indicado, de todos los pacientes tratados con litak. Pacientes de edad avanzada: los pacientes de edad avanzada deben recibir tratamiento después de una evaluación individual y una adecuada valoración de los recuentos sanguíneos, y de las funciones renal y hepática. El riesgo requiere una evaluación individual en cada caso. Prevención del síndrome de lisis tumoral en los pacientes con una elevada carga tumoral deben iniciarse, 24 horas antes de comenzar con la quimioterapia, un tratamiento profiláctico con alopurinol para controlar los niveles séricos del ácido úrico así como una hidratación adecuada o incrementada. Se recomienda una dosis oral diaria de 100 mg de alopurinol durante 2 semanas. En caso de acumulación de ácido úrico sérico por encima de los valores normales, la dosis de alopurinol puede aumentarse hasta 300 mg/día. Fertilidad: se recomienda a los hombres que están siendo tratados con cladribina no engendrar hijos hasta 6 meses después del tratamiento y asesorarse acerca de la crioconservación de esperma antes del tratamiento, debido a la posibilidad de infertilidad a consecuencia del tratamiento con cladribina. Embarazo y lactancia embarazo: la cladribina causa malformaciones congénitas graves si se administra durante el embarazo. Los estudios en animales y los estudios in vitro con líneas celulares humanas demostraron la teratogenia y la mutagenia de la cladribina. La cladribina está contraindicada en el embarazo. Las mujeres en edad de procrear deben usar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con cladribina y durante seis meses después de la última dosis de cladribina. En caso de quedar embarazadas durante el tratamiento con cladribina, deben ser informadas sobre los posibles riesgos para el feto. Lactancia: se desconoce si la cladribina es excretada en la leche materna. Dada la posibilidad de reacciones adversas graves en los lactantes, la lactancia está contraindicada durante el tratamiento con cladribina y durante seis meses después de la última dosis de cladribina. Fertilidad: no se han estudiado los efectos de la cladribina sobre la fertilidad.

Sin embargo, en un estudio de toxicidad realizado en monos cynomolgus, se ha demostrado que la cladribina suprime la maduración de las células que se generan rápidamente, incluidas las células testiculares. Se desconoce el efecto sobre la fertilidad en los seres humanos. Podría esperarse que los fármacos antineoplásicos, como la cladribina, que interfieren con la síntesis de ADN, ARN y proteínas, tengan efectos adversos sobre la gametogénesis en los seres humanos. Se recomienda a los hombres que están siendo tratados con cladribina que no engendren hijos hasta 6 meses después del tratamiento y asesorarse acerca de la criopreservación de esperma antes del tratamiento, debido a la posibilidad de infertilidad a consecuencia del tratamiento con cladribina. Reacciones adversas: las reacciones adversas muy frecuentes observadas en los tres ensayos clínicos principales con cladribina en 279 pacientes tratados por distintas indicaciones, y en 62 pacientes con leucemia de células pilosas (hcl) fueron mielosupresión, en especial neutropenia grave 41% (113/279), hcl en el 98% (61/62)), trombocitopenia grave (21% (58/279), hcl en el 50% (31/62)) y anemia grave (14% (21/150), hcl en el 55% (34/62)), así como inmunodepresión /linfopenia grave (63% (176/279), hcl en el 95% (59/62)), infecciones (39% (110/279), hcl en el 58% (36/62)) y fiebre (hasta el 64%). Fiebre con cultivo negativo después del tratamiento con cladribina se produce en el 10 al 40% de los pacientes con leucemia de células pilosas (tricoleucemia) y rara vez se observa en personas con otras afecciones neoplásicas. Se describen exantemas cutáneos (2.31%) principalmente en los pacientes a los que se administran otros medicamentos de forma concomitante (antibióticos y/o alopurinol) con este tipo de acción conocida. Durante el tratamiento con cladribina se ha informado de reacciones adversas gastrointestinales como náuseas (5 al 28%), vómitos (1 al 13%) y diarreas (3 al 12%), así como fatiga (2 al 48%), cefaleas (1 al 23%) y disminución del apetito (1 al 22%). Es improbable que la cladribina cause alopecia; una alopecia leve y transitoria ha sido observada durante pocos días en 4 de 523 pacientes durante el tratamiento, pero esta no ha podido ser claramente asociada a la cladribina. En la tabla siguiente se indican las reacciones adversas notificadas, y clasificadas por su frecuencia y según la clasificación de órganos y sistemas.

Las frecuencias se definen del siguiente modo: muy frecuentes (1/10), frecuentes (1/100 a < 1/10), poco frecuentes (1/1.000 a < 1/100), raros (1/10,000 a < 1/1.000), muy raros (< 1/10,000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Puede consultarse su gravedad en la tabla siguiente. Infecciones e infestaciones

Muy frecuentes: infecciones (por ejemplo, neumonía, septicemia)
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. Quistes y pólipos)
Frecuentes: neoplasias malignas secundarias raros: síndrome de lisis tumoral
Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Muy frecuentes: pancitopenia /mielosupresión, neutropenia, trombocitopenia, anemia, linfopenia poco frecuentes: anemia hemolítica raros: hipereosinofilia muy raros: amiloidosis

Trastornos del sistema inmunológico

Muy frecuentes: inmunosupresión raros: reacción de rechazo injerto frente a huésped

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy frecuente: disminución del apetito poco frecuentes: caquexia

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: cefaleas, mareos frecuentes: insomnio, ansiedad poco frecuentes: somnolencia, parestesia, debilidad, letargo, polineuropatía, confusión, ataxia raros: apoplejía, trastornos neurológicos del habla y de la deglución muy raros: depresión, convulsiones epilépticas

Trastornos oculares

Poco frecuentes: conjuntivitis muy raros: blefaritis

Trastornos cardiacos

Frecuentes: taquicardia, soplo cardiaco, hipotensión, epistaxis, isquemia miocárdica. Muy raros: insuficiencia cardiaca, fibrilación auricular, descompensación cardiaca trastornos vasculares

Muy frecuentes: púrpura frecuentes: petequias, hemorragias poco frecuentes: flebitis

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Muy frecuentes: ruidos respiratorios anormales, ruidos torácicos anormales, tos. Frecuentes: dificultad para respirar, infiltrados intersticiales pulmonares de etiología principalmente infecciosa, mucositis. Poco frecuentes: faringitis muy raros: embolia pulmonar

Trastornos gastrointestinales

Trastornos gastrointestinales muy frecuentes: náuseas, vómitos, estreñimiento, diarrea.

Frecuentes: dolor gastrointestinal, flatulencia raros: íleo

Trastornos hepatobiliares

Frecuentes: aumentos reversibles, principalmente leves, de la bilirrubina y las transaminasas. Raros: insuficiencia hepática. Muy raros: colecistitis.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy frecuentes: erupción cutánea, exantema localizado, diaforesis. Frecuentes: prurito, dolor cutáneo, eritema, urticaria. Raros: síndrome de stevens-johnson, síndrome de lyell
Trastorno musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo
Frecuentes: mialgia, artralgia, artritis, dolores óseos
Trastornos renales y urinarios
Raros: insuficiencia renal.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Muy frecuentes: reacciones en el lugar de la inyección, fiebre, fatiga, escalofríos, astenia. Frecuentes: edema, malestar, dolor. Reacciones adversas no hematológicas: las reacciones adversas no hematológicas son generalmente de intensidad leve a moderada. No suele ser necesario el tratamiento de las náuseas con antieméticos. Las reacciones adversas asociadas con la piel y el tejido subcutáneo son en su mayoría de leves a moderadas y transitorias, y desaparecen por lo general en un intervalo de 30 días. Recuentos sanguíneos: dado que los pacientes con leucemia de células pilosas evolutiva presentan generalmente recuentos sanguíneos bajos, en especial de neutrófilos, más del 90% de ellos sufren neutropenias graves transitorias ($< 1,0 \times 10^9/l$). El uso de factores de crecimiento hematopoyéticos ni mejora la recuperación del número de neutrófilos ni reduce la incidencia de fiebre. Se observan trombocitopenias graves ($< 50 \times 10^9/l$) en un 20% a 30% de todos los pacientes. Pueden esperarse una linfocitopenia de varios meses de duración y una inmunosupresión acompañada de un mayor riesgo de infecciones. La recuperación de los linfocitos t citotóxicos y de las células asesinas naturales exige de 3 a 12 meses. La recuperación completa de las células t auxiliares y de los linfocitos b puede llevar hasta 2 años. La cladribina induce una reducción grave y prolongada de los linfocitos t cd4+ y cd8+. En la actualidad no se tiene experiencia sobre las posibles consecuencias a largo plazo de esta inmunosupresión. Infecciones: se han notificado, en casos raros, linfocitopenias prolongadas y graves que, sin embargo, no pudieron asociarse a complicaciones infecciosas tardías. Las complicaciones graves muy frecuentes, en algunos casos con pronóstico mortal, son las infecciones oportunistas (por ejemplo, las causadas por pneumocystis carinii, toxoplasma gondii, listeria, candida, el virus del herpes, el citomegalovirus y las micobacterias atípicas). El cuarenta por ciento de los pacientes que fueron tratados con litak a una dosis de 0,7 mg/kg de peso corporal por ciclo tuvieron infecciones. Como media, estas infecciones fueron más graves que las manifestadas en el 27% de todos los pacientes que recibieron una dosis reducida de 0,5 mg/kg de peso corporal por ciclo. El 43% de los pacientes con una leucemia de células pilosas tuvo complicaciones infecciosas con una pauta de dosis estándar. Una tercera parte de esas infecciones deben considerarse como graves (por ejemplo, septicemia, neumonía). Se han notificado al menos diez casos con anemia hemolítica

autoinmune aguda. Todos los pacientes fueron tratados satisfactoriamente con corticoesteroides.

Reacciones adversas raras: Las reacciones adversas graves como el íleo, insuficiencia hepática grave, insuficiencia renal, insuficiencia cardiaca, fibrilación auricular, descompensación cardiaca, apoplejía, trastornos neurológicos del habla y la deglución, síndrome de lisis tumoral con insuficiencia renal aguda, reacción del injerto frente al huésped relacionada con una transfusión, síndrome de stevens-johnson / síndrome de lyell (necrosis epidérmica tóxica), anemia hemolítica, hipereosinofilia (con exantema eritematoso, prurito y edema facial) son raras. Desenlace mortal la mayoría de las muertes relacionadas con el medicamento se debe a complicaciones infecciosas. Otros casos raros con desenlace mortal, notificados en asociación con la quimioterapia con litak, fueron segundas neoplasias malignas, infartos cerebrovasculares y cardiovasculares, reacciones del injerto frente al huésped causadas por múltiples transfusiones de sangre no irradiada, así como el síndrome de lisis tumoral con hiperuricemia, acidosis metabólica e insuficiencia renal aguda. Sobredosis: los síntomas de sobredosis observados con mayor frecuencia son náuseas, vómitos, diarreas, depresión medular grave (incluidas anemia, trombocitopenia, leucopenia y agranulocitosis), insuficiencia renal aguda, así como toxicidad neurológica irreversible (paraparesia/cuadriparesia), síndrome de guillain-barre y síndrome de brown-sequard. Se han descrito casos de neurotoxicidad y nefrotoxicidad agudas e irreversibles en pacientes individuales tratados con una dosis 4 veces superior al régimen recomendado para la leucemia de células pilosas. No existe un antídoto específico. La interrupción inmediata del tratamiento, la observación atenta y la toma inmediata de medidas de apoyo apropiadas (transfusiones de sangre, diálisis, hemofiltración, terapia antiinfecciosa, etc.) son el tratamiento indicado en los casos de sobredosis de cladribina. Los pacientes que han recibido una sobredosis de cladribina deben ser controlados desde el punto de vista hematológico al menos durante cuatro semanas.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2014010651, generado por concepto emitido mediante Acta No. 16 de 2014, numeral 3.1.9.2., para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de dosificación.
- Modificación de vía de administración
- Modificación de indicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias
- Aprobación de inserto versión revisión Octubre 2014
- Aprobación de la información para prescribir versión revisión Octubre 2014

Nuevas Dosificación:

Posología y método de administración

Leucemia de células pilosas:

Subcutáneo: el tratamiento recomendado para leucemia de células pilosas es un ciclo único de LITAK suministrado por inyección subcutánea en bolo a dosis de 0.14mg/kg/día (5.6mg/m²/día) por 5 días consecutivos.

Endovenoso: el tratamiento recomendado para Leucemia de células pilosas es un ciclo único de LITAK suministrado por infusión endovenosa continua por 7 días consecutivos a dosis de 0.09mg/kg/día (3.6mg/m²/día).

No se recomienda desviaciones de este régimen de dosificación. Los médicos deberían considerar retrasar o discontinuar el medicamento si ocurre neurotoxicidad ó nefrotoxicidad.

Leucemia linfocítica crónica y Linfoma no Hodgkin de bajo grado:

Subcutáneo: la dosis recomendada es de 0.1mg/kg en 5 días consecutivos (4mg/m²/día) suministrados en intervalos mensuales. La experiencia con tratamientos de más de 3 ciclos es limitada.

Endovenoso: en pacientes con Leucemia linfocítica crónica, el tratamiento recomendado consiste en una infusión continua endovenosa de LITAK por 2 horas en los días 1 al 5, en ciclos de 28 días a una dosis de 0.1mg/kg/día (4mg/m²/día).

La respuesta del paciente a la terapia debe ser determinada cada 2 ciclos de tratamiento. Es recomendado que se administren 2 ciclos después de obtener la máxima respuesta, hasta un máximo de 6 ciclos. La terapia debe ser discontinuada después de 2 ciclos en pacientes no respondedores. La respuesta al tratamiento es definida como una reducción del conteo de linfocitos del 50% o más, ej.; si el conteo de linfocitos se reduce un 50% o más, administrar 2 ciclos adicionales y reevaluar la respuesta para definir si se administran otros 2 ciclos, hasta un máximo de 6 ciclos.

Niños:

La seguridad y eficacia en niños no ha sido establecida.

Los factores de riesgo específicos que predisponen a una toxicidad aumentada con LITAK no han sido definidos. En vista de las toxicidades conocidas con agentes terapéuticos de esta clase, sería prudente proceder cuidadosamente en pacientes con

diagnóstico o sospecha de insuficiencia renal de cualquier etiología. Los pacientes deben ser monitoreados estrictamente por toxicidad renal, hematológica y hepática.

Nueva vía de administración:
Subcutánea/ Perfusión intravenosa

Nuevas indicaciones: Leucemia de células pilosas. Alternativo en el tratamiento de linfoma no Hodgkin y Leucemia linfocítica crónica.

Nuevas Contraindicaciones precauciones y advertencias:

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Embarazo y lactancia. Pacientes menores de 18 años. Insuficiencia renal de moderada a grave (depuración de creatinina <50mL/min) o con insuficiencia hepática de moderada a grave (clasificación de Child- Pugh = 6). Uso concomitante de otros medicamentos mielosupresores.

Precauciones y advertencias:

LITAK es un potente agente antineoplásico con efectos adversos significativos potenciales. Debe ser administrado bajo la supervisión de un médico experto en terapia antineoplásica.

Leucemia linfocítica crónica:

Los pacientes con antecedente o conversión a test de Coombs positivo deben ser monitoreados cuidadosamente por ocurrencia de hemólisis.

Leucemia linfocítica crónica y Linfoma no Hodgkin de bajo grado:

Los pacientes deben ser monitoreados estrechamente por riesgo de infecciones. Pacientes con infección activa deben ser tratados por la causa subyacente antes de recibir tratamiento con LITAK.

Pacientes con alta carga tumoral o quienes están considerados con alto riesgo de desarrollar hiperuricemia como resultado de erradicación tumoral deben recibir tratamiento profiláctico apropiado.

Supresión de médula ósea

La supresión de la función de la médula ósea debe ser anticipada. Ésta es usualmente reversible y parece ser dosis dependiente. La supresión severa de la médula ósea, incluyendo neutropenia, anemia y trombocitopenia, ha sido comúnmente observada con LITAK, especialmente a altas dosis. Al inicio del tratamiento, la mayoría de los

pacientes en estudios clínicos presentaron compromiso hematológico como manifestación de Leucemia de células pilosas o Leucemia linfocítica crónica activa. En fases iniciales de tratamiento con LITAK se acentúa el compromiso hematológico, por lo que se recomienda proceder cuidadosamente en pacientes con compromiso severo de la función de la médula ósea por cualquier etiología, por lo cual debe anticiparse una posterior supresión de la función de la medula ósea.

Leucemia de células pilosas:

Durante las primeras 2 semanas después de iniciado el tratamiento, el conteo promedio de plaquetas, conteo absoluto de neutrófilos y la concentración de hemoglobina disminuyen para subsecuentemente aumentar hasta normalización de conteos promedio en el día 15, la semana 5 y la semana 8 respectivamente.

Los efectos mielosupresores de LITAK fueron más notables durante el primer mes de tratamiento. Cuarenta y tres por ciento (43%) de los pacientes recibieron transfusiones de glóbulos rojos y 13% recibieron transfusiones de plaquetas durante el primer mes. Es recomendado el monitoreo hematológico cuidadoso, especialmente durante las primeras 4 a 8 semanas después de iniciado el tratamiento con LITAK.

Leucemia linfocítica crónica y Linfoma no Hodgkin de bajo grado:

Durante los 2 primeros ciclos de terapia con LITAK, la concentración de hemoglobina, conteo de plaquetas y conteo absoluto de neutrófilos disminuyen hacia un nadir observado usualmente en el segundo ciclo. Aparentemente no se evidencia toxicidad acumulativa con la administración de ciclos adicionales. Es recomendado un monitoreo hematológico cuidadoso durante la administración de LITAK.

Neurotoxicidad

Se ha reportado neurotoxicidad severa (incluyendo paraparesia y cuadriparesia irreversibles) en pacientes quienes recibieron LITAK por infusión continua a dosis altas (de 4 a 9 veces más concentración que la dosis recomendada para Leucemia de células pilosas). La toxicidad neurológica parece ser dosis dependiente. Sin embargo, en casos excepcionales se ha reportado neurotoxicidad severa con la dosis recomendada. Los médicos tratantes deben considerar posponer o suspender el tratamiento si aparecen signos de neurotoxicidad.

Fiebre/Infección

Leucemia de células pilosas:

Fiebre (temperatura mayor o igual a 37.8 °C) fue asociada con el uso de cladribina en aproximadamente 40 – 72% de los pacientes. La mayoría de los episodios febriles ocurrieron durante el primer mes.

Aunque el 70% de los pacientes fueron tratados empíricamente con antibióticos endovenosos, menos de 1/3 de los episodios febriles fueron asociados a infección documentada.

Leucemia linfocítica crónica:

Se reportó fiebre en 22 – 44% de los pacientes durante el ciclo 1 de terapia con LITAK y menos del 3% de los pacientes durante los ciclos subsecuentes. Cuarenta de 123 pacientes (32.5%) reportaron al menos una infección durante el ciclo 1. Las infecciones que ocurrieron en el 5% o más fueron: infección respiratoria/inflamación (8.9%), neumonía (7.3%), infección bacteriana (5.7%) e infecciones cutáneas virales (5.7%).

Aproximadamente 50 – 70% de los pacientes tuvieron al menos 1 infección durante todo el periodo de estudio de 6 años incluyendo tratamiento y seguimiento.

Linfoma no Hodgkin de bajo grado:

Infecciones, especialmente de piel con virus del herpes y bronconeumonía han sido reportados en 23 – 48% de los pacientes durante el periodo de estudio de 4 años, incluyendo tratamiento y seguimiento.

Dado que la mayoría de episodios febriles ocurrieron en pacientes neutropénicos, éstos deben ser monitoreados estrechamente durante el primer mes de tratamiento; debe iniciarse antibióticos empíricos según situación clínica. De acuerdo a los efectos mielosupresores de LITAK, los médicos tratantes deben evaluar cuidadosamente los riesgos y beneficios de administrar el medicamento en pacientes con infecciones activas. Dado que la fiebre podría acompañarse de pérdidas aumentadas de fluidos, los pacientes deben mantenerse bien hidratados. Casos raros de Síndrome de lisis tumoral se han reportado en pacientes con malignidades hematológicas de alta carga tumoral.

Efectos en la función renal y hepática

Algunos pacientes han desarrollado insuficiencia renal aguda con altas dosis de LITAK. Adicionalmente, no hay datos suficientes de dosificación en pacientes con insuficiencia renal o hepática. Por lo tanto se recomienda precaución al administrar el medicamento a pacientes con diagnóstico o sospecha de insuficiencias renal y hepática. En todos los pacientes se debe monitorear la función hepática y renal.

Pruebas de laboratorio

Durante y después del tratamiento, el perfil hematológico del paciente debe ser monitoreado regularmente para determinar el grado de supresión hematopoyética. En pacientes con Leucemia de células pilosas, el aspirado de médula ósea y biopsia

deben ser realizados para confirmar la respuesta al tratamiento con Litak después de que los conteos periféricos se hayan normalizado. Los eventos febriles deben ser investigados con pruebas de laboratorio y radiológicas adecuadas. Al igual que con otros agentes quimioterapéuticos potentes, el monitoreo de la función renal y hepática debe ser realizado, especialmente en pacientes con disfunción hepática o renal concomitante.

Carcinogénesis/mutagénesis

No se han conducido estudios de carcinogenicidad en animales con Litak. La Cladribina es mutagénica en cultivos celulares de mamíferos. La Cladribina no fue mutagénica en bacterias y no indujo síntesis extemporánea de ADN en cultivos de hepatocitos de ratones.

Disminución de la fertilidad

Al administrarse el medicamento de forma endovenosa se evidenció supresión de células testiculares en monos. El efecto en la fertilidad humana es desconocido.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Litak debe administrarse con precaución junto con otros medicamentos mielosupresores.

Lactancia/embarazo

Litak es teratogénico en ratones y conejos y por ende tiene el potencial de causar daños fetales cuando se administra a mujeres embarazadas; no hay datos en humanos pero Litak está contraindicado en embarazo.

Se ha observado un aumento significativo en variaciones fetales en ratones que recibieron 1.5mg/kg/día (4.5mg/m²); aumento en la resorción, disminución del tamaño de los restos y malformaciones fetales fueron observadas en conejos que recibieron 3mg/kg/día (33mg/m²). No se evidenciaron efectos fetales en ratones con dosis de 0.5mg/kg/día (1.5mg/m²) o en conejos con dosis de 1mg/kg/día (11mg/m²).

Aunque no hay evidencia de teratogenicidad en humanos con el uso de Litak, otros medicamentos que inhiben la síntesis de ADN (ej.; Metrotexate y Aminopterin) han reportado ser teratogénicos en humanos.

Litak ha mostrado ser embriotóxico en ratones al recibir dosis equivalentes a las recomendadas. Se desconoce si el medicamento es excretado en la leche materna. Al poder ser excretado en leche materna y de acuerdo a su potencial de generación de efectos adversos serios en lactantes, LITAK no debe ser suministrado a mujeres en lactancia.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Dado la condición médica subyacente de los pacientes y el perfil de seguridad de LITAK se debe tener cuidado cuando un paciente esté ejecutando actividades que requieran bienestar físico sustancial.

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

- **Modificación de Dosificación.**
- **Modificación de Vía de administración**
- **Modificación de Indicaciones**
- **Modificación de Precauciones y advertencias**
- **Inserto versión revisión Octubre 2014**
- **Información para prescribir versión revisión Octubre 2014**

Nuevas Dosificación:

Posología y método de administración

Leucemia de células pilosas:

Subcutáneo: el tratamiento recomendado para leucemia de células pilosas es un ciclo único de LITAK suministrado por inyección subcutánea en bolo a dosis de 0.14mg/kg/día (5.6mg/m²/día) por 5 días consecutivos.

Endovenoso: el tratamiento recomendado para Leucemia de células pilosas es un ciclo único de LITAK suministrado por infusión endovenosa continua por 7 días consecutivos a dosis de 0.09mg/kg/día (3.6mg/m²/día).

No se recomienda desviaciones de este régimen de dosificación. Los médicos deberían considerar retrasar o discontinuar el medicamento si ocurre neurotoxicidad ó nefrotoxicidad.

Leucemia linfocítica crónica y Linfoma no Hodgkin de bajo grado:

Subcutáneo: la dosis recomendada es de 0.1mg/kg en 5 días consecutivos (4mg/m²/día) suministrados en intervalos mensuales. La experiencia con tratamientos de más de 3 ciclos es limitada.

Endovenoso: en pacientes con Leucemia linfocítica crónica, el tratamiento recomendado consiste en una infusión continua endovenosa de LITAK por 2 horas en los días 1 al 5, en ciclos de 28 días a una dosis de 0.1mg/kg/día (4mg/m²/día).

La respuesta del paciente a la terapia debe ser determinada cada 2 ciclos de tratamiento. Es recomendado que se administren 2 ciclos después de obtener la máxima respuesta, hasta un máximo de 6 ciclos. La terapia debe ser discontinuada después de 2 ciclos en pacientes no respondedores. La respuesta al tratamiento es definida como una reducción del conteo de linfocitos del 50% o más, ej.; si el conteo de linfocitos se reduce un 50% o más, administrar 2 ciclos adicionales y reevaluar la respuesta para definir si se administran otros 2 ciclos, hasta un máximo de 6 ciclos.

Niños:

La seguridad y eficacia en niños no ha sido establecida.

Los factores de riesgo específicos que predisponen a una toxicidad aumentada con LITAK no han sido definidos. En vista de las toxicidades conocidas con agentes terapéuticos de esta clase, sería prudente proceder cuidadosamente en pacientes con diagnóstico o sospecha de insuficiencia renal de cualquier etiología. Los pacientes deben ser monitoreados estrictamente por toxicidad renal, hematológica y hepática.

Nueva vía de administración:

Subcutánea/ Perfusión intravenosa

Nuevas indicaciones: Leucemia de células pilosas. Alternativo en el tratamiento de linfoma no Hodgkin y Leucemia linfocítica crónica.

Nuevas Contraindicaciones precauciones y advertencias:

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Embarazo y lactancia. Pacientes menores de 18 años. Insuficiencia renal de moderada a grave (depuración de creatinina <50mL/min) o con insuficiencia hepática de moderada a grave (clasificación de Child- Pugh = 6). Uso concomitante de otros medicamentos mielosupresores.

Precauciones y advertencias:

LITAK es un potente agente antineoplásico con efectos adversos significativos potenciales. Debe ser administrado bajo la supervisión de un médico experto en terapia antineoplásica.

Leucemia linfocítica crónica:

Los pacientes con antecedente o conversión a test de Coombs positivo deben ser monitoreados cuidadosamente por ocurrencia de hemólisis.

Leucemia linfocítica crónica y Linfoma no Hodgkin de bajo grado:

Los pacientes deben ser monitoreados estrechamente por riesgo de infecciones. Pacientes con infección activa deben ser tratados por la causa subyacente antes de recibir tratamiento con LITAK.

Pacientes con alta carga tumoral o quienes están considerados con alto riesgo de desarrollar hiperuricemia como resultado de erradicación tumoral deben recibir tratamiento profiláctico apropiado.

Supresión de médula ósea

La supresión de la función de la médula ósea debe ser anticipada. Ésta es usualmente reversible y parece ser dosis dependiente. La supresión severa de la médula ósea, incluyendo neutropenia, anemia y trombocitopenia, ha sido comúnmente observada con LITAK, especialmente a altas dosis. Al inicio del tratamiento, la mayoría de los pacientes en estudios clínicos presentaron compromiso hematológico como manifestación de Leucemia de células pilosas o Leucemia linfocítica crónica activa.

En fases iniciales de tratamiento con LITAK se acentúa el compromiso hematológico, por lo que se recomienda proceder cuidadosamente en pacientes con compromiso severo de la función de la médula ósea por cualquier etiología, por lo cual debe anticiparse una posterior supresión de la función de la médula ósea.

Leucemia de células pilosas:

Durante las primeras 2 semanas después de iniciado el tratamiento, el conteo promedio de plaquetas, conteo absoluto de neutrófilos y la concentración de hemoglobina disminuyen para subsecuentemente aumentar hasta normalización de conteos promedio en el día 15, la semana 5 y la semana 8 respectivamente.

Los efectos mielosupresores de LITAK fueron más notables durante el primer mes de tratamiento. Cuarenta y tres por ciento (43%) de los pacientes recibieron transfusiones de glóbulos rojos y 13% recibieron transfusiones de plaquetas

durante el primer mes. Es recomendado el monitoreo hematológico cuidadoso, especialmente durante las primeras 4 a 8 semanas después de iniciado el tratamiento con LITAK.

Leucemia linfocítica crónica y Linfoma no Hodgkin de bajo grado:

Durante los 2 primeros ciclos de terapia con LITAK, la concentración de hemoglobina, conteo de plaquetas y conteo absoluto de neutrófilos disminuyen hacia un nadir observado usualmente en el segundo ciclo. Aparentemente no se evidencia toxicidad acumulativa con la administración de ciclos adicionales. Es recomendado un monitoreo hematológico cuidadoso durante la administración de LITAK.

Neurotoxicidad

Se ha reportado neurotoxicidad severa (incluyendo paraparesia y cuadriparesia irreversibles) en pacientes quienes recibieron LITAK por infusión continua a dosis altas (de 4 a 9 veces más concentración que la dosis recomendada para Leucemia de células pilosas). La toxicidad neurológica parece ser dosis dependiente. Sin embargo, en casos excepcionales se ha reportado neurotoxicidad severa con la dosis recomendada. Los médicos tratantes deben considerar posponer o suspender el tratamiento si aparecen signos de neurotoxicidad.

Fiebre/Infección

Leucemia de células pilosas:

Fiebre (temperatura mayor o igual a 37.8 °C) fue asociada con el uso de cladribina en aproximadamente 40 – 72% de los pacientes. La mayoría de los episodios febriles ocurrieron durante el primer mes.

Aunque el 70% de los pacientes fueron tratados empíricamente con antibióticos endovenosos, menos de 1/3 de los episodios febriles fueron asociados a infección documentada.

Leucemia linfocítica crónica:

Se reportó fiebre en 22 – 44% de los pacientes durante el ciclo 1 de terapia con LITAK y menos del 3% de los pacientes durante los ciclos subsecuentes. Cuarenta de 123 pacientes (32.5%) reportaron al menos una infección durante el ciclo 1. Las infecciones que ocurrieron en el 5% o más fueron: infección respiratoria/inflamación (8.9%), neumonía (7.3%), infección bacteriana (5.7%) e infecciones cutáneas virales (5.7%).

Aproximadamente 50 – 70% de los pacientes tuvieron al menos 1 infección durante todo el periodo de estudio de 6 años incluyendo tratamiento y seguimiento.

Linfoma no Hodgkin de bajo grado:

Infecciones, especialmente de piel con virus del herpes y bronconeumonía han sido reportados en 23 – 48% de los pacientes durante el periodo de estudio de 4 años, incluyendo tratamiento y seguimiento.

Dado que la mayoría de episodios febriles ocurrieron en pacientes neutropénicos, éstos deben ser monitoreados estrechamente durante el primer mes de tratamiento; debe iniciarse antibióticos empíricos según situación clínica. De acuerdo a los efectos mielosupresores de LITAK, los médicos tratantes deben evaluar cuidadosamente los riesgos y beneficios de administrar el medicamento en pacientes con infecciones activas. Dado que la fiebre podría acompañarse de pérdidas aumentadas de fluidos, los pacientes deben mantenerse bien hidratados. Casos raros de Síndrome de lisis tumoral se han reportado en pacientes con malignidades hematológicas de alta carga tumoral.

Efectos en la función renal y hepática

Algunos pacientes han desarrollado insuficiencia renal aguda con altas dosis de LITAK. Adicionalmente, no hay datos suficientes de dosificación en pacientes con insuficiencia renal o hepática. Por lo tanto se recomienda precaución al administrar el medicamento a pacientes con diagnóstico o sospecha de insuficiencias renal y hepática. En todos los pacientes se debe monitorear la función hepática y renal.

Pruebas de laboratorio

Durante y después del tratamiento, el perfil hematológico del paciente debe ser monitoreado regularmente para determinar el grado de supresión hematopoyética. En pacientes con Leucemia de células pilosas, el aspirado de médula ósea y biopsia deben ser realizados para confirmar la respuesta al tratamiento con Litak después de que los conteos periféricos se hayan normalizado. Los eventos febriles deben ser investigados con pruebas de laboratorio y radiológicas adecuadas. Al igual que con otros agentes quimioterapéuticos potentes, el monitoreo de la función renal y hepática debe ser realizado, especialmente en pacientes con disfunción hepática o renal concomitante.

Carcinogénesis/mutagénesis

No se han conducido estudios de carcinogenicidad en animales con Litak. La Cladribina es mutagénica en cultivos celulares de mamíferos. La Cladribina no fue mutagénica en bacterias y no indujo síntesis extemporánea de ADN en cultivos de hepatocitos de ratones.

Disminución de la fertilidad

Al administrarse el medicamento de forma endovenosa se evidenció supresión de células testiculares en monos. El efecto en la fertilidad humana es desconocido.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Litak debe administrarse con precaución junto con otros medicamentos mielosupresores.

Lactancia/embarazo

Litak es teratogénico en ratones y conejos y por ende tiene el potencial de causar daños fetales cuando se administra a mujeres embarazadas; no hay datos en humanos pero Litak está contraindicado en embarazo.

Se ha observado un aumento significativo en variaciones fetales en ratones que recibieron 1.5mg/kg/día (4.5mg/m²); aumento en la resorción, disminución del tamaño de los restos y malformaciones fetales fueron observadas en conejos que recibieron 3mg/kg/día (33mg/m²). No se evidenciaron efectos fetales en ratones con dosis de 0.5mg/kg/día (1.5mg/m²) o en conejos con dosis de 1mg/kg/día (11mg/m²).

Aunque no hay evidencia de teratogenicidad en humanos con el uso de Litak, otros medicamentos que inhiben la síntesis de ADN (ej.; Metrotexate y Aminopterina) han reportado ser teratogénicos en humanos.

Litak ha mostrado ser embriotóxico en ratones al recibir dosis equivalentes a las recomendadas. Se desconoce si el medicamento es excretado en la leche materna. Al poder ser excretado en leche materna y de acuerdo a su potencial de generación de efectos adversos serios en lactantes, LITAK no debe ser suministrado a mujeres en lactancia.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Dado la condición médica subyacente de los pacientes y el perfil de seguridad de LITAK se debe tener cuidado cuando un paciente esté ejecutando actividades que requieran bienestar físico sustancial.

3.2. ESTUDIOS FARMACOCINÉTICOS

3.2.1. PROLERTUS®

Expediente : 20072707
Radicado : 2014009978/2015003907
Fecha : 2015/01/19
Interesado : Industria Farmacéutica Unión de Vértices de Tecnofarma S.A.
Fabricante : Farmacéutica Paraguaya S.A.

Composición: Cada cápsula de liberación prolongada contiene diclofenaco colestiramina 140 mg equivalente a 75 mg de diclofenaco sódico.

Forma farmacéutica: Cápsula de liberación prolongada

Indicaciones: Artritis Aguda (incluida gota), Artritis Crónica, especialmente Artritis reumatoide poliartritis crónica, espondilitis anquilopoyetica (enfermedad de bechterew). Estados irritativos en los casos de enfermedades degenerativas de las articulaciones y de la columna vertebral (Artrosis activas y espondiloartrosis, síndrome cervical, lumbalgías, isquialgías). Dolor postraumático y post operatorio e inflamación.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes.
- Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico.
- Reacciones alérgicas a Acido Acetilsalicílico o AINES.
- Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica.
- Disfunción ventricular izquierda, hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva severa y enfermedad coronaria.
- Cirugía de derivación arterial coronaria (bypass)
- Enfermedad cerebrovascular.
- Disfunción hepática severa.

Advertencias:

- Tercer trimestre de embarazo y lactancia.
- Alergia a sulfonamidas (únicamente coxib) y productos relacionados.
- Insuficiencia renal grave. (Depuración de creatinina <30mL/min)
- Insuficiencia hepática moderada.
- Se recomienda que debe iniciar tratamiento con las dosis más bajas.

- El uso concomitante con el Acido Acetilsalicílico (ASA) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2014012159, generado por concepto emitido mediante Acta No. 21 de 2014, numeral 3.2.17., en el sentido de incluir la Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias recomendadas en el Acta No. 24 de 2005, numeral 2.10.4.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 21 de 2014, numeral 3.2.17., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora especifica que las Contraindicaciones y Advertencias para el producto de la referencia son:

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes.
- Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico.
- Reacciones alérgicas a Acido Acetilsalicílico o AINES.
- Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad acido péptica.
- Cirugía de derivación arterial coronaria (bypass)
- Disfunción hepática severa.

Advertencias:

- Tercer trimestre de embarazo y lactancia.
- Insuficiencia renal grave (Depuración de creatinina <30mL/min)
- Insuficiencia hepática moderada.
- Se recomienda que debe iniciar tratamiento con las dosis mas bajas.
- El uso concomitante con el Acido Acetilsalicílico (ASA) incrementa el riesgo de ulcera gastrointestinal y sus complicaciones.
- En el caso del Acido Acetilsalicílico (ASA) debe evitarse su uso en niños con enfermedades virales agudas.

3.3. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

3.3.1. NEULASTIM® SOLUCION INYECTABLE 6 mg/0.6 mL

Expediente : 19959519

Radicado : 2015005904
Fecha : 2015/01/22
Interesado : Amgen Biotecnológica S.A.S

Composición: Cada jeringa prellenada con 0,6 mL contiene 6 mg de pegfilgrastim

Forma farmacéutica: Solución inyectable

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

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

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

- Modificación de Indicaciones
- Inserto versión 1.0 de noviembre de 2014
- Información para prescribir versión 1.0 de noviembre de 2014

Nuevas Indicaciones:

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

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

- Modificación de Indicaciones
- Inserto versión 1.0 de noviembre de 2014
- Información para prescribir versión 1.0 de noviembre de 2014

Nuevas Indicaciones:

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

**3.3.2. NEUPOGEN® SOLUCIÓN INYECTABLE 300 µg/ 1 mL
NEUPOGEN® SOLUCION INYECTABLE 30 µg/0,5 mL**

Expediente : 46041/19906434
Radicado : 2015005910/2015005914
Fecha : 2015/01/22
Interesado : Amgen Biotecnológica S.A.S.

Composición:

Cada mL contiene filgrastim ADNR (factor metioil recombinante estimulador de las colonias de granulocitos humanos (R-METHUG-CSF) obtenido en *E.coli* K12) 300 µg
Cada jeringa prellenada con 0.5 mL contiene 30 MU de filgrastim (millones de unidades) equivalente a 300 µg

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Neupogen solución inyectable 300 µg/ 1 mL: Coadyuvante en el tratamiento de la neutropenia en pacientes sometidos a quimioterapia antineoplásica no mieloide. Y en trasplante de medula ósea. Movilización autógena de células precursoras hacia la sangre periférica.

Neupogen® solución inyectable 30 MU/0,5 mL: Coadyuvante en el tratamiento de la neutropenia, en pacientes sometidos a quimioterapia antineoplásica en leucemias agudas, también en neutropenias inducidas por quimioterapia antineoplásica no mieloide. Movilización autógena de células precursoras hacia la sangre periférica.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a alguno de sus componentes. Neoplasia mieloides, daño hepático y renal, embarazo y lactancia. Usar bajo estricta vigilancia médica. Realizar recuentos sanguíneos totales periódicamente.

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 en Contraindicaciones, precauciones o advertencias
- Inserto versión 1.0 de noviembre de 2014
- Información para prescribir versión 1.0 de noviembre de 2014

Nuevas Indicaciones:

Neupogen está indicado para reducir la duración de la neutropenia y la incidencia de neutropenia febril en pacientes tratados con quimioterapia citotóxica convencional con enfermedades malignas (con la excepción de leucemia mieloide crónica y síndromes mielodisplásicos) y en la reducción de la duración de la neutropenia en los pacientes sometidos a tratamiento mieloablativo seguido de trasplante de médula ósea y que se considere presenten un mayor riesgo de experimentar neutropenia grave prolongada.

Neupogen está indicado para la movilización de células progenitoras hematopoyéticas en sangre periférica.

En pacientes, tanto niños como adultos, con neutropenia congénita grave, cíclica o idiopática con una cuenta absoluta de neutrófilos (CAN) $\leq 0,5 \times 10^9/L$, y antecedentes de infecciones graves o recurrentes, la administración prolongada de Neupogen está indicada para aumentar la cuenta de neutrófilos y reducir la incidencia y duración de episodios infecciosos.

Neupogen está indicado para el tratamiento de la neutropenia persistente (CAN igual o inferior a $1,0 \times 10^9/L$) en pacientes con infección avanzada por el VIH, para reducir el riesgo de desarrollar Infecciones bacterianas cuando otras opciones para tratar la neutropenia no sean adecuadas.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la modificación de indicaciones, contraindicaciones, precauciones y advertencias para el producto de la referencia, únicamente así:

- Nuevas Indicaciones:

Neupogen está indicado para reducir la duración de la neutropenia y la incidencia de neutropenia febril en pacientes tratados con quimioterapia citotóxica convencional con enfermedades malignas (con la excepción de leucemia mieloide

crónica y síndromes mielodisplásicos) y en la reducción de la duración de la neutropenia en los pacientes sometidos a tratamiento mieloablativo seguido de trasplante de médula ósea y que se considere presenten un mayor riesgo de experimentar neutropenia grave prolongada.

Neupogen está indicado para la movilización de células progenitoras hematopoyéticas en sangre periférica.

En pacientes, tanto niños como adultos, con neutropenia congénita grave, cíclica o idiopática con una cuenta absoluta de neutrófilos (CAN) $\leq 0,5 \times 10^9/L$, y antecedentes de infecciones graves o recurrentes, la administración prolongada de Neupogen está indicada para aumentar la cuenta de neutrófilos y reducir la incidencia y duración de episodios infecciosos.

Neupogen está indicado para el tratamiento de la neutropenia persistente (CAN igual o inferior a $1,0 \times 10^9/L$) en pacientes con infección avanzada por el VIH, para reducir el riesgo de desarrollar Infecciones bacterianas cuando otras opciones para tratar la neutropenia no sean adecuadas.

- Nuevas Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes
- Nuevas Advertencias y precauciones especiales para el uso:

Neupogen no debe aplicarse para incrementar la dosis de la quimioterapia citotóxica más allá de los esquemas de dosificación establecidos.

Neupogen no debe administrarse a pacientes con neutropenia congénita grave que desarrollen leucemia o tengan evidencia de evolución leucémica.

Se ha reportado hipersensibilidad, incluyendo reacciones anafilácticas, en pacientes tratados con Neupogen, tanto con tratamientos iniciales o subsecuentes. Suspender permanentemente Neupogen en pacientes con hipersensibilidad clínica significativa. No administre Neupogen a pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a filgrastim o pegfilgrastim.

Como con todas las proteínas terapéuticas, existe potencial para inmunogenicidad. La frecuencia de generación de anticuerpos en contra de filgrastim es generalmente baja. Pueden producirse anticuerpos de unión como es esperado con todos los tratamientos biológicos, sin embargo, no se han asociado con actividad neutralizante.

Crecimiento de células malignas:

El factor estimulante de colonias de granulocitos puede promover el crecimiento in vitro de las células mieloides y se han observado efectos similares en algunas células no mieloides in vitro.

La seguridad y eficacia de la administración de Neupogen en pacientes con síndromes mielodisplásicos o leucemia mieloide crónica no se conoce todavía.

El uso de Neupogen no está indicado en estas enfermedades. Se debe poner atención especial para distinguir el diagnóstico de leucemia mieloide crónica en transformación blástica del de leucemia mieloide aguda.

Debido a los pocos datos disponibles sobre la seguridad y eficacia en pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA) secundaria, Neupogen debe administrarse con precaución.

No se ha determinado la seguridad y eficacia de la administración de Neupogen en pacientes con LMA de novo <55 años y con citogenética favorable (t(8;21), t(15;17) e inv(16)).

Otras precauciones especiales:

El monitoreo de la densidad ósea puede estar indicado en pacientes que presenten enfermedad osteoporótica de base y sean tratados con Neupogen durante más de 6 meses.

Se han notificado efectos adversos pulmonares, en particular, enfermedad pulmonar intersticial, tras la administración de G-CSF. Pacientes con antecedente reciente de infiltrados pulmonares o neumonía pueden presentar mayor riesgo. La aparición de síntomas respiratorios tales como tos, fiebre y disnea, en asociación con signos radiológicos de infiltración y deterioro en la función pulmonar, pueden ser los síntomas

preliminares del síndrome de distrés respiratorio agudo. Se deberá suspender la administración de Neupogen y administrar el tratamiento apropiado.

Se ha notificado síndrome de fuga capilar tras la administración de factores estimulantes de colonias de granulocitos, que se caracteriza por hipotensión, hipoalbuminemia, edema y hemoconcentración. Pacientes que desarrollen síntomas del síndrome de fuga capilar deben ser supervisados estrechamente y recibir tratamiento sintomático estándar, que puede incluir cuidados intensivos.

Neupogen 30 MU/0,5 mL en jeringa precargada:

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

Precauciones especiales en pacientes con cáncer:

Se han reportado casos poco frecuentes de esplenomegalia y ruptura esplénica tras la administración de filgrastim. Algunos casos de ruptura esplénica fueron fatales. Debe considerarse el diagnóstico de esplenomegalia o ruptura esplénica en pacientes tratados con filgrastim que reporten dolor en la parte superior izquierda del abdomen y/o dolor en el extremo del hombro.

Leucocitosis:

Cuentas leucocitarias de $100 \times 10^9/L$ o superiores se han observado en menos del 5% de los pacientes recibiendo Neupogen en dosis superiores a 0,3 MU/kg/día (3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$). No se ha observado ningún efecto adverso directamente atribuible a este grado de leucocitosis. Sin embargo, dada la posibilidad de que aparezcan reacciones asociadas con leucocitosis intensa, debe controlarse periódicamente la cuenta de leucocitos en intervalos regulares durante la terapia con Neupogen. Si la cuenta leucocitaria supera $50 \times 10^9/L$ después del punto mínimo esperado, se debe suspender inmediatamente el tratamiento con Neupogen. Sin embargo, durante el período de administración de Neupogen para movilización de células progenitoras hematopoyéticas en sangre periférica, la administración de Neupogen debe suspenderse o reducir la dosis si la cuenta de leucocitos aumenta $> 70 \times 10^9/L$.

Riesgos asociados con el aumento de la dosis de quimioterapia:

Se debe tener especial cuidado cuando se administran dosis altas de quimioterapia, ya que no se ha demostrado una mejoría en los resultados obtenidos sobre el tumor y la intensificación de la quimioterapia puede conducir a efectos de mayor toxicidad cardíaca, pulmonar, neurológica o dermatológica (consulte la información para prescribir de los distintos agentes quimioterapéuticos utilizados).

El tratamiento con Neupogen solo, no evita la trombocitopenia y anemia secundaria a la quimioterapia mielosupresora. Pacientes tratados con

quimioterapia en dosis altas (p.ej., dosis plenas del protocolo prescrito), pueden estar en mayor riesgo de trombocitopenia y anemia. Se recomienda vigilar periódicamente la cuenta plaquetaria y el valor hematocrito. Deben tomarse medidas de precaución especiales cuando se administren quimioterapéuticos como monoterapia o combinados que causan trombocitopenia grave.

Se ha demostrado que el uso de células progenitoras hematopoyéticas en sangre periférica movilizadas por Neupogen reduce la intensidad y duración de la trombocitopenia tras la quimioterapia mieloablativa o mielosupresora.

Otras precauciones especiales:

Se desconocen aún los efectos de Neupogen en pacientes con disminución considerable de los progenitores mieloides. Neupogen actúa principalmente sobre los precursores de los neutrófilos, lo cual se traduce en un aumento del número de neutrófilos circulantes. Por eso, la respuesta al medicamento podría ser menor en los pacientes con disminución de las células precursoras (como aquellos sometidos a radioterapia o quimioterapia intensivas, o aquellos con infiltración neoplásica de la médula ósea).

Se han reportado ocasionalmente trastornos vasculares, incluyendo enfermedad venoclusiva y alteraciones en el volumen de los fluidos, en pacientes sometidos a altas dosis de quimioterapia seguida de trasplante.

Han sido reportados casos de enfermedad de injerto contra el huésped y muertes en pacientes que recibían G-CSF tras la realización de trasplante alogénico de médula ósea.

El aumento de la actividad hematopoyética de la médula ósea en respuesta a la terapia con factor de crecimiento, ha sido asociado con resultados anormales transitorios en escaneos óseos. Esto debe ser considerado cuando se interpreten resultados de imágenes óseas.

Precauciones especiales en pacientes sometidos a movilización de células progenitoras hematopoyéticas en sangre periférica:

Movilización:

No existen estudios comparativos, prospectivos, aleatorizados entre los dos métodos de movilización recomendados (Neupogen solo, o en combinación con

quimioterapia mielosupresora) dentro de la misma población de pacientes. Dada la variabilidad individual entre pacientes y la variabilidad interanalítica de las cuentas de células CD34⁺, resulta difícil establecer una comparación directa entre los diferentes estudios.

Es difícil, por lo tanto, recomendar un método óptimo. La elección del método de movilización debe de realizarse de acuerdo con los objetivos del tratamiento para cada paciente en particular.

Exposición previa a agentes citotóxicos:

Los pacientes que han sido sometidos a una terapia mielosupresora previa intensiva, pueden no presentar una movilización suficiente de células progenitoras hematopoyéticas como para conseguir el rendimiento mínimo recomendado ($\geq 2,0 \times 10^6$ cél CD34⁺/ kg) o aceleración en la recuperación plaquetaria, en el mismo grado.

Algunos agentes citotóxicos muestran toxicidad especial en el reservorio de células progenitoras hematopoyéticas y pueden afectar negativamente la movilización de las células progenitoras. Agentes tales como melfalán, carmustina (BCNU) y carboplatino administrados por periodos prolongados, antes de la movilización de las células progenitoras pueden reducir el rendimiento de este método. Sin embargo, si resulta eficaz para la movilización de células progenitoras hematopoyéticas la administración de melfalán, carboplatino o BCNU junto con Neupogen. Cuando se requiera efectuar trasplante de células progenitoras de sangre periférica, se recomienda planificar el procedimiento de movilización de células madre al comienzo del periodo de tratamiento del paciente. En estos pacientes, antes de administrar altas dosis de quimioterapia, se prestará especial atención al número de células progenitoras movilizadas. Si los rendimientos no son adecuados, según el valor citado, se deben considerar otras formas alternativas de tratamiento que no requieran el soporte de células progenitoras.

Valoración del rendimiento de células progenitoras:

Se recomienda prestar especial atención al método de cuantificación para valorar el número de células progenitoras recolectadas en los pacientes tratados con Neupogen. Los resultados de los análisis de la citometría de flujo para determinar el número de células CD34⁺ varían en función de la precisión de la metodología

usada, debiéndose interpretar con precaución las recomendaciones numéricas basadas en estudios realizados en otros laboratorios.

Los análisis estadísticos de la relación entre el número de células CD34+ reinfundidas y la velocidad de recuperación plaquetaria tras altas dosis de quimioterapia indican que dicha relación es compleja pero continua.

La recomendación de un rendimiento mínimo de $\geq 2,0 \times 10^6$ célula CD34+/kg se basa en los datos publicados que consiguieron una recuperación hematológica suficiente. Los rendimientos superiores parecen estar en correlación con una recuperación más rápida, y los inferiores con una recuperación más lenta.

Precauciones especiales en donantes sanos sometidos a movilización de células hematopoyéticas:

La movilización de células progenitoras hematopoyéticas periféricas no ofrece ningún beneficio clínico directo para los donantes sanos y solamente debe considerarse en el marco de un trasplante alogénico de células madre.

La movilización de células progenitoras hematopoyéticas periféricas solamente debe considerarse en donantes que cumplan los criterios de elegibilidad clínicos y de laboratorio para la donación de células madre prestando especial atención a los valores hematológicos y a las enfermedades infecciosas.

La seguridad y eficacia de Neupogen en donantes sanos < de 16 años o > de 60 años no está establecida.

Se han reportado casos muy frecuentes de trombocitopenia en pacientes que reciben Neupogen. Por lo tanto, la cuenta de plaquetas debe controlarse de manera cercana.

Después de la administración de filgrastim y los procesos de leucocitaféresis se ha observado trombocitopenia transitoria (plaquetas < $100 \times 10^9/L$) en 35% de los pacientes estudiados. Entre ellos, se comunicaron dos casos con plaquetas < $50 \times 10^9/L$ que se atribuyeron al procedimiento de leucocitaféresis.

En caso de ser necesaria más de una leucocitaféresis, se debe prestar especial atención a los donantes que antes de la leucocitaféresis tengan plaquetas < $100 \times 10^9/L$; en general no se recomienda hacer aféresis si las plaquetas están < $75 \times 10^9/L$.

No deben realizarse leucocitaféresis a donantes tratados con anticoagulantes o con trastornos hemostáticos.

Debe suspenderse la administración de Neupogen o reducirse la dosis si la cuenta de leucocitos es $> 70 \times 10^9/L$.

Los donantes tratados con G-CSF para la movilización de células progenitoras hematopoyéticas deben ser vigilados estrechamente hasta que sus valores hematológicos regresen a la normalidad.

En donantes sanos se han observado alteraciones citogenéticas transitorias después de recibir tratamiento con G-CSF. Se desconoce la trascendencia de estos cambios. Aun así, no se puede descartar el riesgo de estimulación de alguna clona mieloide maligna. Se recomienda que el centro de aféresis lleve un control y seguimiento sistemático de los donantes de células madre durante al menos 10 años para asegurar el monitoreo de la seguridad a largo plazo.

Se han descrito casos frecuentes pero generalmente asintomáticos de esplenomegalia y casos poco frecuentes de ruptura esplénica en donadores sanos (y pacientes), tras la administración de factores estimulantes de colonias de granulocitos (G-CSF). Algunos casos de ruptura esplénica fueron mortales. Por lo tanto, debe realizarse una cuidadosa monitorización clínica del tamaño del bazo (p. ej. examen clínico, ultrasonido). Debe considerarse el diagnóstico de ruptura esplénica en los donadores y/o pacientes que refieran dolor abdominal superior izquierdo o en el extremo del hombro.

En donadores sanos, se han reportado casos frecuentes de disnea y poco frecuentes de otras reacciones adversas pulmonares (hemoptisis, hemorragia pulmonar, infiltración pulmonar e hipoxia). En caso de sospecha o confirmación de reacciones adversas pulmonares, debería considerarse suspender la administración de Neupogen y administrar el tratamiento apropiado.

Precauciones especiales en los receptores de células progenitoras hematopoyéticas periféricas alógenas movilizadas con Neupogen:

Los datos disponibles indican que las interacciones inmunitarias entre células progenitoras hematopoyéticas periféricas alógenas trasplantadas y el receptor pueden asociarse a un aumento del riesgo de enfermedad aguda o crónica del

injerto contra el huésped (EICH) en comparación con el trasplante de médula ósea.

Precauciones especiales en pacientes con NCG:

Biometría hemática:

Se han notificado casos frecuentes de trombocitopenia en pacientes tratados con Neupogen. La cuenta plaquetaria debe controlarse cuidadosamente, sobre todo durante las primeras semanas de tratamiento con Neupogen. En pacientes que desarrollen trombocitopenia, es decir, en aquellos con una cuenta de plaquetas persistentemente $< 100.000/mm^3$ debe valorarse la posibilidad de suspender el tratamiento con Neupogen de forma intermitente o, al menos, reducir la dosis.

Existen también otros cambios en la biometría hemática como la anemia y el aumento transitorio de los progenitores mieloides que obligan a vigilar cuidadosamente la cuenta celular.

Transformación hacia leucemia o síndrome mielodisplásico:

Se debe establecer cuidadosamente el diagnóstico de neutropenia crónica grave y diferenciarlo de otros trastornos hematopoyéticos como la anemia aplásica, mielodisplasia y leucemia mieloide. Antes del tratamiento debe realizarse una biometría hemática completa con fórmula leucocitaria y cuenta de plaquetas, así como un estudio morfológico de la médula ósea y cariotipo.

Se han descrito casos poco frecuentes (aproximadamente 3%) de síndrome mielodisplásico (SMD) o leucemia en pacientes con neutropenia crónica grave incluidos en ensayos clínicos y tratados con Neupogen. Esta observación sólo se ha hecho en pacientes con neutropenia congénita. El síndrome mielodisplásico y las leucemias son complicaciones naturales de la enfermedad y su relación con el tratamiento de Neupogen es incierta. Un subgrupo de aproximadamente 12% de pacientes cuyas evaluaciones citogenéticas fueron normales a nivel basal, presentaron posteriormente anormalidades, incluyendo monosomía 7, en la evaluación repetida de rutina. No está claro en la actualidad si el tratamiento mantenido de los pacientes con NCG predispone a éstos hacia anormalidades citogenéticas, síndrome mielodisplásico o transformación leucémica. Se recomienda efectuar a los pacientes exámenes morfológicos y citogénicos de la médula ósea a intervalos regulares (aproximadamente cada 12 meses).

Otras precauciones especiales:

Se deben excluir las causas que provoquen neutropenia transitoria, como es el caso de las infecciones virales.

Tras la administración de filgrastim se han reportado casos muy frecuentes de esplenomegalia, y casos frecuentes de ruptura esplénica. Debe considerarse el diagnóstico de esplenomegalia o ruptura esplénica en pacientes tratados con filgrastim que refieran dolor en la parte superior izquierda del abdomen y/o dolor en el extremo del hombro.

La esplenomegalia es una consecuencia directa del tratamiento con Neupogen. 31% de los pacientes incluidos en estudios clínicos presentaron esplenomegalia detectable por palpación. El aumento en el volumen del bazo, medido radiográficamente, se presentó al comienzo del tratamiento con Neupogen y tendió a estabilizarse. La progresión de la esplenomegalia disminuyó o se detuvo al reducir la dosis, y sólo en 3% de los pacientes se requirió esplenectomía. Se debe evaluar de forma regular el tamaño del bazo. Para detectar un aumento anómalo del volumen esplénico basta con realizar palpación abdominal.

Hematuria fue reportada de manera frecuente y proteinuria ocurrió en un pequeño número de casos. Es necesario efectuar un análisis regular de orina para controlar estos acontecimientos.

La seguridad y la eficacia de Neupogen no están establecidas en recién nacidos y en pacientes con neutropenia autoinmune.

Precauciones especiales en pacientes con infección por VIH:

Se han notificado de manera frecuente casos de esplenomegalia tras la administración de Neupogen. Debe considerarse un diagnóstico de esplenomegalia o ruptura esplénica en individuos tratados con filgrastim que refieran dolor en la parte superior izquierda del abdomen y/o en el extremo del hombro.

Biometría hemática:

La cuenta absoluta de neutrófilos (CAN) debe monitorizarse cuidadosamente, especialmente durante las primeras semanas de tratamiento con Neupogen. Algunos pacientes responden rápidamente a la dosis inicial de Neupogen con un

aumento considerable en la cuenta de neutrófilos. Se recomienda la evaluación diaria de la CAN durante los 2-3 primeros días de la administración de Neupogen. Después, se recomienda que la CAN se evalúe al menos dos veces por semana durante las dos primeras semanas y posteriormente, una vez a la semana o una vez cada dos semanas durante la terapia de mantenimiento. Durante la administración intermitente de 30 MU (300 µg)/día de Neupogen pueden producirse amplias fluctuaciones en la CAN a lo largo del tiempo. Para determinar la cifra mínima de neutrófilos, se recomienda que se tomen muestras sanguíneas inmediatamente antes de cualquiera de las dosis pautadas de Neupogen.

Riesgos asociados con dosis más altas de medicamentos mielosupresores:

El tratamiento con Neupogen solo, no descarta la trombocitopenia ni la anemia causada por los medicamentos mielosupresores. Como resultado de la posibilidad de recibir dosis mayores o un número mayor de estos medicamentos con el tratamiento con Neupogen, el riesgo de trombocitopenia y anemia puede ser mayor. Se recomienda monitorear la biometría hemática periódicamente

Mielodepresión de causa infecciosa o neoplásica:

La neutropenia puede deberse a infecciones oportunistas tales como el complejo *Mycobacterium avium* o a neoplasias tales como linfomas malignos que infiltran la médula ósea. En los pacientes que se conoce tienen infiltraciones infecciosas en la médula ósea o malignidad, se debe considerar la administración de un tratamiento adecuado para dichas condiciones, además de la administración de Neupogen para el tratamiento de la neutropenia. El efecto de Neupogen sobre la neutropenia causada por tumores o por infecciones con infiltración de la médula ósea, no está bien establecido.

Precauciones especiales en pacientes con anemia de células falciformes:

Se han notificado crisis de anemia de células falciformes, en algunos casos fatales, en pacientes con anemia de células falciformes a los que se les ha administrado Neupogen. El médico deberá actuar con precaución al considerar la administración de Neupogen en pacientes con anemia de células falciformes.

En todos los pacientes:

Neupogen contiene sorbitol (E420). Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa no deben utilizar este medicamento.

Neupogen contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por 0,6 mg/mL, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

Para mejorar la trazabilidad de los factores estimulantes de colonias de granulocitos (G-CSF), debería registrarse claramente en el expediente del paciente la marca comercial del producto administrado.

Adicionalmente la Sala recomienda la aprobación del inserto versión 1.0 de noviembre de 2014 y de la información para prescribir versión 1.0 de noviembre de 2014

3.3.3. EXPOTRAN®

Expediente : 20075641
Radicado : 2014041997
Fecha : 2015/01/27
Interesado : Laboratorios Expofarma S.A.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 27,788 mg de quetiapina fumarato equivalente a 25 mg de quetiapina

Forma farmacéutica: Tableta cubierta con película

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 unificar la información farmacológica (Indicaciones, contraindicaciones, precauciones y advertencias) para el producto Quetiapina 25 mg Tabletas Recubiertas, teniendo en cuenta los conceptos emitidos en Acta No. 11 de 2014, numeral 3.3.1. y Acta No. 24 de 2014, numeral 3.12.2.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda unificar la información farmacológica para los productos con principio activo Quetiapina 25 mg Tabletas Recubiertas, quedando así:

Indicaciones:

- Esquizofrenia.
- Trastorno bipolar incluyendo:

- Episodios maniacos asociados con trastorno bipolar
- Episodios depresivos asociados con trastorno bipolar
- Tratamiento de mantenimiento del trastorno bipolar I (episodio, como mono terapia o en combinación con un estabilizador de ánimo (litio o valproato)
- Trastorno depresivo mayor: Tratamiento del trastorno depresivo mayor como terapia adjunta a un antidepresivo
- Tratamiento alternativo del trastorno de ansiedad generalizada cuando ha habido una respuesta inadecuada o no pueden otros medicamentos para ésta indicación.
- Prevención de recaída en trastornos estables con trastornos de ansiedad generalizada que han sido mantenidos con quetiapina

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes.
- Administración concomitante de inhibidores del citocromo P450 3A4, como inhibidores de proteasas de HIV, agentes antifúngicos azólicos, eritromicina, claritromicina y nefazodona.

Advertencias y Precauciones:

- Embarazo y Lactancia:
 - Fertilidad: No existen datos relevantes disponibles.
 - Embarazo: Quetiapina solo debe utilizarse durante el embarazo si el potencial beneficio justifica los riesgos. No se han demostrado aún la seguridad y eficacia de quetiapina durante el embarazo en humanos. Hasta ahora, no existe evidencia que indique un daño en las pruebas en animales, pero no se han examinado los posibles efectos sobre el ojo del feto. Después de los embarazos en los que se ingirió quetiapina, se observaron síntomas de abstinencia.
 - Los neonatos expuestos a antipsicóticos (incluyendo quetiapina) durante el tercer trimestre del embarazo, tienen riesgo de presentar reacciones adversas que incluyen síntomas extrapiramidales y/o de abstinencia, que pueden variar en severidad y duración después del parto. Han existido reportes de agitación, hipertonía, hipotonía, temblor, somnolencia, dificultad respiratoria, o trastornos de la alimentación. En consecuencia, los neonatos deben ser monitoreados cuidadosamente.

- **Lactancia:** Debe aconsejarse a las mujeres que están lactando que eviten la lactancia mientras estén tomando quetiapina. Han existido reportes publicados de excreción de quetiapina en la leche materna de humanos, sin embargo, el grado de excreción no fue consistente.
- Debido a que quetiapina tiene varias indicaciones, debe considerarse el perfil de seguridad de quetiapina con respecto al diagnóstico individual de cada paciente y a la dosis que está siendo administrada.
- Niños y adolescentes (10 a 17 años de edad): No se recomienda el uso de quetiapina en niños y adolescentes menores de 18 años de edad, debido a la falta de datos que apoyen el uso en este grupo de edad.

Los estudios clínicos con quetiapina han mostrado que, además del perfil de seguridad conocido identificado en adultos, ciertos eventos adversos ocurrieron con una frecuencia más alta en niños y adolescentes en comparación con adultos (aumento del apetito, aumento de prolactina sérica y síntomas extrapiramidales), y se identificó uno que no se había observado previamente en estudios en adultos (aumento de la presión arterial). También se han observado cambios en las pruebas de función tiroidea en niños y adolescentes.

Además, no se han estudiado las implicaciones de la seguridad a largo plazo del tratamiento con quetiapina sobre el crecimiento y la maduración más allá de 26 semanas. Se desconocen las implicaciones a largo plazo con respecto al desarrollo cognitivo y del comportamiento.

En estudios clínicos controlados con placebo en niños y adolescentes tratados con quetiapina, quetiapina se asoció con un aumento en la incidencia de síntomas extrapiramidales (EPS) en comparación con placebo en pacientes tratados para esquizofrenia y manía bipolar.

- **Suicidio/ pensamientos suicidas o empeoramiento clínico:**

La depresión se asocia con mayor riesgo de pensamientos suicidas, auto lesiones y suicidio (eventos relacionados con suicidio). Este riesgo persiste hasta que ocurre una remisión significativa. Debido a que la mejoría podría no presentarse durante las primeras semanas de tratamiento o más, los pacientes deben ser monitoreados estrechamente hasta que dicha mejoría ocurra. Se sabe, en base a la experiencia clínica general, que el riesgo de suicidio puede aumentar en las fases tempranas de la recuperación.

Además, los médicos deben considerar el potencial riesgo de eventos relacionados con suicidio después de la suspensión abrupta del tratamiento con quetiapina, debido a los factores de riesgo conocidos de la enfermedad que está siendo tratada.

Otras condiciones psiquiátricas para las cuales se prescribe quetiapina, pueden asociarse también con mayor riesgo de eventos relacionados con suicidio. Además, estas condiciones pueden ser co-mórbidas con episodios depresivos graves. Por lo tanto, al tratar pacientes con otros trastornos psiquiátricos, deben tomarse las mismas precauciones que se consideran al tratar pacientes con episodios depresivos graves.

Se sabe que los pacientes con historia de eventos relacionados con suicidio, o aquellos que exhiben un grado significativo de ideación suicida antes de iniciar el tratamiento, tienen mayor riesgo de pensamientos suicidas o de intentos suicidas, por lo que deben recibir un monitoreo adecuado durante el tratamiento. Un meta análisis realizado en estudios clínicos controlados con placebo de fármacos antidepresivos en pacientes adultos con trastornos psiquiátricos, mostró un mayor riesgo de comportamiento suicida con los antidepresivos en comparación con placebo en pacientes menores de 25 años de edad.

El tratamiento farmacológico debe ir acompañado de la supervisión estrecha de los pacientes, en particular de aquellos con alto riesgo, especialmente durante las fases tempranas del tratamiento, y después de realizar cambios a la dosis. Los pacientes (y sus cuidadores) deben ser advertidos sobre la necesidad de monitorear cualquier empeoramiento clínico, comportamiento suicida o pensamientos suicidas, así como cambios inusuales del comportamiento, y buscar atención médica de inmediato si se presentan estos síntomas.

En los estudios controlados con placebo a corto plazo en pacientes con episodios depresivos graves en trastorno bipolar, se observó mayor riesgo de eventos relacionados con suicidio en adultos jóvenes (menores de 25 años de edad) que fueron tratados con quetiapina en comparación con aquellos tratados con placebo (3.0% vs. 0%, respectivamente).

- **Síntomas extrapiramidales:** En estudios clínicos controlados con placebo realizados en pacientes adultos tratados con quetiapina, ésta se asoció con mayor incidencia de síntomas extrapiramidales (EPS) en comparación con placebo, en pacientes tratados por episodios depresivos graves en trastorno bipolar

El uso de quetiapina se ha asociado con el desarrollo de acatisia, caracterizada por una inquietud subjetiva no placentera o estresante, y la necesidad de moverse, comúnmente acompañada por incapacidad de sentarse o estar de pie sin moverse. Esto es más probable que ocurra en las primeras semanas de tratamiento. En pacientes que desarrollan estos síntomas, aumentar la dosis puede ser perjudicial.

- **Disquinesia tardía:** Si aparecen signos y síntomas de disquinesia tardía, debe considerarse disminuir o suspender la dosis de quetiapina. Los síntomas de disquinesia tardía pueden empeorar o incluso aparecer después de suspender el tratamiento.
- **Somnolencia:** El tratamiento con quetiapina se ha asociado con somnolencia y síntomas relacionados, como sedación o caídas. La somnolencia usualmente ocurre durante las dos primeras semanas de tratamiento, y generalmente se resuelve administrando quetiapina sin interrupción. En estudios clínicos realizados para el tratamiento de pacientes con depresión bipolar, el inicio generalmente fue en los primeros 3 días de tratamiento, y en su mayoría fue de intensidad leve a moderada. Los pacientes con depresión bipolar que experimentan somnolencia de intensidad severa, pueden requerir un contacto más frecuente por un mínimo de 2 semanas desde el inicio de la somnolencia, o hasta que los síntomas mejoren, y debe considerarse suspender el tratamiento.
- **Mareo:** El tratamiento con quetiapina también se ha asociado con hipotensión ortostática y mareo relacionado, taquicardia y, en algunos pacientes, síncope el cual, al igual que la somnolencia, usualmente inicia durante el periodo inicial de aumento de la dosis. Esto podría aumentar la ocurrencia de lesiones accidentales (caídas), especialmente en ancianos. Por lo tanto, los pacientes deben ser advertidos sobre esto hasta que estén familiarizados con los efectos potenciales del medicamento.
- **Enfermedad cardiovascular:**
 - Quetiapina debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida, enfermedad cerebrovascular, u otras condiciones que predispongan a hipotensión.
 - Quetiapina puede inducir hipotensión ortostática, especialmente durante el periodo inicial de aumento de la dosis, por lo que debe considerarse disminuir la dosis o utilizar un aumento más gradual si esto ocurre. Puede considerarse un régimen de aumento más lento en pacientes con enfermedad cardiovascular subyacente.

- **Prolongación del QT:** En estudios clínicos y con el uso según el calendario de dosificación recomendado, quetiapina no se asoció con un aumento persistente de los intervalos QT absolutos. En la experiencia post comercialización, se reportó prolongación del QT con quetiapina a dosis terapéuticas y con sobredosis. Al igual que con otros antipsicóticos, debe tenerse precaución cuando se prescribe quetiapina en pacientes con enfermedad cardiovascular o con historia familiar de prolongación del QT. También debe tenerse precaución al prescribir quetiapina con medicamentos que se sabe aumentan el intervalo QT, o con neurolépticos concomitantes, especialmente en ancianos, en pacientes con síndrome QT congénito largo, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertrofia cardíaca, hipocalcemia y/o hipomagnesemia.
- **Crisis convulsivas:** En estudios clínico controlados, no se observó diferencia en la incidencia de crisis convulsivas en los pacientes tratados con quetiapina o placebo. No existen datos sobre la incidencia de crisis convulsivas en pacientes con historia de un trastorno convulsivo. Al igual que con otros antipsicóticos, se recomienda precaución al tratar pacientes con historia de crisis convulsivas.
- **Síndrome neuroléptico maligno:** El síndrome neuroléptico maligno se ha asociado con el tratamiento anti psicótico, incluyendo quetiapina. Las manifestaciones clínicas incluyen hipertermia, estado mental alterado, rigidez muscular, inestabilidad autonómica, y aumento de creatina fosfoquinasa. En tales casos, debe suspenderse quetiapina e iniciar el tratamiento médico apropiado.
- **Neutropenia severa:** Se ha reportado con poca frecuencia neutropenia severa (conteo de neutrófilos $<0.5 \times 10^9/L$) en los estudios clínicos realizados con quetiapina. La mayoría de los casos de neutropenia severa han ocurrido en el lapso de un par de meses después de iniciar el tratamiento con quetiapina. No se observó una relación aparente con la dosis. Durante la experiencia post comercialización, después de suspender el tratamiento con quetiapina, se resuelve la leucopenia y/o la neutropenia. Los posibles factores de riesgo para neutropenia incluyen conteo bajo preexistente de leucocitos (WBC) e historia de neutropenia inducida por fármacos. Quetiapina debe suspenderse en pacientes con conteo de neutrófilos $<1.0 \times 10^9/L$. Los pacientes deben ser

vigilados en cuanto a signos y síntomas de infección, y debe darse seguimiento a los conteos de neutrófilos (hasta que estén por arriba de $1.5 \times 10^9/L$).

- **Uso concomitante de inductores de las enzimas hepáticas:** El uso concomitante de quetiapina con inductores potentes de las enzimas hepáticas como carbamazepina o fenitoína, disminuye sustancialmente las concentraciones plasmáticas de quetiapina, lo cual podría afectar la eficacia del tratamiento con quetiapina. En pacientes que están recibiendo un inductor de enzimas hepáticas, solo debe iniciarse quetiapina si el médico considera que los beneficios de quetiapina sobrepasan el riesgo de suspender el inductor de enzimas hepáticas. Es importante que cualquier cambio realizado al inductor sea gradual, y si es necesario, que se reemplace con un no inductor (ej., valproato de sodio). Se requiere evaluación oftalmológica periódica durante el tratamiento.
- **Ganancia de peso:** Se ha reportado ganancia de peso en pacientes que han sido tratados con quetiapina, y esto debe monitorearse y manejarse según sea clínicamente adecuado, y de acuerdo con los lineamientos utilizados para antipsicóticos.
- **Hiperglucemia:** Se ha reportado en raras ocasiones hiperglucemia y/o desarrollo o exacerbación de diabetes, asociada ocasionalmente con cetoacidosis o coma, incluyendo algunos casos fatales. En algunos casos, se ha reportado un aumento previo del peso corporal, el cual podría ser un factor predisponente. Se aconseja un monitoreo clínico adecuado de acuerdo con los lineamientos utilizados para antipsicóticos. Los pacientes tratados con cualquier agente anti psicótico, incluyendo quetiapina, deben ser vigilados buscando signos y síntomas de hiperglucemia (como polidipsia, poliuria, polifagia y debilidad), y los pacientes con diabetes mellitus o factores de riesgo para diabetes mellitus, deben ser monitoreados regularmente vigilando si empeora el control de la glucosa. El peso debe ser monitoreado de forma regular.
- **Lípidos:** Se han observado aumentos de triglicéridos, colesterol LDL y colesterol total, así como disminuciones del colesterol HDL, en estudios clínicos con quetiapina. Los cambios en los lípidos deben manejarse según esté indicado clínicamente.

- **Riesgo metabólico:** Debido a los cambios observados en los estudios clínicos en cuanto al peso, la glucosa en sangre y los lípidos, los pacientes (incluyendo aquellos con valores normales en la basal), pueden experimentar empeoramiento del perfil de riesgo metabólico, el cual debe manejarse según sea clínicamente adecuado.
- **Retiro:** Se han descrito síntomas de abstinencia agudos como insomnio, náusea, cefalea, diarrea, vómito, mareo e irritabilidad, después de la suspensión abrupta de quetiapina. La incidencia de estas reacciones disminuye de forma significativa 1 semana después de suspender el fármaco. Se aconseja un retiro gradual durante un periodo de al menos una a dos semanas.
- **Pacientes ancianos con psicosis relacionada con demencia:** Quetiapina no está aprobada para el tratamiento de la psicosis relacionada con demencia. Se ha observado un riesgo aproximadamente 3 veces mayor de eventos adversos cerebrovasculares en los estudios clínicos aleatorizados controlados con placebo en la población con demencia con algunos antipsicóticos atípicos. Se desconoce el mecanismo que ocasiona este aumento del riesgo. No puede excluirse un mayor riesgo con otros antipsicóticos u otras poblaciones de pacientes. Quetiapina debe utilizarse con precaución en pacientes con factores de riesgo para accidente cerebrovascular.

En un meta análisis de antipsicóticos atípicos, se ha reportado que los pacientes ancianos con psicosis relacionada con demencia, tienen mayor riesgo de muerte en comparación con placebo. Sin embargo, en dos estudios de 10 semanas controlados con placebo de quetiapina en la misma población de pacientes (n= 710; edad media: 83 años; rango: 56-99 años), la incidencia de mortalidad en los pacientes tratados con quetiapina fue de 5.5% versus 3.2% en el grupo placebo. Los pacientes de estos estudios murieron por varias causas que fueron consistentes con lo esperado para esta población. Estos datos no establecen una relación causal entre el tratamiento con quetiapina y la ocurrencia de muerte en pacientes ancianos con demencia.

- **No se han evaluado la eficacia y la seguridad en pacientes mayores de 65 años con episodios depresivos en el escenario del trastorno bipolar.**
- **Efectos hepáticos:**

- Si se desarrolla ictericia, quetiapina debe suspenderse.
 - Aumento de las transaminasas séricas: Se han observado aumentos asintomáticos (cambio desde normal a > 3x ULN en cualquier momento) de los niveles de transaminasas séricas (ALT, AST) o de gamma GT en algunos pacientes que recibieron quetiapina (ver Sección de Reacciones Adversas). Estos aumentos usualmente fueron reversibles al continuar el tratamiento con quetiapina
- **Disfagia:** Se ha reportado disfagia con quetiapina. Quetiapina debe utilizarse con precaución en pacientes con riesgo de neumonía por aspiración. Se observó un aumento en la tasa de disfagia con quetiapina vs. Placebo en los estudios clínicos realizados en depresión bipolar.
- **Tromboembolia venosa (TEV):** Se han reportado casos de tromboembolia venosa (TEV) con los fármacos antipsicóticos. Debido a que los pacientes tratados con antipsicóticos comúnmente presentan factores de riesgo adquiridos para TEV, deben identificarse todos los posibles factores de riesgo para TEV antes y durante el tratamiento con quetiapina, así como tomar todas las medidas preventivas
- **Pancreatitis:** Se ha reportado pancreatitis en los estudios clínicos y durante la experiencia post comercialización. En los últimos reportes post comercialización, al tiempo que no todos los casos fueron confusos por los factores de riesgo, muchos pacientes presentaban factores de riesgo que se sabe se asocian con pancreatitis, como aumento de triglicéridos, cálculos en vesícula biliar, y consumo de alcohol.
- **Combinación con valproato semisódico o litio:** Los datos de quetiapina combinada con valproato semisódico o litio en episodios maniacos agudos de moderados a severos son limitados; sin embargo, el tratamiento combinado fue bien tolerado. Los datos mostraron un efecto aditivo en la semana 3.
- **Disnea y palpitaciones:** Ocurrieron reportes de disnea y palpitaciones en el escenario de taquicardia, mareo, hipotensión ortostática, y/o enfermedad cardiaca/ respiratoria subyacente.

- **Lactosa:** Este producto contiene lactosa monohidrato. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a galactosa, deficiencia de lactasa de lapp o malabsorción de glucosa galactosa, no deben tomar este medicamento.
- **Capacidad para realizar tareas que requieren juicio, habilidades motoras o cognitivas:** Debe advertirse a los pacientes que no manejen ni operen maquinaria, hasta que se conozca la susceptibilidad individual. Debido a sus efectos primarios sobre el sistema nervioso central, quetiapina puede afectar las actividades que requieren alerta mental.

3.3.4. PREVENAR® VACUNA CONJUGADA NEUMOCÓCICA, 13 VALENTE (DIFTERIA CRM 197 PROTEÍNA)

Expediente : 20011362
Radicado : 2014156748 / 2014019329 / 2014172117
Fecha : 27/11/2014
Interesado : Hospira Limitada

Composición: Cada 0,5 mL de suspensión inyectable contiene 2,2 µg de polisacáridos de los serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F y 23F; 4.4 µg del serotipo 6B; 32 µg de proteína transportadora CMR 197.

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones: La vacuna neumocócica conjugada 13-valente está indicada para la prevención en lactantes, niños y adolescentes de la enfermedad invasiva, neumonía y otitis media causada por los serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, y 23F del *Streptococcus pneumoniae*.

En adultos de 18 años de edad y mayores está indicada para la prevención de la enfermedad neumocócica (incluida la neumonía invasiva y no invasiva y la enfermedad invasiva) causada por los serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, y 23F del *Streptococcus pneumoniae*. En personas inmunocompetentes: Personas con enfermedad cardiovascular crónica (incluidas insuficiencia cardíaca congestiva y cardiomiopatías), enfermedad pulmonar obstructiva crónica y el enfisema), o diabetes mellitus. Personas con alcoholismo, enfermedad hepática crónica (incluida la cirrosis) o fístula de líquido cefalorraquídeo. Personas con asplenia funcional o anatómica (incluidas la enfermedad de células falciformes y la esplenectomía). Personas que viven en entornos o ambientes sociales especiales. Personas inmunocomprometidas: personas, incluidas aquéllas con infección por VIH, leucemia, linfoma, enfermedad de

Hodgkin, mieloma múltiple, enfermedades malignas en general, insuficiencia renal crónica o síndrome nefrótico; las que reciben quimioterapia inmunosupresora (incluidos los corticosteroides); y aquellas que recibieron un trasplante de órganos o de médula ósea.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquier componente de la vacuna, incluyendo el toxoide diftérico.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al concepto emitido en el Acta No. 07 de 2014, numeral 3.3.5., en el sentido de solicitar reconsiderar el concepto emitido en el trámite de ampliación del grupo etario de 18 a 49 años de edad, por cuanto se limita un beneficio previamente aprobado para el grupo de adultos mayores de 50 años (Acta 12 de 2011, numeral 3.3.6), en los cuales el principal factor de riesgo es la edad.

Por tanto el interesado solicita la aprobación de los siguientes puntos:

- Modificación del grupo etario
- Modificación de las indicaciones
- IPP basada en CDS versión 15.0 de Diciembre 12 de 2013
- Inseto basado en CDS versión 15.0 de Diciembre 12 de 2013

- Modificación de grupo etario e indicaciones

La vacuna neumocócica conjugada 13-valente está indicada para la prevención en lactantes, niños y adolescentes de la enfermedad invasiva, neumonía y otitis media causada por los serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, y 23F del *Streptococcus pneumoniae*.

En adultos de 50 o más años de edad para la prevención de la enfermedad neumocócica (incluida la neumonía invasiva y la enfermedad invasiva) causada por los serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, y 23F del *Streptococcus pneumoniae*.

La vacuna neumocócica conjugada 13-valente está indicada en adultos entre 18 y 49 años de edad para la prevención de la enfermedad neumocócica (incluida la neumonía invasiva y no invasiva y la enfermedad invasiva) causada por los serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, y 23F del *Streptococcus pneumoniae*, en personas con uno o más factores de riesgo para infecciones por *Streptococcus pneumoniae*, entre otros los siguientes: Personas inmunocompetentes: Personas con enfermedad cardiovascular crónica (incluidas insuficiencia cardíaca congestiva y cardiomiopatías), enfermedad pulmonar crónica, diabetes mellitus.

Personas con alcoholismo, enfermedad hepática crónica (incluida la cirrosis) o fístula de líquido cefalorraquídeo. Personas con asplenia funcional o anatómica (incluidas la enfermedad de células falciformes y la esplenectomía). Personas que viven en entornos o ambientes sociales especiales. Implantes cocleares, tabaquismo. Personas inmunocomprometidas: personas, incluidas aquéllas con infección por VIH, leucemia, linfoma, enfermedad de Hodgkin, mieloma múltiple, enfermedades malignas en general, insuficiencia renal crónica o síndrome nefrótico; las que reciben quimioterapia inmunosupresora (incluidos los corticosteroides); y aquellas que recibieron un trasplante de órganos o de médula ósea

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y productos Biológicos de la Comisión Revisora, aplaza la emisión de este concepto por cuanto requiere de mayor estudio por parte de los comisionados.

**3.3.5. ZOCOR® TABLETAS 20mg
ZOCOR® TABLETAS 40mg
ZOCOR® TABLETAS 80mg**

Expediente : 19919670 / 230074 / 19901441
Radicado : 2013151373 / 2014074282
Fecha : 19/06/2014
Fecha C.R. : 27/02/2015
Interesado : Merck Sharp & Dohme Corp.

Composición: Cada tableta recubierta contiene simvastatina 20 mg, simvastatina 40 mg, simvastatina 80mg.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

- A) Coadyuvante en el tratamiento de la hipercolesterolemia primaria, cuando la dieta y otras medidas han sido inadecuadas.
- B) Reductor del colesterol en hipercolesterolemia confirmada con triglicerolemia, cuando la hipercolesterolemia es la anormalidad principal.
- C) Pacientes con alto riesgo de desarrollar enfermedad coronaria o con cardiopatía ya existente. Pacientes pediátricos con hipercolesterolemia familiar heterocigoto

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de esta preparación. Enfermedad hepática activa o elevaciones persistentes inexplicadas de las transaminasas séricas. Embarazo y lactancia. Administración concomitante de inhibidores potentes del CYP3A4 (p.ej., itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, Inhibidores de la proteasa de HIV, boceprevir, telaprevir, eritromicina, claritromicina, telitromicina, nefazodona, y medicamentos que contengan cobicistat). La administración concomitante de gemfibrozilo, ciclosporina, o danazol. Niños menores de 10 años.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al concepto emitido en el Acta No. 05 de 2014, numeral 3.3.2., en el sentido de desistir de la indicación propuesta para el tratamiento de la hipertrigliceridemia (hiperlipidemia tipo IV de Fredrickson), de tal forma que las indicaciones propuestas serían:

1. Pacientes con hiperlipidemia:

- Zocor® está indicado como coadyuvante de la dieta para reducir C-total elevado, C-LDL, TG y las apolipoproteínas B (apo B) y para aumentar C-HDL en pacientes con hipercolesterolemia primaria, incluyendo hipercolesterolemia familiar heterocigota (tipo Ila de Fredrickson), o hiperlipidemia combinada (mixta) (tipo Ila de Fredrickson), cuando la respuesta a la dieta u otras medidas no farmacológicas son inadecuadas. Zocor® por lo tanto disminuye la proporción C-LDL/C-HDL y el C-total/C-HDL.
- Zocor® está indicado en el tratamiento de pacientes con disbetalipoproteinemia primaria (hiperlipidemia tipo III de Fredrickson)
- Zocor® también está indicado como coadyuvante a la dieta ya otras medidas no dietéticas en el tratamiento de pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica (HoFH) para disminuir el C-total elevado, C-LDL y Apo B.

2. Pacientes pediátricos con colesterolemia familiar heterocigota

- Zocor® está indicado como coadyuvante en la dieta para la reducción del C-total, LDL-C, TG y niveles de apo B en niños adolescentes y niñas quienes son al menos un año post-menárquicas, entre 10 – 17 años de edad, con hipercolesterolemia familiar heterocigótica (HeFH).

3. Pacientes con alto riesgo de desarrollar enfermedad coronaria o con cardiopatía coronaria ya existente.

Así mismo allegan el inserto versión 10-2013 y la información para prescribir versión 10-2013 con la siguiente información: La dosis de 80 mg se debe utilizar únicamente para la continuación de tratamiento de pacientes que ya la vienen utilizando durante al menos un año sin signos de miopatía

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 05 de 2014, numeral 3.3.2., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para los productos de la referencia, así:

- **Modificación de Indicaciones**
- **Inserto versión 10-2013**
- **Información para prescribir versión 10-2013**

Nuevas Indicaciones:

1. Pacientes con hiperlipidemia:

- **Zocor®** está indicado como coadyuvante de la dieta para reducir C-total elevado, C-LDL, TG y las apolipoproteínas B (apo B) y para aumentar C-HDL en patientes con hipercolesterolemia primaria, incluyendo hipercolesterolemia familiar heterocigota (tipo IIa de Fredrickson), o hiperlipidemia combinada (mixta) (tipo IIa de Fredrickson), cuando la respuesta a la dieta u otras medidas no farmacológicas son inadecuadas. **Zocor®** por lo tanto disminuye la proporción C-LDL/C-HDL y el C-total/C-HDL.

- **Zocor®** está indicado en el tratamiento de pacientes con disbetalipoproteinemia primaria (hiperlipidemia tipo III de Fredrickson)

- **Zocor®** también está indicado como coadyuvante a la dieta ya otras medidas no dietéticas en el tratamiento de pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica (HoFH) para disminuir el C-total elevado, C-LDL y Apo B.

2. Pacientes pediátricos con colesterolemia familiar heterocigota

- **Zocor®** está indicado como coadyuvante en la dieta para la reducción del C-total, LDL-C, TG y niveles de apo B en niños adolescentes y niñas quienes son al menos un año post-menárquicas, entre 10 – 17 años de edad, con hipercolesterolemia familiar heterocigótica (HeFH).

3. Pacientes con alto riesgo de desarrollar enfermedad coronaria o con cardiopatía coronaria ya existente.

3.3.6. CIMZIA®

Expediente : 20014965
Radicado : 2014171160 / 2015013328
Fecha : 19/12/2014 y 09/02/2015
Interesado : Laboratorios Biopas S.A

Composición: Cada vial con 1 mL de solución contiene 200 mg de certolizumab pegol

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Coadyuvante en el tratamiento de la artritis reumatoidea.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de sus excipientes. Tuberculosis activa u otras infecciones severas tales como sepsis, abscesos e infecciones oportunistas. Embarazo y lactancia.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora alcance al radicado No.2014171160, en el sentido de allegar información complementaria que ayuda a soportar la solicitud de ampliación de indicaciones, para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora informa al interesado este radicado se tuvo en cuenta para el concepto emitido mediante Acta No. 03 del 2015, numeral 3.3.7.

3.3.7. FLUIMUCIL® 300 mg /3 mL INYECTABLE

Expediente : 19940454
Radicado : 2013119898
Fecha : 2014/06/05
Interesado : Zambon Colombia S.A.

Composición: Cada ampolla por 3 mL contiene 300 mg de N-acetilcisteína

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Coadyuvante en el tratamiento de intoxicación con acetaminofen.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento. Adminístrese con precaución en pacientes con insuficiencia respiratoria severa y a pacientes asmáticos.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al concepto emitido en el Acta No. 52 de 2013, numeral 3.3.7., con el fin de continuar con la aprobación la modificación de indicaciones para el producto de la referencia.

Nuevas Indicaciones:

Tabletas y Granulado:

- Mucolítico
- La N-acetilcisteína está indicada junto con un esquema de hidratación a altas dosis como medida nefroprotectora, en pacientes que requieran el uso de medios de contraste intravenosa y se encuentra en riesgo de desarrollar nepropatía.

Ampollas:

- Coadyuvante en la intoxicación por acetaminofén.
- La N-acetilcisteína está indicada junto con un esquema de hidratación a altas dosis como medida nefroprotectora, en pacientes que requieran el uso de medios de contraste intravenosa y se encuentra en riesgo de desarrollar nepropatía.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la modificación de indicaciones para el producto de la referencia, quedando así:

Nuevas Indicaciones:

Tabletas y Granulado:

- Mucolítico

- La N-acetilcisteína está indicada junto con un esquema de hidratación a altas dosis como medida nefroprotectora, en pacientes que requieran el uso de medios de contraste intravenosa y se encuentra en riesgo de desarrollar nefropatía.

Ampollas:

- Coadyuvante en la intoxicación por acetaminofén.
- La N-acetilcisteína está indicada junto con un esquema de hidratación a altas dosis como medida nefroprotectora, en pacientes que requieran el uso de medios de contraste intravenosa y se encuentra en riesgo de desarrollar nefropatía.

3.4. MODIFICACIÓN DE CONTRAINDICACIONES

**3.4.1. TELZIR® SUSPENSIÓN
TELZIR®**

Expediente : 19991050/19949247
Radicado : 2015006280/2015006282
Fecha : 2015/01/23
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

Composición:

Cada mL contiene fosamprenavir cálcico 61 mg equivalente a fosamprenavir 50 mg
Cada tableta contiene fosamprenavir cálcico equivalente a fosamprenavir 700 mg

Forma farmacéutica: Suspensión oral, tableta

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 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. 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.

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 Interacciones
- Inserto versión GDS25/IP119 del 25 de Junio de 2014
- Información para prescribir versión GDS25/IP119 del 25 de Junio de 2014

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.

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 vasoespasmo periférico (por ejemplo, ergotamina, dihidroergotamina, ergonovina y metilergonovina). Al final de esta sección, bajo el subtítulo 'Otros medicamentos', se mencionan los demás fármacos capaces de interactuar potencialmente, debido a la acción de la CYP3A4 en el metabolismo del amprenavir.

La combinación de Telzir/ritonavir 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 antirretrovíricos:

- 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 antirretrovíricos 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 $AUC(0-\tau)$ 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 $AUC(0-\tau)$, 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-administra 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_{\min} 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_{\max} de amprenavir disminuyeron en un 18% y 35%, respectivamente, mientras que la C_{\min} (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 H_2 de la histamina: las concentraciones séricas de amprenavir podrían verse reducidas con el uso concomitante de antagonistas del receptor H_2 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_{\max} en un 51%, mientras que la C_{\min} (C_{12}) 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_{\max} o C_{\min} de amprenavir en plasma; el ABC en plasma de esomeprazol fue incrementada en un 55% y la t_{\max} fue retrasada por 1 hora; mientras que la C_{\max} 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_{\max} o C_{\min} en plasma de amprenavir y no alteró el ABC o

$C_{m\acute{a}x}$ en plasma de esomeprazol y el $t_{m\acute{a}x}$ 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.

Las medicaciones que se listan a continuación son ejemplos de sustratos, inhibidores o inductores de la CYP3A4 que podrían interactuar con la formulación Telzir, al emplearlos concomitantemente. Esta lista no es exhaustiva. Se desconoce la importancia clínica de estas interacciones potenciales, ya que no se ha estudiado. Por tanto, se debe vigilar a los pacientes en cuanto a indicios de toxicidad asociada con tales fármacos, cuando se emplean en combinación 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 $C_{m\acute{a}x}$ y el ABC de atorvastatina sufrieron un aumento del 304% y 130%, respectivamente, mientras que la $C_{m\acute{i}n}$ experimentó un decremento del 10%. La $C_{m\acute{a}x}$, el ABC y la $C_{m\acute{i}n}$ 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 $C_{m\acute{a}x}$ 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, así:

-Modificación de Interacciones

-Inserto versión GDS25/IP119 del 25 de Junio de 2014

-Información para prescribir versión GDS25/IP119 del 25 de Junio de 2014

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.

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 vasoespasmio periférico (por ejemplo, ergotamina, dihidroergotamina, ergonovina y metilergonovina). Al final de esta sección, bajo el subtítulo 'Otros medicamentos', se mencionan los demás fármacos capaces de interactuar

potencialmente, debido a la acción de la CYP3A4 en el metabolismo del amprenavir.

La combinación de Telzir/ritonavir 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 antirretrovíricos:

- 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 $C_{m\acute{a}x}$ permaneci3 al administrar concomitantemente Telzir (700 mg administrados dos veces al d3a) m3s ritonavir (100 mg administrados dos veces al d3a) con nevirapina (200 mg administrados dos veces al d3a). El ABC, la $C_{m\acute{a}x}$ y la $C_{m\acute{i}n}$ de nevirapina sufrieron un aumento del 14 %, 13 % y 22 %, respectivamente. Por tanto, si se administra nevirapina en combinaci3n con Telzir (700 mg administrados dos veces al d3a) m3s ritonavir (100 mg administrados dos veces al d3a), no es necesario realizar ajustes en la dosificaci3n. A3n no se estudia el r3gimen de dosificaci3n de Telzir con ritonavir administrados una vez al d3a.

Delavirdina: al administrarse concomitantemente con amprenavir, el ABC, la $C_{m\acute{a}x}$ y la $C_{m\acute{i}n}$ de delavirdina sufrieron una disminuci3n del 61%, 47% y 88%, respectivamente. El ABC, la $C_{m\acute{a}x}$ y la $C_{m\acute{i}n}$ 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 administraci3n concomitante de Telzir y delavirdina.

No es posible hacer recomendaciones de dosificaci3n para la coadministraci3n de Telzir y delavirdina. Se recomienda tener cuidado al emplear estos medicamentos en forma concomitantemente, ya que puede presentarse una disminuci3n en la eficacia de la delavirdina, debido a las concentraciones plasm3ticas reducidas y potencialmente subterap3uticas.

▪ Inhibidores nucleos3dicos / de nucle3tido de la transcriptasa inversa:

No se considera necesario realizar ajustes en la dosificaci3n cuando se coadministran los siguientes agentes antirretrov3ricos con Telzir: zidovudina, didanosina, estavudina, lamivudina, abacavir y tenofovir.

▪ Inhibidores de la Proteasa:

No es posible hacer recomendaciones de dosificaci3n para el uso de Telzir en combinaci3n 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 combinaci3n con ritonavir. Adem3s, favor de consultar la informaci3n completa sobre prescripci3n del ritonavir para obtener informaci3n adicional sobre interacciones medicamentosas.

Lopinavir/ritonavir: la $C_{m\acute{a}x}$, el ABC y la $C_{m\acute{i}n}$ de lopinavir no mostraron cambio alguno (en comparaci3n con los valores observados cuando se administraron 400 mg/100 mg de lopinavir/ritonavir, dos veces al d3a, por dos semanas) cuando se administr3 la combinaci3n 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 $AUC_{(0-T)}$, 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-administra 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_{min} 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 $C_{m\acute{a}x}$ de amprenavir disminuyeron en un 18% y 35%, respectivamente, mientras que la $C_{m\acute{i}n}$ (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 H_2 de la histamina: las concentraciones séricas de amprenavir podrían verse reducidas con el uso concomitante de antagonistas del receptor H_2 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 $C_{m\acute{a}x}$ en un 51%, mientras que la $C_{m\acute{i}n}$ (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 $C_{m\acute{a}x}$ o $C_{m\acute{i}n}$ de amprenavir en plasma; el ABC en plasma de esomeprazol fue incrementada en un 55% y la $t_{m\acute{a}x}$ fue retrasada por 1 hora; mientras que la $C_{m\acute{a}x}$ 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, $C_{m\acute{a}x}$ o $C_{m\acute{i}n}$ en plasma de amprenavir y no alteró el ABC o $C_{m\acute{a}x}$ en plasma de esomeprazol y el $t_{m\acute{a}x}$ 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.

Las medicaciones que se listan a continuación son ejemplos de sustratos, inhibidores o inductores de la CYP3A4 que podrían interactuar con la formulación Telzir, al emplearlos concomitantemente. Esta lista no es exhaustiva. Se desconoce la importancia clínica de estas interacciones potenciales, ya que no se ha estudiado. Por tanto, se debe vigilar a los pacientes en cuanto a indicios de

toxicidad asociada con tales fármacos, cuando se emplean en combinación 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 $C_{m\acute{a}x}$ en plasma del EE en 37% y 28%, respectivamente, y disminuyó el ABC(0- τ), la $C_{m\acute{a}x}$ 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 $C_{m\acute{a}x}$ 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.

3.4.2. VENTILAN SOLUCION PARA NEBULIZACIONES 5 mg/mL

Expediente : 33250
Radicado : 2015006278
Fecha : 2015/01/23
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

Composición: Cada mL de solución para nebulización contiene 6 mg de sulfato de salbutamol equivalente a 5 mg de salbutamol

Forma farmacéutica: Solución para nebulización

Indicaciones: El salbutamol es un agonista selectivo de los receptores beta-2 adrenérgicos indicado para el tratamiento o prevención del broncoespasmo. Proporciona una broncodilatación de acción corta (cuatro horas) en la obstrucción reversible de las vías respiratorias ocasionada por el asma, la bronquitis crónica y el enfisema. El salbutamol puede emplearse en pacientes con asma para mitigar los síntomas cuando se presenten, así como para prevenir su aparición en circunstancias desencadenantes conocidas. Los broncodilatadores no deben ser el único tratamiento en pacientes con asma persistente. Los pacientes con asma persistente que no

respondan a Ventilan[®], se recomienda el tratamiento con corticoesteroides inhalados para lograr y mantener el control. La falta de respuesta al tratamiento con Ventilan puede indicar la necesidad de evaluación médica o tratamiento urgente. Ventilan[®] Solución para nebulizaciones está indicado para el manejo de rutina del broncoespasmo crónico (que no responde a la terapia convencional) y el tratamiento del asma agudo grave (*Status asthmaticus*).

Contraindicaciones: Primer trimestre del embarazo. Úsese con precaución en pacientes con hipertensión, insuficiencia cardíaca, diabetes mellitus o tirotoxicosis. Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes. Parto prematuro y amenaza de aborto

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 en Contraindicaciones, precauciones o advertencias
- Inserto versión GDS25/IPI09 del 14 de Abril de 2014
- Información para prescribir versión GDS25/IPI09 del 14 de Abril de 2014

Nuevas Contraindicaciones:

La Solución Ventilan para Respirador se contraindica en aquellos pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a cualquiera de sus componentes. Las formulaciones no I.V. de Ventilan no deben utilizarse para el control de parto prematuro sin complicaciones o la amenaza de aborto.

Nuevas Advertencias y Precauciones:

- ✓ Por lo general, en el tratamiento del asma debe seguirse un programa de dosis escalonadas; asimismo, se debe vigilar la respuesta del paciente, tanto clínicamente como con pruebas de función pulmonar.
- ✓ El uso más frecuente de beta-2 agonistas inhalados de acción corta, para controlar los síntomas asmáticos, indica un deterioro en el control del asma. Bajo estas condiciones, debe reevaluarse el plan terapéutico del paciente. El deterioro súbito y progresivo en el control del asma es potencialmente mortal, por lo que debe considerarse la iniciación de una terapia con corticoesteroides o, si el paciente ya se encuentra bajo alguna, una titulación ascendente en la misma. En aquellos pacientes considerados en riesgo, debe instituirse una vigilancia diaria del flujo espiratorio máximo.

- ✓ La Solución Ventilan para Respirador sólo debe administrarse por inhalación a través de la boca, por lo que no debe inyectarse ni deglutirse.
- ✓ Se debe advertir a los pacientes que reciben tratamiento domiciliario con la Solución Ventilan para Respirador que, aunque noten una disminución en el alivio usual de sus síntomas o en la duración usual de la acción, no deben aumentar la dosis ni la frecuencia de administración, pero deben buscar asesoría médica.
- ✓ La Solución Ventilan para Respirador debe utilizarse con precaución en aquellos pacientes que han recibido dosis elevadas de otros fármacos simpaticomiméticos.
- ✓ La formulación Ventilan debe administrarse con precaución a los pacientes con tirotoxicosis.
- ✓ Se ha comunicado un número reducido de casos de glaucoma agudo de ángulo cerrado en pacientes tratados con una combinación de Ventilan nebulizado y bromuro de ipratropio. Por tanto, se debe tener precaución cuando se administre una combinación de Ventilan nebulizado con agentes anticolinérgicos nebulizados. Los pacientes deben recibir instrucciones adecuadas para una administración correcta y, además, debe advertírseles que no permitan que la solución o vaporización entre a sus ojos.
- ✓ La terapia con beta-2 agonistas, administrados principalmente por nebulización o por vía parenteral, puede dar lugar a hipopotasemia potencialmente grave. Se recomienda tener precaución especial en los pacientes con asma severa aguda, ya que este padecimiento puede verse potenciado por el tratamiento concomitante con derivados de la xantina, esteroides o diuréticos, o cuando se presenta hipoxia. En dichas situaciones, es recomendable vigilar las concentraciones séricas de potasio.
- ✓ Al igual que con otras terapias administradas por inhalación, se puede presentar broncoespasmo paradójico, con un aumento inmediato en las sibilancias después de la dosificación. Esto debe tratarse inmediatamente con alguna presentación alternativa, o con algún otro broncodilatador inhalado de rápida acción, si está disponible inmediatamente. La terapia con Solución Ventilan para Respirador debe suspenderse, y si es necesario debe continuarse alguna otra terapia con un broncodilatador de acción rápida.
- ✓ Como ocurre comúnmente con otros agonistas de los receptores beta-adrenérgicos, Ventilan es capaz de inducir cambios metabólicos reversibles, como por ejemplo, aumentos en las concentraciones sanguíneas de glucosa. Es posible que los pacientes diabéticos sean incapaces de compensar este efecto; se ha comunicado desarrollo de cetoacidosis. La administración concurrente de corticoesteroides podría exagerar este efecto.

- ✓ En muy raras ocasiones, han surgido comunicaciones de acidosis láctica asociada con la administración de dosis terapéuticas elevadas de beta agonistas intravenosos y nebulizados de acción corta, principalmente en pacientes que reciben tratamiento por exacerbaciones asmáticas agudas. El aumento en las concentraciones de lactato podría ocasionar disnea e hiperventilación compensatoria, las cuales podrían malinterpretarse como un signo de fracaso del tratamiento antiasmático y conducir a una intensificación inadecuada del tratamiento con beta agonistas de acción corta. Por tanto, se recomienda vigilar a los pacientes en relación con el desarrollo de aumentos en las concentraciones séricas de lactato, y acidosis metabólica subsiguiente en este entorno.

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

- Modificación en Contraindicaciones, precauciones o advertencias
- Inserto versión GDS25/IP109 del 14 de Abril de 2014
- Información para prescribir versión GDS25/IP109 del 14 de Abril de 2014

Nuevas Contraindicaciones:

La Solución Ventilan para Respirador se contraindica en aquellos pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a cualquiera de sus componentes.

Las formulaciones no I.V. de Ventilan no deben utilizarse para el control de parto prematuro sin complicaciones o la amenaza de aborto.

Nuevas Advertencias y Precauciones:

- ✓ Por lo general, en el tratamiento del asma debe seguirse un programa de dosis escalonadas; asimismo, se debe vigilar la respuesta del paciente, tanto clínicamente como con pruebas de función pulmonar.
- ✓ El uso más frecuente de beta-2 agonistas inhalados de acción corta, para controlar los síntomas asmáticos, indica un deterioro en el control del asma. Bajo estas condiciones, debe reevaluarse el plan terapéutico del paciente. El deterioro súbito y progresivo en el control del asma es potencialmente mortal, por lo que debe considerarse la iniciación de una terapia con corticoesteroides o, si el paciente ya se encuentra bajo alguna, una titulación ascendente en la misma. En aquellos pacientes considerados en riesgo, debe instituirse una vigilancia diaria del flujo espiratorio máximo.

- ✓ La Solución Ventilan para Respirador sólo debe administrarse por inhalación a través de la boca, por lo que no debe inyectarse ni deglutirse.
- ✓ Se debe advertir a los pacientes que reciben tratamiento domiciliario con la Solución Ventilan para Respirador que, aunque noten una disminución en el alivio usual de sus síntomas o en la duración usual de la acción, no deben aumentar la dosis ni la frecuencia de administración, pero deben buscar asesoría médica.
- ✓ La Solución Ventilan para Respirador debe utilizarse con precaución en aquellos pacientes que han recibido dosis elevadas de otros fármacos simpaticomiméticos.
- ✓ La formulación Ventilan debe administrarse con precaución a los pacientes con tirotoxicosis.
- ✓ Se ha comunicado un número reducido de casos de glaucoma agudo de ángulo cerrado en pacientes tratados con una combinación de Ventilan nebulizado y bromuro de ipratropio. Por tanto, se debe tener precaución cuando se administre una combinación de Ventilan nebulizado con agentes anticolinérgicos nebulizados. Los pacientes deben recibir instrucciones adecuadas para una administración correcta y, además, debe advertírseles que no permitan que la solución o vaporización entre a sus ojos.
- ✓ La terapia con beta-2 agonistas, administrados principalmente por nebulización o por vía parenteral, puede dar lugar a hipopotasemia potencialmente grave. Se recomienda tener precaución especial en los pacientes con asma severa aguda, ya que este padecimiento puede verse potenciado por el tratamiento concomitante con derivados de la xantina, esteroides o diuréticos, o cuando se presenta hipoxia. En dichas situaciones, es recomendable vigilar las concentraciones séricas de potasio.
- ✓ Al igual que con otras terapias administradas por inhalación, se puede presentar broncoespasmo paradójico, con un aumento inmediato en las sibilancias después de la dosificación. Esto debe tratarse inmediatamente con alguna presentación alternativa, o con algún otro broncodilatador inhalado de rápida acción, si está disponible inmediatamente. La terapia con Solución Ventilan para Respirador debe suspenderse, y si es necesario debe continuarse alguna otra terapia con un broncodilatador de acción rápida.
- ✓ Como ocurre comúnmente con otros agonistas de los receptores beta-adrenérgicos, Ventilan es capaz de inducir cambios metabólicos reversibles, como por ejemplo, aumentos en las concentraciones sanguíneas de glucosa. Es posible que los pacientes diabéticos sean incapaces de compensar este efecto; se ha comunicado desarrollo de

cetoacidosis. La administración concurrente de corticoesteroides podría exagerar este efecto.

- ✓ **En muy raras ocasiones, han surgido comunicaciones de acidosis láctica asociada con la administración de dosis terapéuticas elevadas de beta agonistas intravenosos y nebulizados de acción corta, principalmente en pacientes que reciben tratamiento por exacerbaciones asmáticas agudas. El aumento en las concentraciones de lactato podría ocasionar disnea e hiperventilación compensatoria, las cuales podrían malinterpretarse como un signo de fracaso del tratamiento antiasmático y conducir a una intensificación inadecuada del tratamiento con beta agonistas de acción corta. Por tanto, se recomienda vigilar a los pacientes en relación con el desarrollo de aumentos en las concentraciones séricas de lactato, y acidosis metabólica subsiguiente en este entorno.**

3.4.3. ZYXEM TABLETAS

Expediente : 19941397
Radicado : 2014170890
Fecha : 2015/01/27
Interesado : UCB Farchim S.A.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 5 mg de diclorhidrato de levocetirizina

Forma farmacéutica: Tableta cubierta (gragea)

Indicaciones: Indicado para el tratamiento de síntomas asociados a enfermedades alérgicas como: rinitis alérgica estacional (incluyendo los síntomas oculares), rinitis alérgica perenne, urticaria crónica idiopática.

Contraindicaciones: Historia de hipersensibilidad a la levocetirizina o a cualquier otro componente de la formulación o a cualquier derivado piperazínico. Pacientes con enfermedad renal terminal con una aclaración de creatinina inferior a 10 mL/min.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre la información para prescribir versión NCDS 02 de 15 de octubre de 2012 e inserto versión NCDS 02 de 15 de octubre de 2012 y la modificación de las contraindicaciones, precauciones y advertencias las cuales quedaran en adelante:

-Nuevas Contraindicaciones:

La levocetirizina está contraindicada en:

- Hipersensibilidad a la levocetirizina, a cualquier derivado piperazínico o a cualquiera de los excipientes
- Pacientes con insuficiencia renal grave con un aclaramiento de creatinina inferior a 10 ml/min.

-Nuevas Advertencias y precauciones

Alcohol:

Se recomienda precaución con la ingesta de alcohol.

Riesgo de retención urinaria:

Se debe tener precaución en pacientes con factores predisponentes de retención urinaria (por ejemplo, lesión de la médula espinal, hiperplasia prostática) dado que la levocetirizina puede aumentar el riesgo de retención urinaria.

Lactantes y niños menores de 2 años:

Aunque algunos datos clínicos en niños de 6 meses a 12 años están disponibles, estos datos no son suficientes para apoyar la administración de levocetirizina a lactantes y niños menores de 2 años.

Por lo tanto, no se recomienda la administración de levocetirizina a lactantes y niños menores de 2 años.

Tabletas:

Niños menores de 6 años:

El uso de la formulación de tabletas recubiertas no se recomienda en niños menores de 6 años dado que esta formulación no permite el ajuste adecuado de la dosis. Se recomienda el uso de una formulación pediátrica de levocetirizina.

Lactosa:

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

Gotas orales:

Parahidroxibenzoato de metilo, parahidroxibenzoato de propilo:

La presencia de parahidroxibenzoato de metilo y parahidroxibenzoato de propilo puede causar reacciones alérgicas (posiblemente retardadas).

Solución oral:

Maltitol:

Este medicamento contiene maltitol. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la intolerancia a la fructosa no deben tomar este medicamento.

Parahidroxibenzoato de metilo, parahidroxibenzoato de propilo:

La presencia de parahidroxibenzoato de metilo y parahidroxibenzoato de propilo puede causar reacciones alérgicas (posiblemente retardadas)

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias para el producto de la referencia, únicamente así:

-Nuevas Contraindicaciones:

La levocetirizina está contraindicada en:

- **Hipersensibilidad a la levocetirizina, a cualquier derivado piperazínico o a cualquiera de los excipientes**
- **Pacientes con insuficiencia renal grave con un aclaramiento de creatinina inferior a 10 ml/min.**

-Nuevas Advertencias y precauciones

Alcohol:

Se recomienda precaución con la ingesta de alcohol.

Riesgo de retención urinaria:

Se debe tener precaución en pacientes con factores predisponentes de retención urinaria (por ejemplo, lesión de la médula espinal, hiperplasia prostática) dado que la levocetirizina puede aumentar el riesgo de retención urinaria.

Lactantes y niños menores de 2 años:

Aunque algunos datos clínicos en niños de 6 meses a 12 años están disponibles, estos datos no son suficientes para apoyar la administración de levocetirizina a lactantes y niños menores de 2 años.

Por lo tanto, no se recomienda la administración de levocetirizina a lactantes y niños menores de 2 años.

Tabletas:

Niños menores de 6 años:

El uso de la formulación de tabletas recubiertas no se recomienda en niños menores de 6 años dado que esta formulación no permite el ajuste adecuado de la dosis. Se recomienda el uso de una formulación pediátrica de levocetirizina.

Lactosa:

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

Gotas orales:

Parahidroxibenzoato de metilo, parahidroxibenzoato de propilo:

La presencia de parahidroxibenzoato de metilo y parahidroxibenzoato de propilo puede causar reacciones alérgicas (posiblemente retardadas).

Solución oral:

precauciones e información post comercialización conforme a la información para prescribir allegada mediante radicado de la referencia, adicionalmente se solicita la aprobación de la información para prescribir e inserto versión GDS13/IP10 23 de septiembre de 2014.

Nuevas precauciones o advertencias:

La dutasterida se absorbe a través de la piel, por lo cual las mujeres y los niños deben evitar entrar en contacto con cápsulas que presenten derrames. Si se hace contacto con cápsulas que presenten derrames, se debe lavar inmediatamente el área expuesta con agua y con jabón.

La administración concomitante de clorhidrato de tamsulosina con inhibidores potentes de CYP3A4 (p.ej. ketoconazol), o en menor grado, con inhibidores potentes de CYP2D6 (p.ej. paroxetina) pueden aumentar la exposición al clorhidrato de tamsulosina. El clorhidrato de tamsulosina, por lo tanto, no se recomienda para pacientes tomando un potente inhibidor de CYP3A4 y debe usarse con precaución en pacientes tomando un inhibidor moderado de CYP3A4 (p.ej. eritromicina), un inhibidor de potente a moderado de CYP2D6, una combinación de ambos CYP3A4 y de CYP2D6, o en pacientes conocidos como metabolizadores pobres de CYP2D6.

No se ha estudiado el efecto que produce la presencia de insuficiencia hepática en el perfil farmacocinético de la dutasterida. Como la dutasterida exhibe un amplio metabolismo y tiene una vida media de tres a cinco semanas, se debe tener precaución al administrar Duodart a pacientes con enfermedades hepáticas.

Terapia de combinación con tamsulosina e insuficiencia cardiaca:

En dos estudios de 4 años de duración, la incidencia de insuficiencia cardiaca (un término compuesto de eventos reportados, principalmente insuficiencia cardiaca e insuficiencia cardiaca congestiva) fue más alta entre sujetos que tomaron la combinación de dutasterida y un bloqueador alfa, principalmente tamsulosina, que en aquellos sujetos que no tomaron la combinación. En estos dos estudios, la incidencia de insuficiencia cardiaca fue baja ($\leq 1\%$) y variable entre los estudios. En general, en ninguno de los estudios se observó algún desequilibrio en la incidencia de eventos adversos cardiovasculares. No se ha establecido relación causal alguna entre la administración de dutasterida (sola o en combinación con algún bloqueador alfa) y el desarrollo de insuficiencia cardiaca.

Efectos en el antígeno prostático específico (PSA, del inglés prostate specific antigen) y la detección del cáncer de próstata:

Los pacientes con BPH deben someterse a una exploración digital rectal, así como a otras evaluaciones de cáncer de próstata, antes de iniciar la terapia con Duodart y periódicamente a partir de entonces.

La concentración de PSA es un componente importante del proceso de selección para detectar cáncer de próstata.

Duodart ocasiona una disminución en las concentraciones medias séricas de PSA, de aproximadamente 50% después de 6 meses de tratamiento

Los pacientes que reciben tratamiento con Duodart deberán tener un nuevo nivel basal de PSA establecido después de 6 meses de tratamiento con Duodart. A partir de entonces, se recomienda vigilar periódicamente los niveles de PSA. Cualquier incremento confirmado—a partir del nivel más bajo de PSA mientras se esté bajo tratamiento con Duodart podría evidenciar la presencia de cáncer de próstata (especialmente cáncer de alto grado) o una falta de cumplimiento de la terapia con Duodart, y debe evaluarse cuidadosamente, aún si esos valores siguen estando en el intervalo normal en hombres que no toman algún inhibidor de la 5 α reductasa. En la interpretación de un valor de PSA de un paciente que esté tomando Duodart, deben buscarse los valores previos de PSA para comparación.

El tratamiento con Duodart no interfiere con el uso del PSA como una herramienta para ayudar en el diagnóstico de cáncer de próstata, después de haber establecido un nuevo nivel basal.

Las concentraciones séricas totales de PSA regresan a los valores basales dentro de los 6 meses posteriores a la suspensión del tratamiento.

El cociente de PSA libre a total permanece constante aún bajo la influencia de Duodart. Si los médicos eligen utilizar el porcentaje de PSA libre como auxiliar en la detección de cáncer de próstata en varones sometidos a terapia con Duodart, no es necesario ajustar su valor.

Cáncer de próstata y tumores de alto grado:

En un estudio de 4 años en más de 8,000 hombres de 50 a 75 años de edad, con biopsia previa negativa para cáncer de próstata y un valor basal de PSA de entre 2.5 ng/mL y 10.0 ng/mL (el estudio REDUCE), 1,517 hombres fueron diagnosticados con cáncer de próstata. Se observó una incidencia más alta de cánceres de próstata Gleason 8-10 en el grupo de AVODART (n=29, 0.9%) en comparación con el grupo placebo (n=19, 0.6%). No se observó mayor incidencia de cánceres de próstata Gleason 5-6 o 7-10. No se ha establecido una relación causal entre dutasteride y el cáncer de próstata de alto grado. Se desconoce la significancia clínica del desbalance numérico. Los hombres que toman DUODART deben evaluarse de manera regular en relación con el riesgo de cáncer de próstata, incluyendo prueba de PSA.

Hipotensión:

Al igual que con otros bloqueadores adrenérgicos alfa-1, se puede presentar hipotensión ortostática en pacientes tratados con tamsulosina, la cual en raras ocasiones puede producir síncope.

Se aconseja precaución cuando agentes bloqueadores alfa adrenérgicos, incluyendo la tamsulosina, se co-administran con inhibidores de la PDE5. Tanto los bloqueadores alfa adrenérgicos y los inhibidores de la PDE5 son vasodilatadores que pueden disminuir la presión arterial. El uso concomitante de estas dos clases de fármacos puede potencialmente causar hipotensión sintomática.

A los pacientes que comiencen un tratamiento con Duodart, se les debe advertir que se sienten o se recuesten a los primeros signos de hipotensión ortostática (mareos y vértigo), hasta que los síntomas se hayan resuelto.

Síndrome intraoperatorio de iris flácido:

Se han observado casos de síndrome intraoperatorio de iris flácido (IFIS, del inglés Intraoperative Floppy Iris Syndrome; una variante del síndrome de pupila pequeña) durante la cirugía de cataratas en algunos pacientes tratados con bloqueadores adrenérgicos alfa-1, incluyendo tamsulosina. El IFIS podría aumentar el riesgo de complicaciones oculares durante y después de procedimientos operatorios.

Durante la evaluación preoperatoria, los cirujanos de cataratas y los equipos de oftalmología deberán considerar si los pacientes programados para cirugía de cataratas están siendo o han sido tratados con Duodart, a fin de garantizar que se tomen las medidas adecuadas para tratar el IFIS, en caso de que se presente durante la cirugía.

Se considera anecdóticamente útil la suspensión del tratamiento con tamsulosina 1 a 2 semanas antes de la cirugía de cataratas, pero aún no se establece el beneficio ni la duración de la suspensión de la terapia, antes de la cirugía de cataratas.

Cáncer de mama en hombres:

Se ha reportado cáncer de mama en hombres tomando dutasteride en estudios clínicos y durante el período de post-mercadeo. Los médicos prescriptores deben instruir a sus pacientes para que reporten tempranamente cualquier cambio en su tejido mamario tales como tumoraciones o descarga a través del pezón. No está claro si hay una relación causal entre la ocurrencia de cáncer de mama en hombres y el uso a largo plazo de dutasteride.

- Monoterapia con Tamsulosina:

Datos de Estudios Clínicos y Datos Posteriores a la Comercialización:

GSK no cuenta con la base de datos de seguridad de ningún producto con tamsulosina como único ingrediente, por lo cual las reacciones adversas y las categorías de frecuencia que se enlistan a continuación están sustentadas en información disponible para todo el público. En la siguiente tabla, las reacciones comunes y no comunes coinciden con aquellas que fueron identificadas en un conjunto de estudios clínicos, y las categorías de frecuencia generalmente reflejan la incidencia en comparación con el placebo. Las reacciones raras y muy raras coinciden con aquellas que fueron identificadas a partir de reportes posteriores a la comercialización, y las categorías de frecuencia reflejan las tasas de reporte.

Clase de Sistema de Órganos	Categoría de Frecuencia			
	Común ($\geq 1/100$ <1/10)	No común ($\geq 1/1000$ <1/100)	Rara ($\geq 1/10,000$ <1/1000)	Muy rara (<1/10,000) incluyendo casos aislados
Trastornos cardiacos		Palpitaciones		
Trastornos gastrointestinales		Estreñimiento Diarrea Vómito		
Trastornos generales y en el sitio de administración		Astenia		
Trastornos del sistema nervioso	Mareos		Síncope	
Trastornos mamarios y del sistema reproductivo	Eyacuación anormal			Priapismo

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Rinitis		
Trastornos del sistema inmunitario		Exantema Prurito Urticaria	Angioedema	Síndrome de Stevens-Johnson
Trastornos vasculares		Hipotensión postural ortostática		

Durante la vigilancia posterior a la comercialización, los reportes de síndrome intraoperatorio de iris flácido (IFIS), una variante del síndrome de pupila pequeña, durante la cirugía de cataratas, han sido asociados con la terapia con bloqueadores adrenérgicos alfa-1, incluyendo tamsulosina.

Experiencia post-mercadeo: Además en asociación con el uso de tamsulosina, se ha reportado fibrilación auricular, arritmia, taquicardia, -disnea, epistaxis, visión borrosa, trastornos visuales, eritema multiforme y dermatitis exfoliativa.

CONCEPTO: Revisada la documentación la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la modificación de las advertencias y precauciones e información post comercialización para el producto de la referencia, únicamente así:

Nuevas Precauciones y Advertencias:

La dutasterida se absorbe a través de la piel, por lo cual las mujeres y los niños deben evitar entrar en contacto con cápsulas que presenten derrames. Si se hace contacto con cápsulas que presenten derrames, se debe lavar inmediatamente el área expuesta con agua y con jabón.

La administración concomitante de clorhidrato de tamsulosina con inhibidores potentes de CYP3A4 (p.ej. ketoconazol), o en menor grado, con inhibidores potentes de CYP2D6 (p.ej. paroxetina) pueden aumentar la exposición al clorhidrato de tamsulosina. El clorhidrato de tamsulosina, por lo tanto, no se recomienda para pacientes tomando un potente inhibidor de CYP3A4 y debe usarse con precaución en pacientes tomando un-inhibidor moderado de CYP3A4 (p.ej. eritromicina), un inhibidor de potente a moderado de CYP2D6,

una combinación de ambos CYP3A4 y de CYP2D6, o en pacientes conocidos como metabolizadores pobres de CYP2D6.

No se ha estudiado el efecto que produce la presencia de insuficiencia hepática en el perfil farmacocinético de la dutasterida. Como la dutasterida exhibe un amplio metabolismo y tiene una vida media de tres a cinco semanas, se debe tener precaución al administrar Duodart a pacientes con enfermedades hepáticas.

Terapia de combinación con tamsulosina e insuficiencia cardiaca:

En dos estudios de 4 años de duración, la incidencia de insuficiencia cardiaca (un término compuesto de eventos reportados, principalmente insuficiencia cardiaca e insuficiencia cardiaca congestiva) fue más alta entre sujetos que tomaron la combinación de dutasterida y un bloqueador alfa, principalmente tamsulosina, que en aquellos sujetos que no tomaron la combinación. En estos dos estudios, la incidencia de insuficiencia cardiaca fue baja ($\leq 1\%$) y variable entre los estudios. En general, en ninguno de los estudios se observó algún desequilibrio en la incidencia de eventos adversos cardiovasculares. No se ha establecido relación causal alguna entre la administración de dutasterida (sola o en combinación con algún bloqueador alfa) y el desarrollo de insuficiencia cardiaca. Efectos en el antígeno prostático específico (PSA, del inglés prostate specific antigen) y la detección del cáncer de próstata:

Los pacientes con BPH deben someterse a una exploración digital rectal, así como a otras evaluaciones de cáncer de próstata, antes de iniciar la terapia con Duodart y periódicamente a partir de entonces.

La concentración de PSA es un componente importante del proceso de selección para detectar cáncer de próstata.

Duodart ocasiona una disminución en las concentraciones medias séricas de PSA, de aproximadamente 50% después de 6 meses de tratamiento

Los pacientes que reciben tratamiento con Duodart deberán tener un nuevo nivel basal de PSA establecido después de 6 meses de tratamiento con Duodart. A partir de entonces, se recomienda vigilar periódicamente los niveles de PSA. Cualquier incremento confirmado a partir del nivel más bajo de PSA mientras se esté bajo tratamiento con Duodart podría evidenciar la presencia de cáncer de próstata (especialmente cáncer de alto grado) o una falta de cumplimiento de la terapia con Duodart, y debe evaluarse cuidadosamente, aún si esos valores siguen estando en el intervalo normal en hombres que no toman algún inhibidor de la 5 α reductasa. En la interpretación de un valor de PSA de un paciente que

esté tomando Duodart, deben buscarse los valores previos de PSA para comparación.

El tratamiento con Duodart no interfiere con el uso del PSA como una herramienta para ayudar en el diagnóstico de cáncer de próstata, después de haber establecido un nuevo nivel basal.

Las concentraciones séricas totales de PSA regresan a los valores basales dentro de los 6 meses posteriores a la suspensión del tratamiento.

El cociente de PSA libre a total permanece constante aún bajo la influencia de Duodart. Si los médicos eligen utilizar el porcentaje de PSA libre como auxiliar en la detección de cáncer de próstata en varones sometidos a terapia con Duodart, no es necesario ajustar su valor.

Cáncer de próstata y tumores de alto grado:

En un estudio de 4 años en más de 8,000 hombres de 50 a 75 años de edad, con biopsia previa negativa para cáncer de próstata y un valor basal de PSA de entre 2.5 ng/mL y 10.0 ng/mL (el estudio REDUCE), 1,517 hombres fueron diagnosticados con cáncer de próstata. Se observó una incidencia más alta de cánceres de próstata Gleason 8-10 en el grupo de AVODART (n=29, 0.9%) en comparación con el grupo placebo (n=19, 0.6%). No se observó mayor incidencia de cánceres de próstata Gleason 5-6 o 7-10. No se ha establecido una relación causal entre dutasteride y el cáncer de próstata de alto grado. Se desconoce la significancia clínica del desbalance numérico. Los hombres que toman DUODART deben evaluarse de manera regular en relación con el riesgo de cáncer de próstata, incluyendo prueba de PSA.

Hipotensión:

Al igual que con otros bloqueadores adrenérgicos alfa-1, se puede presentar hipotensión ortostática en pacientes tratados con tamsulosina, la cual en raras ocasiones puede producir síncope.

Se aconseja precaución cuando agentes bloqueadores alfa adrenérgicos, incluyendo la tamsulosina, se co-administran con inhibidores de la PDE5. Tanto los bloqueadores alfa adrenérgicos y los inhibidores de la PDE5 son vasodilatadores que pueden disminuir la presión arterial. El uso concomitante de estas dos clases de fármacos puede potencialmente causar hipotensión sintomática.

A los pacientes que comiencen un tratamiento con Duodart, se les debe advertir que se sienten o se recuesten a los primeros signos de hipotensión ortostática (mareos y vértigo), hasta que los síntomas se hayan resuelto.

Síndrome intraoperatorio de iris flácido:

Se han observado casos de síndrome intraoperatorio de iris flácido (IFIS, del inglés Intraoperative Floppy Iris Syndrome; una variante del síndrome de pupila pequeña) durante la cirugía de cataratas en algunos pacientes tratados con bloqueadores adrenérgicos alfa-1, incluyendo tamsulosina. El IFIS podría aumentar el riesgo de complicaciones oculares durante y después de procedimientos operatorios.

Durante la evaluación preoperatoria, los cirujanos de cataratas y los equipos de oftalmología deberán considerar si los pacientes programados para cirugía de cataratas están siendo o han sido tratados con Duodart, a fin de garantizar que se tomen las medidas adecuadas para tratar el IFIS, en caso de que se presente durante la cirugía.

Se considera anecdóticamente útil la suspensión del tratamiento con tamsulosina 1 a 2 semanas antes de la cirugía de cataratas, pero aún no se establece el beneficio ni la duración de la suspensión de la terapia, antes de la cirugía de cataratas.

Cáncer de mama en hombres:

Se ha reportado cáncer de mama en hombres tomando dutasteride en estudios clínicos y durante el período de post-mercadeo. Los médicos prescriptores deben instruir a sus pacientes para que reporten tempranamente cualquier cambio en su tejido mamario tales como tumoraciones o descarga a través del pezón. No está claro si hay una relación causal entre la ocurrencia de cáncer de mama en hombres y el uso a largo plazo de dutasteride.

- Monoterapia con Tamsulosina:

Datos de Estudios Clínicos y Datos Posteriores a la Comercialización:

GSK no cuenta con la base de datos de seguridad de ningún producto con tamsulosina como único ingrediente, por lo cual las reacciones adversas y las categorías de frecuencia que se enlistan a continuación están sustentadas en información disponible para todo el público. En la siguiente tabla, las reacciones comunes y no comunes coinciden con aquellas que fueron identificadas en un conjunto de estudios clínicos, y las categorías de frecuencia generalmente reflejan la incidencia en comparación con el placebo. Las reacciones raras y muy raras coinciden con aquellas que fueron identificadas a partir de reportes

posteriores a la comercialización, y las categorías de frecuencia reflejan las tasas de reporte.

	Categoría de Frecuencia			
Clase de Sistema de Órganos	Común ($\geq 1/100$ < $1/10$)	No común ($\geq 1/1000$ < $1/100$)	Rara ($\geq 1/10,000$ < $1/1000$)	Muy rara (< $1/10,000$) incluyendo casos aislados
Trastornos cardiacos		Palpitaciones		
Trastornos gastrointestinales		Estreñimiento Diarrea Vómito		
Trastornos generales y en el sitio de administración		Astenia		
Trastornos del sistema nervioso	Mareos		Síncope	
Trastornos mamarios y del sistema reproductivo	Eyacuación anormal			Priapismo
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Rinitis		
Trastornos del sistema inmunitario		Exantema Prurito Urticaria	Angioedema	Síndrome de Stevens-Johnson
Trastornos vasculares		Hipotensión postural ortostática		

Durante la vigilancia posterior a la comercialización, los reportes de síndrome intraoperatorio de iris flácido (IFIS), una variante del síndrome de pupila pequeña, durante la cirugía de cataratas, han sido asociados con la terapia con bloqueadores adrenérgicos alfa-1, incluyendo tamsulosina.

Experiencia post-mercadeo: Además en asociación con el uso de tamsulosina, se ha reportado fibrilación auricular, arritmia, taquicardia, -disnea, epistaxis, visión borrosa, trastornos visuales, eritema multiforme y dermatitis exfoliativa.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar la información para prescribir versión GDS13/IP110 23 de septiembre de 2014 y el inserto versión GDS13/IP110 23 de septiembre de 2014.

3.4.5. BIOVISC®

Expediente : 19934559
Radicado : 2014055232
Fecha : 2015/02/05
Interesado : Laboratorios Sophia S.A. de C.V.

Composición: Cada un (1) mL de solución inyectable contiene 16 mg de hialuronato de sodio.

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Procedimiento quirúrgico del segmento anterior del ojo. Reemplazo transitorio de líquidos intraoculares.

Contraindicaciones: Puede presentarse una elevación como resultado de una preexistencia de glaucoma y de los procedimientos operatorios

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre la información para prescribir amplia, la información para prescribir reducida y el Instructivo latino allegados con radicado 2014055232 de 09/05/2014 para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe incluir Hipersensibilidad en el ítem de Contraindicaciones en la

información para prescribir amplia, la información para prescribir reducida y el Instructivo latino

3.4.6. COMBIFORTE®

Expediente : 20060911
Radicado : 2014074859/2015004273
Fecha : 2015/01/19
Interesado : Rimsa Colombia SAS.

Composición: Cada tableta sublingual contiene 25 mg de clorhidrato de tramadol, 10 mg de ketorolaco trometamina

Forma farmacéutica: Tableta sublingual

Indicaciones: Para el tratamiento a corto plazo del dolor moderado a severo en migraña, cefalea, dolor dental, dolor neuropático, así mismo en el dolor agudo (dorsalgias, fracturas, luxaciones, esguinces, cáncer) y en el tratamiento del dolor postoperatorio.

Contraindicaciones: Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a los componentes de la fórmula, en pacientes con úlcera gastroduodenal activa, hemorragia digestiva reciente, perforación gastroduodenal reciente o antecedentes de úlcera gastroduodenal o hemorragia digestiva, en intoxicación con alcohol, somníferos y psicotrópicos, pacientes con estados convulsivos, con insuficiencia renal moderada o grave (creatinina sérica > 442 µmol/L) y pacientes con riesgo de insuficiencia renal por hipovolemia o deshidratación. Pacientes con hipersensibilidad conocida al ketorolaco u otros AINE's, pacientes con alergia al ácido acetilsalicílico u otros inhibidores de la síntesis de prostaglandinas. Pacientes con hemorragia cerebro-vascular o pacientes en riesgo de cualquier tipo de hemorragia. En pacientes con deterioro renal significativo se debe administrar bajo estrecha vigilancia médica. Uso pediátrico: no se recomienda su uso en niños menores de 16 años de edad.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2014012289, generado por concepto emitido mediante Acta No. 16 de 2014, numeral 3.4.6., para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

-Información para prescribir versión IPP-COL-COM-TA-01 (23-Oct-14)

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 16 de 2014, numeral 3.4.6., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar Información para prescribir versión IPP-COL-COM-TA-01 (23-Oct-14), para el producto de la referencia

3.4.7. CILOSVITAE® 100 mg

Expediente : 20076332
Radicado : 2014049237
Fecha : 2015/02/05
Interesado : El Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos

Composición: Cada tableta contiene cilostazol 100mg

Forma farmacéutica: Tableta

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos conceptuar sobre el inserto Noviembre 2013, allegado por el interesado.

Adicionalmente se solicita a sala conceptuar cuales son las contraindicaciones y advertencias para el producto de la referencia. Si son las que reporta el inserto que tan adecuado sería incluir en estas contraindicado con medicamentos tales como heparina, warfarina, acenocumarol, dabigatran, rivaroxaban o apixaban y contraindicado en Pacientes con angina de pecho inestable. Ya que para un producto similar en el Acta No. 09 de 2014 numeral 3.3.8. Estas contraindicaciones fueron incluidas.

Contraindicaciones:

- Contraindicado con medicamentos tales como Heparina, warfarina, acenocumarol, dabigatran, rivaxoraban o apixaban
- Contraindicado en Pacientes con angina de pecho inestable.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y productos Biológicos de la Comisión Revisora, aplaza la emisión de este concepto por cuanto requiere de mayor estudio por parte de los comisionados.

3.4.8. CLORFENIRAMINA JARABE

Expediente : 19940383
Radicado : 2014031478
Fecha : 2014/03/13
Interesado : Laboratorios Licol S.A.S.

Composición: Cada 100 mL contiene 0,04 g de clorfeniramina maleato

Forma farmacéutica: Jarabe

Indicaciones: Medicación sintomática del resfriado común.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes, terapia concomitante con inhibidores de la MAO. Adminístrese con precaución a pacientes con hipertrofia prostática, asma bronquial, obstrucción píloro-duodenal. No ingerir bebidas alcohólicas. Puede producir somnolencia, por lo tanto debe evitarse manejar vehículos y ejecutar actividades que requieran ánimo vigilante.

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre las contraindicaciones y advertencia solicitada por el interesado, que a la letra indica: “Hipersensibilidad a los componentes, terapia concomitante con inhibidores de la MAO. Adminístrese con precaución a pacientes con hipertrofia prostática, asma bronquial, obstrucción píloro-duodenal. No ingerir bebidas alcohólicas. Puede producir somnolencia, por lo tanto debe evitarse manejar vehículos y ejecutar actividades que requieran ánimo vigilante”.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y productos Biológicos de la Comisión Revisora, aplaza la emisión de este concepto por cuanto requiere de mayor estudio por parte de los comisionados.

3.6. INFORMES DE SEGURIDAD

3.6.1. MICOFENOLATO DE MOFETILO MICOFENOLATO SÓDICO

Radicado : 15020643
Fecha : 02/03/2015
Interesado : Grupo de Programas Especiales-Farmacovigilancia

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora el informe de seguridad relacionado con el principio activo micofenolato de mofetilo y micofenolato sódico con base en la alerta emitida por la Agencia Europea de Medicamentos y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Lo anterior, teniendo en cuenta que el Comité para la Evaluación de Riesgos de Farmacovigilancia (PRAC) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) menciona que la Agencia Polaca de Medicamentos había identificado una señal de Bronquiectasias y Hipogammaglobulinemia con Micofenolato de mofetilo basada en casos reportados en la literatura, por lo cual solicito el análisis de la señal y la priorización por parte de la PRAC.

El PRAC acordó la modificación de la información del producto con el fin de incluir bronquiectasias y hipogammaglobulinemia en la sección de advertencias y precauciones de empleo, así mismo acordó extender las recomendaciones a los productos que contienen Ácido Micofenólico y sus sales.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios emitió comunicado de seguridad en el cual notifico el riesgo de Bronquiectasias y Hipogammaglobulinemia asociados al consumo de medicamentos que contiene como principio activo micofenolato de mofetilo y micofenolato sódico en combinación con otros inmunosupresores.

En Colombia para Febrero del 2015 los principios activos Micofenolato de mofetilo y micofenolato sódico equivalente a ácido micofenolico cuentan con dieciocho y con dos respectivamente, registros sanitarios vigentes.

El análisis y la propuesta por parte del Grupo de Farmacovigilancia son:

1. Se recomienda incluir en la advertencias de los medicamentos que contienen Micofenolato de mofetilo y Micofenolato de sodio como principio activo:

- Se han reportado casos de hipogammaglobulinemia asociada con infecciones recurrentes en pacientes que reciben micofenolato (mofetilo o sódico) en combinación con otros inmunosupresores. En algunos de los casos notificados, la sustitución del Micofenolato (Mofetilo o sódico) por otro inmunosupresor, dio lugar a la normalización de los niveles de IgG en suero. En caso de hipogammaglobulinemia sostenida clínicamente relevante, se deberá considerar la acción clínica más apropiada.
 - Se ha reportado casos de bronquiectasias en adultos y niños que recibieron micofenolato (mofetilo o sódico) en combinación con otros inmunosupresores. En alguno de estos casos la sustitución del micofenolato (mofetilo o sódico) por otro inmunosupresor dio como resultado una mejora en los síntomas respiratorios. El riesgo de las bronquiectasias puede estar vinculado hipogammaglobulinemia o a un efecto directo sobre el pulmón. También se han aislado informes de enfermedad pulmonar intersticial y fibrosis pulmonar, algunos de los casos fueron mortales.
2. Se recomienda incluir en las precauciones de los medicamentos que contiene Micofenolato de mofetilo y Micofenolato de sodio como principio activo:
- Se recomienda realizar la determinación de inmunoglobulinas séricas a aquellos pacientes en tratamiento con micofenolato (mofetilo y sódico) que desarrollen infecciones recurrentes.
 - Se recomienda realizar controles periódicos en pacientes que presenten síntomas respiratorios persistentes como tos y disnea.

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 de mofetilo y Micofenolato de sodio, con el fin de ajustar su información farmacológica en lo siguiente:

1, Incluir en el ítem de Advertencias:

- Se han reportado casos de hipogammaglobulinemia asociada con infecciones recurrentes en pacientes que reciben micofenolato (mofetilo o sódico) en combinación con otros inmunosupresores. En algunos de los casos notificados, la sustitución del Micofenolato (Mofetilo o sódico) por otro inmunosupresor, dio lugar a la normalización de los niveles de IgG en suero. En caso de hipogammaglobulinemia sostenida clínicamente relevante, se deberá considerar la acción clínica más apropiada.

- Se ha reportado casos de bronquiectasias en adultos y niños que recibieron micofenolato (mofetilo o sódico) en combinación con otros inmunosupresores. En alguno de estos casos la sustitución del micofenolato (mofetilo o sódico por otro inmunosupresor dio como resultado una mejora en los síntomas respiratorios. El riesgo de las bronquiectasias puede estar vinculado hipogammaglobulinemia o a un efecto directo sobre el pulmón. También se han aislado informes de enfermedad pulmonar intersticial y fibrosis pulmonar, algunos de los casos fueron mortales.

2. Incluir en el ítem de Precauciones:

- Se recomienda realizar la determinación de inmunoglobulinas séricas a aquellos pacientes en tratamiento con micofenolato (mofelito y sódico) que desarrollen infecciones recurrentes.
- Se recomienda realizar controles periódicos en pacientes que presenten síntomas respiratorios persistentes como tos y disnea.

3.6.2. TIGECICLINA

Radicado : 15024076
Fecha : 10/03/2015
Interesado : Grupo de Programas Especiales-Farmacovigilancia

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora el informe de seguridad relacionado con el principio activo tigeciclina

El 1 de septiembre de 2010, la FDA mediante un comunicado dirigido a los profesionales de la salud advirtió sobre el aumento del riesgo de mortalidad asociado al uso Tigeciclina por vía intravenosa en comparación con otros antibióticos. El aumento del riesgo se determinó usando un análisis de 13 ensayos clínicos fase 3 y fase 4 que mostraron un mayor riesgo de muerte en pacientes que recibieron Tygacil® 4,0% (150/3788) en comparación con otros antibióticos 3,0% (110/3646) respectivamente. Por otra parte la agencia informa que este riesgo aumentó más en pacientes tratados con Tygacil® para neumonía asociada al ventilador, uso para el cual la FDA no ha aprobado el medicamento.

Por lo anterior, la agencia norteamericana actualizó las secciones de advertencias, precauciones y reacciones adversas de la etiqueta del medicamento Tygacil® con el fin de incluir información sobre el aumento del riesgo de mortalidad.

Posteriormente, el 27 de septiembre de 2013 la FDA advirtió que un análisis adicional mostraba que el aumento del riesgo de mortalidad asociado al uso Tigeciclina por vía intravenosa se presentaba tanto en usos aprobados por la FDA como para no aprobados. Lo anterior con base en el análisis de los datos de 10 ensayos clínicos realizados solo para usos aprobados por la FDA. Este análisis indicó que existía un riesgo mayor de muerte entre los pacientes que recibieron Tygacil® 2,5% (66/2640) en comparación con otros antibióticos 1,8% (48/2628). En general, las muertes fueron resultado del empeoramiento de las infecciones, complicaciones de la infección u otras afecciones médicas subyacentes. Como resultado del análisis, se aprobó un nuevo recuadro con advertencia “Black box warning” sobre este riesgo incluido en la etiqueta del medicamento Tygacil® y se actualizó las secciones de advertencias, precauciones, y reacciones adversas.

Adicionalmente, la agencia advierte que deben reservar el uso de Tigeciclina en circunstancias donde otros tratamientos alternativos no son adecuados.

Por su parte, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) el 17 de febrero de 2014 realizó una revisión de los datos que se han obtenido desde la concesión de la autorización de comercialización del medicamento Tygacil®, el CHMP consideró que la relación beneficio-riesgo de Tygacil® seguía siendo positiva, pero consideró que su perfil de seguridad y eficacia se debe vigilar muy de cerca por las siguientes razones:

- En un análisis de los estudios clínicos se observó una tasa de mortalidad más alta en Tygacil frente a los pacientes tratados con el comparador. Esta tendencia se ha observado consistentemente durante el programa clínico del producto, y se ha mantenido en los ensayos posteriores a la comercialización reciente en las indicaciones aprobadas.
- Las causas de estos hallazgos no han sido identificados, pero una menor eficacia de lo esperado de Tygacil no puede ser descartada.

El CHMP recomendó al Titular de Registro medidas destinadas a garantizar un uso seguro de Tygacil y minimizar el riesgo de desenlace fatal en pacientes susceptibles o gravemente enfermos. Estas medidas incluyen:

- Modificación de la ficha técnica con el fin de indicar que Tygacil sólo se debe utilizar en las indicaciones aprobadas cuando no hay alternativas terapéuticas adecuadas.

- Modificación de la ficha técnica con el fin de advertir sobre los resultados de mortalidad y la necesidad de monitorear de cerca a los pacientes y establecer una terapia antibacteriana alternativa si ocurre una sobreinfección.
- Implementación de un plan de minimización de riesgos con el fin de abordar los riesgos de sobreinfecciones, falta de eficacia, y las indicaciones no aprobadas, y un estudio de seguridad posterior a la autorización que proporcionará datos relevantes y monitorear estos riesgos.

El Análisis y Propuestas por parte del Grupo de Farmacovigilancia:

Se recomienda incluir como advertencias en el etiquetado, insertos e información para prescribir del producto Tygacil:

“Tygacil debe utilizarse sólo en aquellas situaciones en las que tratamientos alternativos no son adecuados.”

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 tigeciclina, con el fin de incluir en el ítem de advertencias, la siguientes frase:

“Tygacil debe utilizarse sólo en aquellas situaciones en las que tratamientos alternativos no son adecuados.”

3.6.3. HIDROCICLINA

Radicado : 15028423
Fecha : 19/03/2015
Interesado : Grupo de Programas Especiales-Farmacovigilancia

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora el informe de seguridad relacionada a los medicamentos que contienen Hidroxicina como principio activo con base en la alerta emitida por la Agencia Europea de Medicamentos y la Agencia Española de Medicamentos y Productos sanitarios.

El Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) informó que había completado una revisión de los medicamentos que contienen la Hidroxicina. Esto debido a la preocupación por el riesgo de potenciales efectos sobre el ritmo cardíaco asociado con estos medicamentos. Las indicaciones de los medicamentos que contienen Hidroxicina varían considerablemente entre los países de la unión Europea, y pueden incluir su uso para el tratamiento de los trastornos de ansiedad, el alivio del prurito, premedicación de cirugía, y tratamiento de trastornos del sueño.

El PRAC consideró que la Hidroxicina se asocia con un pequeño pero definitivo riesgo de prolongación del intervalo QT y torsades de pointes. Con base en los datos evaluados el comité recomienda que Hidroxicina puede seguir utilizándose siempre que se tomen las medidas para reducir al mínimo el riesgo de problemas con el ritmo cardíaco. Estas medidas incluyen:

- *“El uso del medicamento en la dosis eficaz más baja durante el tiempo más corto posible.*
- *No se recomienda en paciente de la tercera edad.*
- *La dosis máxima diaria debe ser de no más de 100 mg en adultos (50 mg en los ancianos si el uso no se puede evitar), y 2 mg por kg de peso corporal al ser utilizadas en los niños de hasta 40 kg de peso.*
- *Debe evitarse en pacientes que tienen factores de riesgo de alteraciones del ritmo cardíaco o si está tomando otros medicamentos que aumentan el riesgo de prolongación del intervalo QT. También es necesario tener precaución en pacientes que toman medicamentos que disminuyan la frecuencia cardíaca o disminuyen el nivel de potasio en la sangre, ya que estos también aumentan el riesgo de problemas con el ritmo cardíaco.”*

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios teniendo en cuenta las medidas propuestas por el PRAC recomendó lo siguiente:

- *“Se contraindica el uso de hidroxizina en pacientes con:*
 - *Prolongación del intervalo QT congénito o adquirido.*
 - *Factores de riesgo predisponentes para la prolongación del intervalo QT del ECG (por ej. Enfermedad cardiovascular preexistente, historia familiar de muerte súbita, alteraciones del balance electrolítico como hipomagnesemia e hipokaliemia, bradicardia significativa y uso concomitante de medicamentos con potencial reconocido para producir prolongación del intervalo QT del electrocardiograma o torsade de pointes).*

- *No se recomienda utilizar hidroxizina en pacientes de edad avanzada dada la menor tasa de eliminación del fármaco y el mayor riesgo de sufrir reacciones adversas debidas fundamentalmente a los efectos anticolinérgicos. Si a pesar de ello se utilizase, la dosis máxima diaria no debe superar los 50 mg.*
- *Deberá tenerse especial precaución cuando se administre hidroxizina junto a otros medicamentos con capacidad para producir hipokaliemia y/o bradicardia.*
- *En todo caso se deberá administrar la menor dosis de hidroxizina que resulte eficaz y durante el menor tiempo posible. Las dosis máximas diarias deberán ser las siguientes:*
 - *En adultos: 100 mg/día*
 - *En niños de hasta 40 kg de peso: 2 mg/kg/ día*
- *Se deberá indicar a los pacientes que se pongan en contacto con su médico si durante el tratamiento con hidroxizina experimentan síntomas como síncope, taquicardia, palpitaciones o disnea.”*

Análisis y Propuestas por parte del Grupo de Farmacovigilancia:

1. Se recomienda incluir en las contraindicaciones de los medicamentos que contienen Hidroxizina como principio activo:

El uso de Hidroxizina está contraindicado en pacientes con:

- Prolongación del intervalo QT congénito o adquirido
 - Factores de riesgo predisponentes para la prolongación del intervalo QT (por ej. Enfermedad cardiovascular preexistente, historia familiar de muerte súbita, alteraciones del balance electrolítico como hipomagnesemia e hipokaliemia, bradicardia significativa y uso concomitante de medicamentos con potencial reconocido para producir prolongación del intervalo QT del electrocardiograma o torsade de pointes).
2. Se recomienda incluir en las advertencias de los medicamentos que contienen Hidroxizina como principios activo:
 - No se recomienda utilizar Hidroxizina en pacientes de edad avanzada. En caso que se requiera su uso en este tipo de pacientes, la dosis máxima diaria no debe superar los 50 mg.

- Se debe administrar Hidroxicina en la dosis eficaz más baja y durante el menor tiempo posible. Las dosis máximas diarias no deben superar:
 - En adultos: 100 mg/día
 - En niños de hasta 40 kg de peso: 2 mg/kg/día
 - Se debe informar a los pacientes contacten a su médico tratante si durante el tratamiento con Hidroxicina experimentan síntomas como síncope, taquicardia, palpitaciones o disnea.
3. Se recomienda incluir en las precauciones de los medicamentos que contienen Hidroxicina como principios activo:
Deberá tenerse especial precaución cuando se administre hidroxizina junto a otros medicamentos con capacidad para producir hipokaliemia y/o bradicardia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y productos Biológicos de la Comisión Revisora, aplaza la emisión de este concepto por cuanto requiere de mayor estudio por parte de los comisionados.

3.6.4. ZIPRASIDONA CLEMENCIA

Radicado : 15026218
Fecha : 13/03/2015
Interesado : Grupo de Programas Especiales-Farmacovigilancia

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora informe de seguridad de los medicamentos que contienen como principio activo Ziprasidona frente a la información proveniente de la Agencia Norteamericana de Alimentos y Medicamentos (FDA).

La FDA emitió un comunicado de seguridad en el cual advierte que el antipsicótico Ziprasidona (Comercializado bajo el nombre de marca Geodon® y sus genéricos) ha sido asociado con una reacción cutánea poco común, pero grave conocida por sus siglas en inglés como síndrome DRESS (reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos), que puede progresar hasta afectar otras partes del cuerpo.

Por lo anterior, la FDA solicitó al fabricante de Geodon® (Pfizer) añadir una nueva advertencia en la etiqueta del medicamento con el fin de describir la condición de la

reacción cutánea. Adicionalmente, la agencia norteamericana menciona que los pacientes que presenten fiebre acompañada de rash y/o inflamación de los ganglios linfáticos deben buscar atención médica de urgencia. Asimismo, los profesionales de la salud deben suspender de inmediato el tratamiento con Ziprasidona si se sospecha la presencia del síndrome DRESS.

El síndrome DRESS puede comenzar como una erupción que puede extenderse a todas las partes del cuerpo. Puede incluir fiebre, inflamación de ganglios linfáticos e inflamación de órganos como el hígado, los riñones, los pulmones, el corazón o el páncreas. Este síndrome también eleva los eosinófilos, e incluso llevar a la muerte.

Análisis y Propuestas por parte del Grupo de Farmacovigilancia:

- Se recomienda incluir en las advertencias de los medicamentos que contienen Ziprasidona:

Se ha documentado la aparición del síndrome DRESS (reacción a medicamentos que se caracteriza por la presencia eosinofilia y síntomas sistémicos) con el uso de Ziprasidona, este evento es poco común. El síndrome DRESS consiste en una combinación de 3 o más de los siguientes síntomas: reacción cutánea (tales como rash o dermatitis exfoliativa), eosinofilia, fiebre, linfadenopatía y una o más complicaciones sistémicas tales como hepatitis, nefritis, neumonía, miocarditis y pericarditis. El síndrome DRESS puede ser fatal. Se debe suspender el tratamiento con Ziprasidona si se sospecha de este síndrome.

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 Ziprasidona, con el fin de incluir en el ítem de Advertencias, lo siguiente:

Se ha documentado la aparición del síndrome DRESS (reacción a medicamentos que se caracteriza por la presencia eosinofilia y síntomas sistémicos) con el uso de Ziprasidona, este evento es poco común. El síndrome DRESS consiste en una combinación de 3 o más de los siguientes síntomas: reacción cutánea (tales como rash o dermatitis exfoliativa), eosinofilia, fiebre, linfadenopatía y una o más complicaciones sistémicas tales como hepatitis, nefritis, neumonía, miocarditis y pericarditis. El síndrome DRESS puede ser fatal. Se debe suspender el tratamiento con Ziprasidona si se sospecha de este síndrome.

3.6.5. OSELTAMIVIR FUENTES

Radicado : 15028422
Fecha : 19/03/2015
Interesado : Grupo de Programas Especiales-Farmacovigilancia

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora informe de seguridad los medicamentos que contienen como principio activo Oseltamivir en respuesta a solicitud realizada por parte de la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora mediante concepto de acta 21 de 2014

En Ciudad de México se presentó un aumento inusual en los casos de síndrome gripal y neumonías, los cuales fueron incrementándose a lo largo del mes de abril y a su vez se notifica el inicio inminente de un brote de influenza en el país. En la Semana Epidemiológica No.16 de 2009, se informa que el agente causal de este brote era un virus de Influenza A emergente de subtipo H1N1/09, coincidiendo con el subtipo de la pandemia de 1918. El 24 de abril de 2009, se confirman y notifican 7 casos en EEUU y 18 en México, de infección por este virus, y la Organización Mundial de la Salud (OMS) declara este brote como una emergencia de salud pública de importancia internacional. El 25 de abril se declara alerta de pandemia nivel 3 (presencia de un nuevo virus, sin evidencia de contagio de humano a humano), el 26 de abril se eleva el nivel de alerta a fase 4 (transmisión sostenida de humano a humano) y en la misma semana para el día 29 el nivel cambia a fase 5 (casos de transmisión entre humanos en múltiples regiones). En Junio 11 de 2009, la OMS elevó la alerta a su máximo nivel (fase 6), (la enfermedad está propagándose geográficamente de manera exitosa generando el inicio de una pandemia) ¹.

Con base en esta declaratoria y en la activación de la fase 6 de la pandemia por parte de la OMS, en Colombia se realizaron actividades relacionadas con el fortalecimiento de la reserva estratégica para mejorar las tareas de prevención, atención y mitigación del riesgo, las cuales incluyeron la adquisición de elementos de bioprotección y bioseguridad, y de las dosis requeridas de Oseltamivir, que correspondía al tratamiento específico para este tipo de virosis².

Por su parte, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora del INVIMA, en el acta 37 de 2009 estableció que “En las circunstancias actuales la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que todos los productos a base de Oseltamivir solo podrán ser dispensados a través de las Clínicas y Hospitales, por cuanto debe existir

una estricta vigilancia del Ministerio de la Protección Social en la formulación y dispensación, a través de un diagnóstico médico adecuado, seguimiento de la eficacia y reacciones adversas, incidencia de resistencia, Farmacovigilancia y suministro equitativo a los pacientes que verdaderamente requieran del medicamento. Esta Sala estará atenta a cualquier cambio en el comportamiento epidemiológico de la enfermedad que exija reorientar las medidas de manejo del medicamento.”³

Adicionalmente, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora del INVIMA, en el acta 21 de 2014 con base en la información presentada por el interesado con respecto a la solicitud de aprobación de registro sanitario de una nueva concentración para el principio activo Oseltamivir solicita mediante concepto “Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto con el fin de evaluar de manera más contundente el balance riesgo beneficio del producto para la indicación propuesta. Adicionalmente, la Sala solicita a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos – Grupo Programas Especiales – Farmacovigilancia, realice un informe de seguridad para el principio activo Oseltamivir.”

Análisis y Propuestas por parte del Grupo de Farmacovigilancia:

- Se recomienda incluir como advertencias de los productos que contienen Oseltamivir como principio activo:
 - La eficacia no se ha establecido en pacientes que inician la terapia después de 48 horas de los síntomas.
 - No es un sustituto de la vacunación anual de la influenza.
 - La susceptibilidad a Oseltamivir de las cepas circulantes del virus de la influenza ha demostrado ser muy variable. Por lo tanto los médicos a la hora de decidir si se debe utilizar Oseltamivir, deben tener en cuenta la información más reciente disponible sobre los patrones de susceptibilidad a Oseltamivir de los virus que circulan en ese momento.
 - Se han reportado casos de anafilaxis y reacciones cutáneas serias como síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y eritema multiforme. Se debe Suspender el Oseltamivir e iniciar el tratamiento adecuado en caso que se presente o se sospeche de reacciones alérgicas.
- Como parte del proceso de análisis de información de seguridad de los medicamentos que contienen como principio activo Oseltamivir, se encuentra que

actualmente para Colombia los productos aprobados con registro sanitario vigente presentan indicaciones diferentes tales como:

“Tratamiento y profilaxis de infecciones causadas por el virus de la influenza tipo A y B, en niños mayores de un año y en adultos. Uso en la profilaxis estacional de la influenza en pacientes inmunodeprimidos adultos y pediátricos (edad = 1 año a 12 años); Tratamiento de la influenza en niños a partir de 6 meses de edad.

Prevención y profilaxis de infecciones causadas por el virus de la influenza. Uso en la profilaxis estacional de la influenza en pacientes inmunodeprimidos y pediátricos (edad mayor o igual a 1 año a 12 años). Tratamiento de la influenza en niños a partir de 6 meses de edad.”

Por tanto el Grupo de Programas Especiales – Farmacovigilancia por medio del presente informe adicionalmente recomienda realizar un ajuste con respecto a las indicaciones actualmente disponibles para el principio activo en el sentido de:

- Inmunodeprimidos: Se recomienda tener en cuenta las indicaciones con respecto a esta población, debido a que en las agencias reguladoras de referencia (FDA y EMA) presentan las siguientes consideraciones en las advertencias de dicho principio activo:
 - EMA:
Pacientes inmunodeprimidos: “No se ha establecido firmemente la eficacia de Oseltamivir ni en el tratamiento ni en la profilaxis de la gripe en pacientes inmunodeprimidos”
 - FDA:
“Efficacy of TAMIFLU for treatment or prophylaxis of influenza has not been established in immunocompromised patients.”

Adicionalmente, para las indicaciones aprobadas en Colombia se presenta la siguiente situación, por una parte se menciona “..en pacientes inmunodeprimidos adultos y pediátricos” mientras que en otra se encuentra “.. en pacientes inmunodeprimidos y pediátricos”. Lo anteriormente mencionado presenta la inquietud con respecto a la población pediátrica, debido a que no se presenta claridad con respecto a si en esta población la indicación de este principio activo abarca a todo paciente pediátrico o únicamente a paciente pediátrico de tipo inmunodeprimido.

- Uso en la profilaxis estacional: Para el caso de Colombia al no presentarse estaciones, se recomienda ajustar dicha termino de acuerdo a la prevalencia de picos epidemiológicos

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 Oseltamivir, con el fin de ajustar su información farmacológica en lo siguiente:

1. Incluir en el ítem de Advertencias:

- La eficacia no se ha establecido en pacientes que inician la terapia después de 48 horas de los síntomas.
- No es un sustituto de la vacunación anual de la influenza.
- La susceptibilidad a Oseltamivir de las cepas circulantes del virus de la influenza ha demostrado ser muy variable. Por lo tanto los médicos a la hora de decidir si se debe utilizar Oseltamivir, deben tener en cuenta la información más reciente disponible sobre los patrones de susceptibilidad a Oseltamivir de los virus que circulan en ese momento.
- Se han reportado casos de anafilaxis y reacciones cutáneas serias como síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y eritema multiforme. Se debe Suspender el Oseltamivir e iniciar el tratamiento adecuado en caso que se presente o se sospeche de reacciones alérgicas.

2. En cuanto a las indicaciones, se deben unificar así:

Indicaciones: Tratamiento y profilaxis de infecciones causadas por el virus de la influenza tipo A y B, en niños mayores de un año y en adultos. Tratamiento de la influenza en niños a partir de 6 meses de edad.

3.8. RECURSO DE REPOSICIÓN

3.8.1. MIFEPRISTONA

Expediente : 20076445
Radicado : 2014050291/2015007592
Fecha : 2015/01/27
Interesado : Fundación Pro Bienestar Sexual y Reproductivo - PROSER
Fabricante : Sun Pharmaceuticals Ltd.

Composición: Cada tableta contiene mifepristona 200 mg.

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:

- Agente oxitócico para la interrupción del embarazo intrauterino hasta 63 días a partir de la fecha de la última menstruación, en las específicas circunstancias señaladas por la sentencia C-355 de 2006
- Preparación para la acción de los análogos de las prostaglandinas para la interrupción para la interrupción del embarazo en las específicas circunstancias señaladas en la sentencia C-355 de 2006
- Ablandamiento y dilatación del cérvix antes de la interrupción quirúrgica de embarazo en las específicas circunstancias señaladas por la sentencia C-355 de 2006.
- Inducción de parto con feto muerto.

Contraindicaciones: La mifepristona no debe emplearse en las siguientes situaciones:

- Embarazo no confirmado por examen ginecológico, ultrasonido o prueba de embarazo.
- Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes
- Porfiria hereditaria Insuficiencia suprarrenal crónica Sospecha de o embarazo ectópico confirmado

Precauciones y Advertencias: La mifepristona no debe ser empleado en mujeres que no puedan entender los efectos del medicamento o que no puedan seguir el protocolo

Reacciones adversas:

- Sangrado uterino
- Dolor
- Náusea y vomito
- Diarrea
- Escalofrío y fiebre
- Infección

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacciones por emplearse solamente una dosis de mifepristona. Sin embargo, como el principal responsable del metabolismo de la mifepristona es el CYP3A4, es posible que el ketoconazol, itraconazol, eritromicina y el jugo de pomelo inhiban su metabolismo (produciendo aumento de los niveles séricos de mifepristona). Por otra parte, la rifampicina, la dexametasona, la hierba de San Juan y algunos anticonvulsivantes (fenitoína, fenobarbital, carbamazepina) pueden inducir el metabolismo de la Mifepristona (reduciendo sus niveles séricos).

Estudios realizados *in vitro*, sugieren que la administración de Mifepristona puede aumentar los niveles séricos de los medicamentos que son sustrato del CYP3A4. Como la eliminación de la Mifepristona es lenta, esta interacción se puede observar durante un tiempo prolongado después de su administración. Por lo tanto, se debe proceder con precaución cuando la Mifepristona se administra con medicamentos que son sustratos del CYP3A4 y tienen un rango terapéutico estrecho, incluyendo algunos agentes que se utilizan durante la anestesia general.

Dosificación y Grupo Etario:

- 200 mg de mifepristona por vía oral, seguidos de 800 µg de misoprostol por vía vaginal 24 horas más tarde.

Preparación para el empleo de análogos de las prostaglandinas para la interrupción del embarazo:

200 mg de mifepristona por vía oral 24 horas antes de iniciar la administración de las prostaglandinas.

- Ablandamiento y dilatación del cérvix previo a la interrupción del embarazo por aspiración manual endouterina:

200 mg de Mifepristona por vía oral 24 horas antes de realizar la aspiración manual endouterina.

- Inducción de parto con feto muerto:

200 mg de mifepristona en una dosis oral única diaria durante 2 días consecutivos.

Grupo etario: Mujeres en edad gestacional

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica. Uso exclusivo de especialista

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición frente a la Resolución No. 2014038548, generada por concepto emitido mediante Acta No. 18 de 2014, numeral 3.1.1.14., para continuar con la aprobación de la evaluación farmacológica para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y teniendo en cuenta el concepto emitido en el Acta No. 03 de 2014, numeral 3.11.1., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, recomienda aprobar el producto de la referencia, únicamente con la siguiente información:

Indicación:

Interrupción médica del embarazo intrauterino hasta un máximo de 63 días tras el primer día del último período menstrual, seguido por misoprostol a las 36 o 48 horas, en las circunstancias específicas señaladas por la Corte Constitucional, sitadas a continuación:

- a) Cuando la continuación del embarazo constituya peligro para la vida o la salud de la mujer, certificado por un médico.**
- b) Cuando exista grave malformación del feto que haga inviable su vida, certificada por un médico.**
- c) Cuando el embarazo sea resultado de una conducta, debidamente denunciada, constitutiva de acceso carnal o acto sexual sin consentimiento, abusivo, o de inseminación artificial o de transferencia de óvulo fecundado no consentidas, o de incesto**

Contraindicaciones:

- **Uso de dispositivo intrauterino**
- **Embarazo (incluyendo el embarazo ectópico)**
- **Insuficiencia adrenal crónica**
- **Discracias sanguíneas**
- **Utilización de anticoagulantes**
- **Hipersensibilidad al medicamento o a cualquiera de sus componentes, misoprostol o prostaglandinas**

- Uso concomitante con simvastatina, lovastatina, o sustratos del CYP3A con rangos terapéuticos estrechos (por ejemplo, ciclosporina, dihidroergotamina, ergotamina, fentanilo, pimozida, quinidina, sirolimus, tacrolimus).
- Hiperplasia endometrial con atipia o carcinoma endometrial.
- Porfirias hereditarias.
- Masa anexial no diagnosticada.
- Insuficiencia hepática severa.

Precauciones y Advertencias:

- Evitar el consumo de otros medicamentos sin prescripción médica o productos de origen natural porque pueden interferir con la acción de mifepristona.
- Lactancia.
- Se puede presentar sangrado vaginal intenso, dolor abdominal o fiebre que puede requerir intervención médica o quirúrgica inmediata.
- Se puede presentar insuficiencia adrenal. En caso de sospecha de insuficiencia adrenal se recomienda suspender el tratamiento y administrar glucocorticoides.
- Anemia (grave), trastornos hemostáticos, y / o hipocoagulabilidad.
- Se han informado casos de infección bacteriana grave, incluyendo casos de shock séptico fatal e infecciones oportunistas como neumonía por *Pneumocystis carinii*.
- En caso de terapia concomitante con corticosteroides, se pueden exacerbar las condiciones para dicho uso, como en el caso de trastornos autoinmunes.
- Se debe evitar el uso concomitante con inductores del CYP3A (por ejemplo, rifampicina, rifabutina, rifapentina, fenobarbital, fenitoína, carbamazepina y hierba de San Juan).
- Evitar el uso concomitante con anticonceptivos hormonales.
- Precaución en pacientes con enfermedades cardiovasculares como insuficiencia cardíaca y enfermedad vascular coronaria. Puede ocurrir prolongación del intervalo QT.
- Las pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada o insuficiencia renal requieren ajuste de la dosis recomendada.
- Se han reportado casos de hipopotasemia.
- Precaución en pacientes fumadoras de más de 10 cigarrillos por día y más de 35 años.

Reacciones adversas:

- Sangrado uterino
- Dolor
- Náusea y vómito
- Diarrea
- Escalofrío y fiebre
- Infección

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacciones por emplearse solamente una dosis de mifepristona. Sin embargo, como el principal responsable del metabolismo de la mifepristona es el CYP3A4, es posible que el ketoconazol, itraconazol, eritromicina y el jugo de pomelo inhiban su metabolismo (produciendo aumento de los niveles séricos de mifepristona). Por otra parte, la rifampicina, la dexametasona, la hierba de San Juan y algunos anticonvulsivantes (fenitoína, fenobarbital, carbamazepina) pueden inducir el metabolismo de la Mifepristona (reduciendo sus niveles séricos).

Estudios realizados *in vitro*, sugieren que la administración de Mifepristona puede aumentar los niveles séricos de los medicamentos que son sustrato del CYP3A4. Como la eliminación de la Mifepristona es lenta, esta interacción se puede observar durante un tiempo prolongado después de su administración. Por lo tanto, se debe proceder con precaución cuando la Mifepristona se administra con medicamentos que son sustratos del CYP3A4 y tienen un rango terapéutico estrecho, incluyendo algunos agentes que se utilizan durante la anestesia general.

Dosificación y Grupo Etario:

- 200 mg de mifepristona por vía oral, seguidos de 800 µg de misoprostol por vía vaginal 24 horas más tarde.

Preparación para el empleo de análogos de las prostaglandinas para la interrupción del embarazo:

200 mg de mifepristona por vía oral 24 horas antes de iniciar la administración de las prostaglandinas.

- Ablandamiento y dilatación del cérvix previo a la interrupción del embarazo por aspiración manual endouterina:

200 mg de Mifepristona por vía oral 24 horas antes de realizar la aspiración manual endouterina.

- Inducción de parto con feto muerto:

200 mg de mifepristona en una dosis oral única diaria durante 2 días consecutivos.

Grupo etario: Mujeres en edad gestacional

Vía de Administración: Oral

En cuanto a la condición de Venta, tal y como se menciona en el Acta No. 03 de 2015, Segunda parte, numeral 3.11.1., la Sala recomienda que sea con fórmula médica, uso por especialista y con control especial

**3.8.2. TAFINLAR® (Dabrafenib) 50 mg CÁPSULAS DURAS
TAFINLAR® (Dabrafenib) 75 mg CÁPSULAS DURAS**

Expediente : 20066919
Radicado : 2013105202 / 2014107636
Fecha : 27/08/2014
Fecha C.R : 02/02/2015
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.
Fabricante : Glaxo Operations UK Ltd.

Composición:

Cada cápsula dura contiene 50 mg de dabrafenib.
Cada cápsula dura contiene 75 mg de dabrafenib

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones: Tafinlar® está indicado en el tratamiento de pacientes con melanoma no resecable o metastásico, con una mutación BRAF V600E.

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

Precauciones y Advertencias: Pirexia y eventos febriles no infecciosos serios: Se reportó fiebre en estudios clínicos. En una minoría de casos, la fiebre estuvo acompañada de escalofríos intensos graves, deshidratación e hipotensión, que en algunos casos condujeron a una insuficiencia renal aguda. La aparición de estos eventos febriles serios no infecciosos generalmente ocurrió dentro del primer mes de terapia. Se observaron eventos febriles no infecciosos graves en 1% de los pacientes en los estudios clínicos, los cuales respondieron bien a la interrupción y/o reducción de la dosis y la terapia de apoyo.

La terapia con Tafinlar® debe ser interrumpida si la temperatura del paciente es $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$. Los pacientes deben ser evaluados en cuanto a signos y síntomas de infección. Se puede reiniciar la administración de Tafinlar® una vez que la fiebre se resuelva con el uso de una profilaxis adecuada con medicamentos antiinflamatorios no esteroides o acetaminofén. Si la fiebre está asociada con otros signos o síntomas graves, se debe reiniciar la administración de Tafinlar® a una dosis reducida una vez que la fiebre se resuelva, y según lo indique la clínica.

Carcinoma cutáneo de células escamosas (CUSCC por sus siglas en inglés): Se han reportado casos de cuSCC (que incluyen los clasificados como queratoacantoma o subtipo de queratoacantoma mixto) en pacientes tratados con Tafinlar®. Se debe realizar una exploración de la piel antes de iniciar la administración de Tafinlar® y durante el tratamiento con Tafinlar®, cada 2 meses durante los primeros 6 meses de terapia, y luego a intervalos de 3 meses a partir de entonces. Se debe contemplar una exploración adicional 2 meses después de la suspensión de la administración de Tafinlar®.

Los casos de CUSCC deben manejarse a través de una escisión dermatológica, y se debe continuar el tratamiento con Tafinlar® sin ningún ajuste posológico. Se debe instruir a los pacientes para que informen inmediatamente a su médico si desarrollan nuevas lesiones.

Nuevo melanoma primario: Se han reportado nuevos casos de melanoma primario en pacientes tratados con Tafinlar®. Estos fueron identificados dentro de los primeros 5 meses de terapia y no ameritaron una modificación del tratamiento distinta de la escisión. La monitorización de lesiones cutáneas debe llevarse a cabo de acuerdo con lo descrito para cuSCC.

Neoplasias malignas no cutáneas: Experimentos in vitro han demostrado una activación paradójica de señalización de MAPKinasas en células con BRAF wild type (o de tipo

salvaje) que estuvieron expuestas a inhibidores de BRAF. Esto podría conducir a un mayor riesgo de desarrollar neoplasias malignas no cutáneas, incluyendo aquellas con mutaciones RAS, en pacientes tratados con Tafinlar®. Se debe monitorizar a los pacientes según se indique clínicamente.

Uveítis: Se han reportado reacciones oftalmológicas, incluyendo uveítis e iritis. Monitorizar a los pacientes en cuanto a signos y síntomas visuales (tales como cambios en la visión, fotofobia y dolor ocular) durante la terapia.

Hemorragia: Pueden ocurrir hemorragias mayores cuando se combina Tafinlar® con trametinib. Deben monitorizarse los pacientes para signos y síntomas de hemorragia.

Tromboembolismo venoso: Trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar pueden ocurrir cuando se combina Tafinlar® con trametinib.

Cardiomiopatía: Medir LVEF antes del tratamiento con Tafinlar® en combinación con trametinib, luego de un mes del tratamiento, y después cada dos o tres meses.

Toxicidad dermatológica seria: Monitorizar la piel en busca de signos de toxicidad y de infecciones secundarias. Discontinuar el tratamiento si es grado 2, 3 o 4 intolerables o si el rash no mejora en tres meses a pesar de interrupción de Tafinlar.

Hiperglicemia: monitorizar los niveles de glucosa sérica en pacientes con diabetes pre-existente o hiperglicemia.

Deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa: Monitorizar estrechamente para anemia hemolítica.

Toxicidad embrio-fetal: Puede causar daño fetal. Aconsejar a las mujeres con potencial reproductivo del riesgo potencial para el feto.

Tanfilar puede disminuir la efectividad de los contraceptivos hormonales y debe usarse un método alternativo de contracepción.

Dosificación y Grupo Etario:

Se requiere una confirmación de la mutación BRAF V600 mediante una prueba aprobada/validada para la selección de pacientes adecuados para la terapia con Tafinlar.

Aún no se han establecido los perfiles de eficacia y seguridad de Tafinlar® en pacientes con melanoma con BRAF de tipo salvaje. Tafinlar® no debe utilizarse en pacientes con melanoma con BRAF de tipo salvaje.

Adultos:

La dosis recomendada es de 150 mg (dos cápsulas de 75 mg) dos veces al día (correspondiente a una dosis diaria total de 300 mg).

Tafinlar® debe tomarse ya sea cuando menos una hora antes, o cuando menos dos horas después de una comida, dejando un intervalo de aproximadamente 12 horas entre las dosis. Tafinlar® debe tomarse a la misma hora todos los días.

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

Si se omite una dosis, no debe tomarse si faltan menos de 6 horas para la siguiente dosis.

Modificaciones a las dosis:

El tratamiento de las reacciones adversas podría ameritar una interrupción del tratamiento, una reducción de la dosis o la suspensión del tratamiento.

No se recomienda realizar modificaciones o interrupciones de la dosis por reacciones adversas de carcinoma cutáneo de células escamosas (cuSCC) o un nuevo melanoma primario.

La terapia debe ser interrumpida si la temperatura del paciente es $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$. Los pacientes deben ser evaluados en cuanto a signos y síntomas de infección.

Las reducciones recomendadas en los niveles posológicos y las modificaciones recomendadas en las dosis se presentan en la Tabla 1 y la Tabla 2, respectivamente. No se recomienda realizar ajustes posológicos que den como resultado una dosis inferior a 50 mg dos veces al día.

Tabla 1: Reducciones recomendadas en los niveles posológicos de Tafinlar®

Nivel posológico	Dosis/esquema
Dosis completa	150 mg dos veces al día
Primera reducción	100 mg dos veces al día
Segunda reducción	75 mg dos veces al día
Tercera reducción	50 mg dos veces al día

Tabla 2: Esquema de modificaciones posológicas para TAFINLAR®

Grado (CTC-AE)*	Modificaciones posológicas recomendadas para TAFINLAR®
Grado 1 o Grado 2 (tolerable)	Continuar el tratamiento y monitorizar como se haya indicado clínicamente.
Grado 2 (intolerable) o Grado 3	Interrumpir la terapia hasta que la toxicidad sea de grado 0-1 y reducir un nivel posológico al reanudar el tratamiento.
Grado 4	Suspender permanentemente o interrumpir la terapia hasta alcanzar un grado 0-1 y reducir un nivel posológico al reanudar el tratamiento.

* La intensidad de los efectos adversos clínicos clasificados de acuerdo con los Criterios Terminológicos Comunes para Eventos Adversos (CTC-AE) v4.0

Cuando las reacciones adversas de un individuo son manejadas de manera eficaz, es posible que se contemple un nuevo aumento progresivo de la dosis tras las mismas etapas posológicas de la disminución progresiva. La dosis no debe exceder los 150 mg dos veces al día.

Poblaciones:

Niños y adolescentes:

Aún no se establecen los perfiles de seguridad y eficacia de Tafinlar® en niños y adolescentes (< 18 años).

Personas de edad avanzada:

No es necesario ajustar la dosis en pacientes mayores de 65 años de edad

Insuficiencia renal:

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Con base en el análisis farmacocinético poblacional, la presencia de insuficiencia renal leve y moderada no produjo efectos significativos en la depuración oral de dabrafenib ni en las concentraciones de sus metabolitos. No existen datos clínicos en sujetos con insuficiencia renal grave, por lo cual no es posible determinar la posible necesidad de ajustar la dosis. Tafinlar® debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave.

Insuficiencia hepática:

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. Con base en el análisis farmacocinético poblacional, la presencia de insuficiencia hepática leve no produjo efectos significativos en la depuración oral de Dabrafenib ni en las concentraciones de sus metabolitos. No existen datos clínicos en sujetos con insuficiencia hepática moderada a grave, por lo cual no es posible determinar la posible necesidad de ajustar la dosis. El metabolismo hepático y la secreción biliar son las vías principales de eliminación de Dabrafenib y sus metabolitos, por lo cual los pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave podrían experimentar un aumento en el

grado de exposición. Tafinlar® debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave.

Embarazo y lactancia:

Fertilidad:

No hay datos en seres humanos. En animales, se han observado efectos adversos en órganos reproductivos masculinos. Se debe informar a los pacientes varones sobre el riesgo potencial de experimentar alteraciones en la espermatogénesis, las cuales podrían ser irreversibles.

Embarazo:

No se han realizado estudios adecuados y bien controlados de Tafinlar® en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han demostrado toxicidad reproductiva. Tafinlar® no debe ser administrado a mujeres embarazadas o madres lactantes. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante la terapia y durante 4 semanas después de la suspensión. Tafinlar® podría disminuir la eficacia de los anticonceptivos hormonales, por lo cual se debe utilizar un método alternativo de anticoncepción, como los métodos de barrera. Si se utiliza Tafinlar® durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras se encuentra tomando Tafinlar®, se debe informar a la paciente sobre el posible riesgo para el feto.

Lactancia:

Se desconoce si Dabrafenib se excreta en la leche humana. Debido a que muchos medicamentos se excretan en la leche humana, no es posible descartar que exista un riesgo para el lactante. Se debe tomar una decisión acerca de suspender la lactancia, o bien, suspender la administración de Tafinlar®, teniendo en cuenta la importancia de Dabrafenib para la madre.

Vía de Administración: Oral.

Interacciones:

Efecto de otros fármacos sobre Tafinlar®:

Con base en estudios preclínicos in vitro, se demostró que Dabrafenib experimenta un metabolismo mediado principalmente por las isoenzimas CYP2C8 y CYP3A4. La coadministración de ketoconazol (inhibidor de CYP3A4) aumentó el AUC de Dabrafenib en un 57%. Los medicamentos que son potentes inhibidores o inductores de CYP2C8 o CYP3A4 son capaces de aumentar o disminuir, respectivamente, las concentraciones

de Dabrafenib. Cuando sea posible, se debe contemplar la administración de agentes alternativos durante la administración de Tafinlar®. Tener precaución en caso de coadministrar potentes inhibidores (por ejemplo, ketoconazol, nefazodona, claritromicina, ritonavir) o inductores (por ejemplo, rifampicina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital) de CYP2C8 o CYP3A4 con Tafinlar®.

Efecto de Tafinlar® sobre otros fármacos: Dabrafenib induce un metabolismo mediado por CYP3A4 y es capaz de inducir a otras enzimas, incluyendo CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 y CYP2C19. El AUC de midazolam (sustrato de CYP3A4) experimentó una reducción con la coadministración de dabrafenib. La coadministración de Tafinlar® y medicamentos que se ven afectados por la inducción de estas enzimas, como anticonceptivos hormonales, warfarina o dexametasona, podría conducir a menores concentraciones y una pérdida de eficacia. Si la coadministración de estos medicamentos es necesaria, monitorizar a los sujetos en cuanto a una pérdida de eficacia, o considerar las sustituciones de estos medicamentos.

Efectos Adversos:

Datos de estudios clínicos:

Los datos de seguridad fueron integrados a partir de cinco estudios clínicos en monoterapia e incluyeron 578 pacientes con melanoma. Aproximadamente 30% de los pacientes recibieron tratamiento con Dabrafenib por más de 6 meses.

En la población integrada de seguridad de Tafinlar®, las reacciones adversas más comunes ($\geq 15\%$) fueron hiperqueratosis, cefalea, pirexia, artralgia, fatiga, náuseas, papiloma cutáneo, alopecia, exantema y vómito.

A continuación se enlistan las reacciones adversas por clases de sistemas orgánicos según el MedDRA.

Se ha utilizado la siguiente convención para la clasificación de la frecuencia:

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 en 10,000

Neoplasias benignas y malignas (incluyendo quistes y pólipos)	
Muy común	Papiloma
Comunes	Acrocordones (marcas en la piel), carcinoma cutáneo de células escamosas (cuSCC), incluyendo SCC de la piel, SCC in situ (enfermedad de Bowen) y queratoacantoma, queratosis seborreica
No común	Nuevo melanoma primario
Trastornos del sistema inmune	
No común	Hipersensibilidad
Trastornos metabólicos y nutricionales	
Muy común	Disminución del apetito
Común	Hipofosfatemia
Trastornos del sistema nervioso	
Muy común	Cefalea
Trastornos oculares	
No común	Uveítis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Muy común	Tos
Trastornos gastrointestinales	
Muy comunes	Náuseas, vómito, diarrea
Común	Estreñimiento
No común	Pancreatitis
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	
Muy comunes	Efectos cutáneos (exantema, hiperqueratosis), alopecia, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar
Comunes	Efectos cutáneos (queratosis actínica, lesiones cutáneas, piel seca, eritema)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Muy comunes	Artralgia, mialgia, dolor en las extremidades
Trastornos renales	
No común	Insuficiencia renal, insuficiencia renal aguda
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración	
Muy comunes	Astenia, escalofríos, fatiga, pirexia
Comunes	Enfermedad similar a la influenza

Hiperglicemia

Datos posteriores a la comercialización: No se dispone de datos relevantes.

Condición de Venta: Venta con fórmula médica.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición frente a la resolución No. 2014018218 del 17 de Junio de 2014, generado por concepto emitido mediante Acta No. 07 de 2014, numeral 3.1.1.9, en el sentido de modificar el Artículo Primero de la resolución a fin que: Se elimine de la información aprobada las siguientes advertencias y precauciones:

- Hemorragia
- Tromboembolismo venoso
- Cardiomiopatía
- Hiperglicemia
- Deficiencia de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa

En su lugar se incluya la hiperglucemia como efecto adverso común, en la sección trastornos metabólicos y nutricionales y se modifique de la información aprobada la siguiente advertencia y precaución: Toxicidad dermatológica seria.

Así mismo se solicita, se revoque el Artículo Segundo de la resolución y en su lugar se apruebe la Información para Prescribir y Inserto versión GDS03/IP103 del 23 de Diciembre de 2013.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y productos Biológicos de la Comisión Revisora, aplaza la emisión de este concepto por cuanto requiere de mayor estudio por parte de los comisionados.

3.8.3. METFORMINA 850 mg TABLETAS

Expediente : 20048776
Radicado : 2014164700 / 2012062102
Fecha : 12/12/2014
Interesado : Allianz Group International Ltda.
Fabricante : Coaspharma S.A.S.

Composición: Cada tableta contiene 850 mg metformina.

Forma farmacéutica: Tableta.

Indicaciones: Antihiperglucemiante oral.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad. Cetoacidosis diabética, precoma diabético. I.R. (Clcr < 60 ml/min). Patología aguda con riesgo de alteración renal: deshidratación, infección grave, shock. Enfermedad aguda o crónica con riesgo de hipoxia tisular: insuficiencia cardíaca o respiratoria, infarto de miocardio reciente, shock. I.H., intoxicación alcohólica aguda, alcoholismo.

Precauciones y Advertencias: Insuficiencia renal, insuficiencia hepática, embarazo, lactancia, no se recomienda su uso en menores de 10 años. Interrumpir y hospitalizar de inmediato ante signos inespecíficos como calambres musculares con trastornos digestivos, dolor abdominal y astenia grave, posible acidosis láctica. Vigilar función renal antes de iniciar tratamiento., mín. 1 vez/año si es normal y mín. 2-4 veces/año si el nivel creatinina \geq LSN y en ancianos (en ellos además precaución al iniciar tratamiento. con antihipertensivos, diuréticos o AINE por riesgo de deterioro renal). Suspender 48 h antes de cirugía con anestesia general, raquídea o peridural, reanudar pasadas 48 h de la misma o tras reanudación de nutrición oral, y sólo si función renal normal. Suspender antes o en el momento de exploración radiológica con medio de contraste yodado (intravascular) y no reanudar hasta pasadas 48 h, sólo si función renal normal. Seguimiento de parámetros de crecimiento y pubertad en niños, especialmente de 10 a 12 años.

Dosificación y Grupo Etario:

Inicial habitual 500 u 850 mg 2-3 veces/día, durante o después de comidas y ajustar a los 10-15 días según glucemia (un aumento lento mejora la tolerancia gastrointestinal), máximo: 3 g/día en 3 tomas; combinada con insulina: inicial 500 u 850 mg 2-3 veces/día, ajustar dosis de insulina según glucemia. Niños \geq 10 años y adolescentes, monoterapia y combinada con insulina: 500 u 850 mg 1 vez/día durante o después de comidas, ajustar a los 10-15 días según glucemia, máximo: 2 g/día en 2-3 tomas.

Condición de venta: Con fórmula facultativa.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición frente a la resolución No. 2014037229 del 11 de Noviembre de 2014, mediante la cual se niega la solicitud de aprobación de los estudios farmacocinéticos para el producto Metformina 850 mg Tabletas.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y productos Biológicos de la Comisión Revisora, aplaza la emisión de este concepto por cuanto requiere de mayor estudio por parte de los comisionados.

3.10. DERECHO DE PETICIÓN

3.10.1. VACUNA ANTITETANICA

Expediente : 19940997
Radicado : 15015965
Fecha : 17/02/2015
Interesado : Laboratorios Delta S.A

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión aclarar el concepto emitido en el Acta No. 51 del 2013, numeral 3.1.3.11., en el sentido de indicar las indicaciones, contraindicaciones, advertencias y dosificación aprobadas para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión aclarar el concepto emitido en el Acta No. 51 del 2013, numeral 3.1.3.11., en el sentido de recomendar aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición: Cada dosis de 0.5mL contiene **Anatoxina tetánica purificada 10 Lf**

Forma Farmacéutica: Suspensión inyectable

Presentaciones comerciales:

Bulbos conteniendo 1, 5, 10 y 20 dosis.

Estuches individuales para contener bulbos con 1, 5, 10 y 20 dosis

Estuches múltiples para contener 10 bulbos envasados en estuches individuales con 1, 5, 10 y 20 dosis.

Estuche múltiple con gradilla conteniendo 10 bulbos con 1, 5,10 ó 20 dosis.

Indicaciones: Prevención del tétano en todas las edades

Contraindicaciones: La vacuna no debe aplicarse a personas con hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes de la vacuna. Esta contraindicada en estados febriles, procesos infecciosos y alérgicos agudos y enfermedades crónicas en fase de compensación. La ocurrencia de cualquier signo neurológico o síntomas después de una administración contraindica

absolutamente su uso posterior. Se recomienda tener listo un medicamento apropiado para cualquier caso de reacción anafiláctica.

Precauciones:

Se debe posponer la inmunización profiláctica en los casos de una enfermedad aguda, o en el período de convalecencia excepto en personas con heridas potencialmente tetanígenas. Al igual que otras vacunas inyectables se recomienda que en los centros de vacunación se disponga de un tratamiento médico inmediato, en este caso Solución de Adrenalina 1/1000, u otros agentes por si ocurre una reacción anafiláctica.

Debe evitarse la administración de dosis de refuerzo frecuentes en presencia de niveles suficientes o excesivos de Antitoxina Tetánica, ya que se ha relacionado con una mayor incidencia y severidad de las reacciones adversas.

Después de insertar la jeringa, aspire para asegurarse de que la aguja no penetró en un vaso sanguíneo. Para prevenir el contagio de hepatitis o de otros agentes infecciosos de persona a persona, se deben usar jeringas y agujas estériles, o una unidad desechable estéril para cada paciente.

Advertencias:

Esta vacuna no puede administrarse por vía intravenosa. Evite la administración en los glúteos debido al daño potencial del nervio ciático. Si la Vacuna Antitetánica se usa en personas que están recibiendo terapia inmunosupresora, radioterapia incluida o quienes por cualquier otra causa estén inmunocomprometidas (incluyendo las personas infectadas con VIH, receptores de trasplantes, personas que sufren de enfermedades autoinmunes), puede ser que no se obtenga la respuesta inmunológica esperada. Como con cualquier otra vacuna, es posible que la vacunación no proteja al 100% de los individuos susceptibles. La correcta manipulación y extracción por el usuario de una o varias dosis de vacuna, en un frasco multidosis garantiza la calidad del producto. Una vez puncionado el bulbo, debe mantenerse protegido de la luz y conservado a la temperatura entre 2 y 8 °C, no se podrá utilizar pasadas 24 horas. El productor no se responsabiliza con el incumplimiento por parte del usuario de las recomendaciones de manipulación y conservación de la vacuna. Esta vacuna no debe usarse después de su fecha de vencimiento.

Reacciones adversas:

La Vacuna Antitetánica por lo general es bien tolerada siendo escasa la incidencia de efectos adversos. Los más frecuentes son reacciones locales como dolor, enrojecimiento, induración o inflamación en el sitio de la inyección que raramente pueden estar acompañados de la formación de un pequeño nódulo subcutáneo. Estas manifestaciones suelen aparecer a las 4-8 horas de la inyección y pueden persistir durante uno o dos días. La reacción adversa general más referida es la fiebre asociada o no a una reacción local. Esta vacuna contiene Tiomersal como preservativo, y por consiguiente, pueden producirse reacciones alérgicas en personas susceptibles. Las reacciones de hipersensibilidad tipo Arthus, caracterizadas por reacciones locales severas pueden ocurrir, en personas que han recibido múltiples dosis de refuerzo. Por lo que se recomienda no administrar la vacuna con mayor frecuencia de la sugerida. En casos extremadamente raros para otros preparados vacunales similares a esta vacuna han sido reportados síntomas neurológicos relacionados temporalmente con la vacunación, dados por neuropatía del plexo braquial, disfagia, lesiones cocleares, alteraciones visuales, incluyendo parálisis ascendente o síndrome de Guillian Barré.

Interacciones:

La administración prolongada de agentes inmunosupresores (corticoides, antimetabolitos, radioterapia) puede disminuir la respuesta inmunológica al preparado.

En casos de tratamiento inmunosupresor no prolongado debe considerarse la posibilidad de posponer la vacunación hasta un mes después de finalizar dicho tratamiento. La Vacuna Antitetánica puede administrarse efectivamente y con seguridad simultáneamente con las vacunas contra sarampión, rubéola, paperas, polio(oral e inyectable), varicela, hepatitis A y B y la vacuna contra *Haemophilus influenzae* tipo b, siempre que sean administradas separadamente y en sitios distintos con jeringas diferentes. Esta precaución es especialmente importante en casos donde no exista acceso a servicios regulares de atención médica.

Dosificación y grupo etario:

Para la inmunización básica de adultos y niños que no han recibido el esquema primario de inmunización con vacunas combinadas administrar dos dosis de 0.5 mL de la vacuna, separadas por intervalo de 1-2 meses, seguidas de una tercera dosis a los 6-12 meses de la segunda dosis. Cada 10 años se debe administrar una dosis de refuerzo de 0.5 mL. El esquema para la prevención del tétanos neonatal, dependerá del estado vacunal de la gestante, si fue inmunizada previamente recibirá una sola dosis de vacuna, en caso contrario se le

3.11. CONSULTAS

3.11.1. TRAZABILIDAD EN INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

Radicado : 14101600
Fecha : 10/10/2014

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora autorización para la inclusión de la siguiente información en las secciones de posología y forma de administración y Advertencias y precauciones de las informaciones para prescribir de los productos biotecnológicos:

Posología y forma de administración

La sustitución de “Biomedicamentos” por cualquier otro biofármaco similar requiere el consentimiento del médico prescriptor.

Advertencias y precauciones generales

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y teniendo en cuenta que lo solicitado implicaría un lineamiento en la prescripción y en el contenido de las Historias clínicas, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora remite su consulta al Ministerio de Salud y Protección Social, por ser de su competencia.

3.11.2. RADICADO 15019993

Interesado : Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos
Fecha : 27/02/2015

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos emitir concepto general, para que en los casos que se relacionan a continuación y en los cuales no se encuentre evidencia física que respalde la información presentada para la obtención del Registro Sanitario y/o Renovación, esta Dirección adelante y concluya el llamado a Revisión de Oficio.

- No se encuentra evidencia de la fabricación de los lotes piloto o industriales con los que se hicieron los estudios de estabilidad.
- No se encuentre las muestras de retención
- No son ejecutadas las responsabilidades establecidas con los contratos de fabricación, tales como: los controles de calidad y los estudios de estabilidad exigidos en la norma

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 en los que no se encuentre evidencia física que respalde la información presentada para la obtención del Registro Sanitario y/o Renovación en los siguientes casos, teniendo en cuenta lo establecido en el artículo 100 del Decreto 677 de 1995.

- **No se encuentra evidencia de la fabricación de los lotes piloto o industriales con los que se hicieron los estudios de estabilidad.**
- **No se encuentre las muestras de retención**
- **No son ejecutadas las responsabilidades establecidas con los contratos de fabricación, tales como: los controles de calidad y los estudios de estabilidad exigidos en la norma**

3.11.3. SUPLESTROL TABLETAS CUBIERTAS 0.625 mg

Expediente : 19942347
Radicado : 2014024586
Fecha : 2014/03/05
Interesado : Biotoscana Farma S.A.

Composición: Cada gragea contiene 0,625 mg de estrógenos conjugados

Forma farmacéutica: Tableta cubierta con película

Indicaciones: Terapia de reemplazo.

Contraindicaciones: Embarazo, pacientes con historia familiar o personal de cáncer de mama o del tracto genital. Desordenes tromboembólicos, daño hepático, sangrado vaginal no diagnosticado. Adminístrese con precaución en pacientes epilépticos, con falla cardiaca o renal, porfiria o diabetes

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección Medicamentos y Productos Biológicos, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto, en relación a la equivalencia terapéutica de los estrógenos conjugados de origen sintético y los estrógenos conjugados de origen equino (biológico), con base en la información disponible en línea (artículos científicos).

Así mismo, la información publicada en FDA en donde se considera que estos medicamentos no pueden tener una ruta abreviada, sino que deben presentar estudios de seguridad y eficacia (evaluación farmacológica) antes de evaluar los aspectos de calidad del medicamento para obtener su registro sanitario, dadas las diferencias de composición; y la solicitud emitida en el acta 11 de 2002, numeral 2.1.8. Si es procedente solicitar estudios farmacológicos que soporten las indicaciones y la equivalencia terapéutica, se solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos se realice el respectivo llamado a Revisión de oficio a los productos que contienen estrógenos conjugados de origen sintético.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que de acuerdo con el concepto emitido en Acta No. 11 de 2002, numeral 2.1.8., el interesado debe allegar evidencia sobre la equivalencia entre los estrógenos de origen equino y los de origen sintético.

3.11.4. RADICADO 15006769

Fecha : 26/01/2015
Interesado : Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto sobre el perfil de seguridad de la molécula en investigación Bosutinib, por cuanto hay hallazgos relevantes en el perfil de seguridad de los ensayos clínicos previos realizados con esta molécula, donde se determina que puede haber un aumento de la creatinina sérica y una disminución de la Filtración Glomerular Estimada (FGE). Aparentemente los pacientes mayores de 65 años y aquellos con Leucemia Mieloide Crónica en fase avanzada, pueden correr un mayor riesgo de sufrir insuficiencia renal después de un tratamiento prolongado con Bosutinib.

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

de este concepto por cuanto requiere de mayor estudio por parte de los comisionados.

3.12. ACLARACIONES

3.12.1. ESLOPRAN 10 mg TABLETAS

Expediente : 19986329
Radicado : 2012033946
Fecha : 2015/02/05
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

Composición: Cada tableta recubierta contiene escitalopram oxalato equivalente a 10 mg de escitalopram

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: Antidepresivo y trastorno de pánico.

Contraindicaciones: Embarazo, lactancia y menores de 18 años. Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes. Tratamiento concomitante con inhibidores de la MAO (IMAO). Ansiedad paradójica, el tratamiento debe ser interrumpido en pacientes que desarrollen convulsiones. Se debe utilizar con precaución en pacientes con antecedentes de manía/hipomanía. Puede alterar el control glucémico en pacientes con diabetes. Puede aumentar el riesgo de suicidio durante la primera semana de tratamiento. La administración concomitante con remedios herbales que contengan *Hypericum perforatum*, puede aumentar la incidencia de reacciones adversas. La dosis debe reducirse gradualmente durante un periodo de (1) una o (2) dos semanas para evitar posibles reacciones de supresión.

El interesado solicitó aclarar si la información para el paciente y profesionales de la salud sobre el riesgo de ritmos cardíacos anormales asociados a uso del medicamento de acuerdo con lo conceptualizado en el Acta No. 55 de 2011, numeral 3.6.3 aplican también para el producto de la referencia cuyo principio activo es Escitalopram, teniendo en cuenta lo siguiente:

1. Que mediante la Resolución No. 2013009930 del 18 de abril de 2013, el INVIMA ordenó el llamado a Revisión de Oficio para el producto ESLOPRAN 10mg TABLETAS,

de acuerdo al concepto emitido por la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de Comisión Revisora mediante el Acta 55 de 2011 numeral 3.6.3, en la cual se manifiesta:

“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 que contengan el principio activo CITALOPRAM, con el fin incluir en la información para el paciente y profesionales de la salud sobre el riesgo de Ritmos cardíacos Anormales asociados al uso del medicamento cuando se utiliza en dosis mayores de 40 mg por día.

Información para los pacientes

- No deje de tomar citalopram o cambiar la dosis sin consultar con un profesional de la salud. La retirada de citalopram de repente puede causar efectos secundarios no deseados.
- Si usted está tomando una dosis de citalopram superior a 40 mg por día, hable con su médico acerca de cambiar la dosis.
- Busque atención médica inmediata si experimenta un ritmo cardíaco irregular, falta de aliento, mareo o desmayo mientras está tomando citalopram.
- Si está tomando citalopram, su médico en ocasiones puede ordenar un electrocardiograma (ECG) para controlar el ritmo cardíaco.
- Lea la Guía del Medicamento cuidadosamente y discuta cualquier pregunta que tenga con su médico.

Información para los profesionales de la salud

- Para el Citalopram se comprobó la relación entre el la prolongación del intervalo QT y la dosis administrada. Citalopram ya no debe ser prescrito a dosis superiores a 40 mg por día.
- Citalopram no debe utilizarse en pacientes con síndrome congénito de QT largo.
- Los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, bradiarritmias, predisposición a hipopotasemia o hipomagnesemia debido a una enfermedad concomitante o drogas, están en mayor riesgo de desarrollar Torsade de Pointes.
- La hipopotasemia e hipomagnesemia deben corregirse antes de la administración de citalopram. Los electrolitos deben ser controlados clínicamente.
- Considere la posibilidad de electrocardiogramas más frecuentes (ECG) de seguimiento en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, bradiarritmias, o pacientes sobre los medicamentos concomitantes que prolonguen el intervalo QT.

- 20 mg por día es la dosis máxima recomendada para pacientes con insuficiencia hepática, que son mayores de 60 años de edad, que son metabolizadores pobres CYP 2C19, o que están tomando concomitante cimetidina (Tagamet®), debido a que estos factores hacen que se eleven los niveles de Citalopram en sangre, aumentando el riesgo de prolongación del intervalo QT y Torsade de Pointes.
- No se requiere ajuste de dosis para los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada.
- Aconsejar a los pacientes ponerse en contacto con un profesional médico de inmediato si presentan signos y síntomas de frecuencia cardíaca o ritmo anormal mientras está tomando citalopram.”

2. Que mediante radicado No. 2013047903 del 6 de mayo de 2013, el interesado presento respuesta al llamado a revisión de oficio en el cual manifiesta que producto de la referencia no contiene CITALOPRAM.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que, de acuerdo con publicaciones internacionales y recomendaciones de agencias sanitarias como la del Reino Unido, el riesgo de toxicidad cardíaca (prolongación del intervalo QT), aplica para los principios activos escitalopram y citalopram.

Adicionalmente, la Sala hace extensivo a todos los productos con principio activo escitalopram el concepto emitido en el Acta No. 55 de 2011, numeral 3.6.3., con el fin de que se incluya lo siguiente en la información para el paciente y para el prescriptor:

- Escitalopram puede producir prolongación del intervalo QT y Torsade de Pointes.
- Escitalopram no debe utilizarse en pacientes con síndrome congénito de QT largo.
- Los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, bradiarritmias, predisposición a hipopotasemia o hipomagnesemia debido a una enfermedad concomitante o drogas, están en mayor riesgo de desarrollar Torsade de Pointes.
- La hipopotasemia e hipomagnesemia deben corregirse antes de la administración de escitalopram. Los electrolitos deben ser controlados clínicamente.
- Considere la posibilidad de electrocardiogramas más frecuentes (ECG) de seguimiento en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva,

bradiarritmias, o pacientes sobre los medicamentos concomitantes que prolonguen el intervalo QT.

Lo anterior según concepto emitido mediante Acta No. 01 de 2015, numeral 3.7.2.

3.12.2. OPTIMURE® 10 mg TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20032102
Radicado : 2012033938
Fecha : 2012/03/27
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

Composición: Cada tableta recubierta contiene 12,78 mg de escitalopram oxalato equivalente de 10 mg de escitalopram
Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: Antidepresivo y trastorno de pánico, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de ansiedad social, trastorno obsesivo compulsivo.

Contraindicaciones: Embarazo, lactancia y menores de 18 años. Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes. Tratamiento concomitante con inhibidores de la MAO (IMAO). Ansiedad paradójica. El tratamiento debe ser interrumpido en pacientes que desarrollen convulsiones. Se debe utilizar con precaución en pacientes con antecedentes de manía/ hipomanía. Puede alterar el control glucémico en pacientes con diabetes. Puede aumentar el riesgo de suicidio durante la primera semana de tratamiento. La administración concomitante con remedios herbales que contengan *Hypericum perforatum* puede aumentar la incidencia de reacciones adversas. La dosis debe reducirse gradualmente durante un período de una o dos semanas para evitar posibles reacciones de supresión.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar si la información para el paciente y profesionales de la salud sobre el riesgo de ritmos cardiacos anormales asociados a uso del medicamentos de acuerdo con lo conceptuado en el Acta No. 55 de 2011, numeral 3.6.3 aplican también para el principio activo Escitalopram del producto de la referencia, teniendo en cuenta lo siguiente:

1. Que mediante la Resolución No. 2013009922 del 18 de abril de 2013, el INVIMA ordenó el llamado a Revisión de Oficio para el producto OPTIMURE 10mg TABLETAS RECUBIERTAS, de acuerdo al concepto emitido por la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de Comisión Revisora mediante el Acta 55 de 2011 numeral 3.6.3, en la cual se manifiesta:

“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 que contengan el principio activo CITALOPRAM, con el fin incluir en la información para el paciente y profesionales de la salud sobre el riesgo de Ritmos cardiacos Anormales asociados al uso del medicamento cuando se utiliza en dosis mayores de 40 mg por día.

Información para los pacientes

- No deje de tomar citalopram o cambiar la dosis sin consultar con un profesional de la salud. La retirada de citalopram de repente puede causar efectos secundarios no deseados.
- Si usted está tomando una dosis de citalopram superior a 40 mg por día, hable con su médico acerca de cambiar la dosis.
- Busque atención médica inmediata si experimenta un ritmo cardíaco irregular, falta de aliento, mareo o desmayo mientras está tomando citalopram.
- Si está tomando citalopram, su médico en ocasiones puede ordenar un electrocardiograma (ECG) para controlar el ritmo cardíaco.
- Lea la Guía del Medicamento cuidadosamente y discuta cualquier pregunta que tenga con su médico.

Información para los profesionales de la salud

- Para el Citalopram se comprobó la relación entre el la prolongación del intervalo QT y la dosis administrada. Citalopram ya no debe ser prescrito a dosis superiores a 40 mg por día.
- Citalopram no debe utilizarse en pacientes con síndrome congénito de QT largo.
- Los pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva, bradiarritmias, predisposición a hipopotasemia o hipomagnesemia debido a una enfermedad concomitante o drogas, están en mayor riesgo de desarrollar Torsade de Pointes.
- La hipopotasemia e hipomagnesemia deben corregirse antes de la administración de citalopram. Los electrolitos deben ser controlados clínicamente.

- Considere la posibilidad de electrocardiogramas más frecuentes (ECG) de seguimiento en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva, bradiarritmias, o pacientes sobre los medicamentos concomitantes que prolonguen el intervalo QT.
- 20 mg por día es la dosis máxima recomendada para pacientes con insuficiencia hepática, que son mayores de 60 años de edad, que son metabolizadores pobres CYP 2C19, o que están tomando concomitante cimetidina (Tagamet®), debido a que estos factores hacen que se eleven los niveles de Citalopram en sangre, aumentando el riesgo de prolongación del intervalo QT y Torsade de Pointes.
- No se requiere ajuste de dosis para los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada.
- Aconsejar a los pacientes ponerse en contacto con un profesional médico de inmediato si presentan signos y síntomas de frecuencia cardiaca o ritmo anormal mientras está tomando citalopram.”

2. Que mediante radicado No. 2013063656 del 13 de junio de 2013, el interesado presento respuesta al llamado a revisión de oficio en el cual manifiesta que producto de la referencia no contiene CITALOPRAM.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que, de acuerdo con publicaciones internacionales y recomendaciones de agencias sanitarias como la del Reino Unido, el riesgo de toxicidad cardiaca (prolongación del intervalo QT), aplica para los principios activos escitalopram y citalopram.

Adicionalmente, la Sala hace extensivo a todos los productos con principio activo escitalopram el concepto emitido en el Acta No. 55 de 2011, numeral 3.6.3., con el fin de que se incluya lo siguiente en la información para el paciente y para el prescriptor:

- Escitalopram puede producir prolongación del intervalo QT y Torsade de Pointes.
- Escitalopram no debe utilizarse en pacientes con síndrome congénito de QT largo.
- Los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, bradiarritmias, predisposición a hipopotasemia o hipomagnesemia debido a una enfermedad concomitante o drogas, están en mayor riesgo de desarrollar Torsade de Pointes.
- La hipopotasemia e hipomagnesemia deben corregirse antes de la administración de escitalopram. Los electrolitos deben ser controlados clínicamente.

- Considere la posibilidad de electrocardiogramas más frecuentes (ECG) de seguimiento en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, bradiarritmias, o pacientes sobre los medicamentos concomitantes que prolonguen el intervalo QT.

Lo anterior según concepto emitido mediante Acta No. 01 de 2015, numeral 3.7.2.

3.12.3. ESLOPRAN 20 mg TABLETAS

Expediente : 20014678
Radicado : 2012033979
Fecha : 2014/02/05
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

Composición: Cada tableta contiene escitalopram oxalato equivalente a 20 mg de escitalopram

Forma farmacéutica: Tableta cubierta con película

Indicaciones: Antidepresivo tratamiento de la depresión mayor, trastorno de pánico. Trastorno de ansiedad generalizada.

Contraindicaciones: Embarazo, lactancia y menores de 18 años. Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes. Tratamiento concomitante con inhibidores de la MAO (IMAO). Ansiedad paradójica. El tratamiento debe ser interrumpido en pacientes que desarrollen convulsiones. Se debe utilizar con precaución en pacientes con antecedentes de manía / hipomanía. Puede alterar el control glucémico en pacientes con diabetes. Puede aumentar el riesgo de suicidio durante la primera semana de tratamiento. La administración concomitante con remedios herbales que contengan *Hypericum perforatum* puede aumentar la incidencia de reacciones adversas. La dosis debe reducirse gradualmente durante un periodo de una o dos semanas para evitar posibles reacciones de supresión.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar si la información para el paciente y profesionales de la salud sobre el riesgo de ritmos cardiacos anormales asociados a uso del medicamentos de acuerdo con lo conceptuado en el Acta No. 55 de 2011, numeral 3.6.3 aplican

también para el principio activo Escitalopram del producto de la referencia, teniendo en cuenta lo siguiente:

1. Que mediante la Resolución No. 2013009931 del 18 de abril de 2013, el INVIMA ordenó el llamado a Revisión de Oficio para el producto ESLOPRAN 20mg TABLETAS, de acuerdo al concepto emitido por la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de Comisión Revisora mediante el Acta 55 de 2011 numeral 3.6.3, en la cual se manifiesta:

“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 que contengan el principio activo CITALOPRAM, con el fin incluir en la información para el paciente y profesionales de la salud sobre el riesgo de Ritmos cardíacos Anormales asociados al uso del medicamento cuando se utiliza en dosis mayores de 40 mg por día.

Información para los pacientes

- No deje de tomar citalopram o cambiar la dosis sin consultar con un profesional de la salud. La retirada de citalopram de repente puede causar efectos secundarios no deseados.
- Si usted está tomando una dosis de citalopram superior a 40 mg por día, hable con su médico acerca de cambiar la dosis.
- Busque atención médica inmediata si experimenta un ritmo cardíaco irregular, falta de aliento, mareo o desmayo mientras está tomando citalopram.
- Si está tomando citalopram, su médico en ocasiones puede ordenar un electrocardiograma (ECG) para controlar el ritmo cardíaco.
- Lea la Guía del Medicamento cuidadosamente y discuta cualquier pregunta que tenga con su médico.

Información para los profesionales de la salud

- Para el Citalopram se comprobó la relación entre el la prolongación del intervalo QT y la dosis administrada. Citalopram ya no debe ser prescrito a dosis superiores a 40 mg por día.
- Citalopram no debe utilizarse en pacientes con síndrome congénito de QT largo.

- Los pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva, bradiarritmias, predisposición a hipopotasemia o hipomagnesemia debido a una enfermedad concomitante o drogas, están en mayor riesgo de desarrollar Torsade de Pointes.
- La hipopotasemia e hipomagnesemia deben corregirse antes de la administración de citalopram. Los electrolitos deben ser controlados clínicamente.
- Considere la posibilidad de electrocardiogramas más frecuentes (ECG) de seguimiento en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva, bradiarritmias, o pacientes sobre los medicamentos concomitantes que prolonguen el intervalo QT.
- 20 mg por día es la dosis máxima recomendada para pacientes con insuficiencia hepática, que son mayores de 60 años de edad, que son metabolizadores pobres CYP 2C19, o que están tomando concomitante cimetidina (Tagamet ®), debido a que estos factores hacen que se eleven los niveles de Citalopram en sangre, aumentando el riesgo de prolongación del intervalo QT y Torsade de Pointes.
- No se requiere ajuste de dosis para los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada.
- Aconsejar a los pacientes ponerse en contacto con un profesional médico de inmediato si presentan signos y síntomas de frecuencia cardiaca o ritmo anormal mientras está tomando citalopram.”

2. Que mediante radicado No. 2013047901 del 6 de mayo de 2013, el interesado presento respuesta al llamado a revisión de oficio en el cual manifiesta que producto de la referencia no contiene CITALOPRAM.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que, de acuerdo con publicaciones internacionales y recomendaciones de agencias sanitarias como la del Reino Unido, el riesgo de toxicidad cardiaca (prolongación del intervalo QT), aplica para los principios activos escitalopram y citalopram.

Adicionalmente, la Sala hace extensivo a todos los productos con principio activo escitalopram el concepto emitido en el Acta No. 55 de 2011, numeral 3.6.3., con el fin de que se incluya lo siguiente en la información para el paciente y para el prescriptor:

- Escitalopram puede producir prolongación del intervalo QT y Torsade de Pointes.
- Escitalopram no debe utilizarse en pacientes con síndrome congénito de QT largo.

- Los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, bradiarritmias, predisposición a hipopotasemia o hipomagnesemia debido a una enfermedad concomitante o drogas, están en mayor riesgo de desarrollar Torsade de Pointes.
- La hipopotasemia e hipomagnesemia deben corregirse antes de la administración de escitalopram. Los electrolitos deben ser controlados clínicamente.
- Considere la posibilidad de electrocardiogramas más frecuentes (ECG) de seguimiento en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, bradiarritmias, o pacientes sobre los medicamentos concomitantes que prolonguen el intervalo QT.

Lo anterior según concepto emitido mediante Acta No. 01 de 2015, numeral 3.7.2.

3.12.4. ARTAMLO

Expediente : 20076051

Radicado : 2014045805

Fecha : 2014/04/21

Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

Composición: Cada tableta recubierta contiene S-amlodipino besylato equivalente a 5 mg de S-amlodipino base

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos aclarar el concepto emitido mediante Acta No. 28 de 2008, numeral 2.1.6., en lo referente a que productos fueron incluidos en la norma farmacológica 7.3.0.0.N10. Si fueron:

"S Amlodipino Besilato equivalentes a S-Amlodipino Base 5 y 2,5 mg Tabletas".

O

"S-Amlodipino Besilato 5 y 2,5 mg Tabletas".

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido mediante Acta No. 28 de 2008, numeral 2.1.6., en el sentido de

indicar que S-Amlodipino Besilato equivalente a S-Amlodipino Base 5 y 2,5 mg tabletas y se encuentra incluido en la Norma Farmacológica 7.3.0.0.N10.

3.12.5. TERBINAFINA HCI TERBINAFINA CLORHIDRATO 1%

Expediente : 20035037
Radicado : 2013107772
Fecha : 23/09/2013
Interesado : Laboratorios Rety de Colombia S.A.

Composición: Cada 100 mL de suspensión contiene 1g de terbinafina clorhidrato.

Forma farmacéutica: Suspensión tópica.

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y productos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido mediante Acta No. 16 del 2014, numeral 3.1.5.7., por cuanto no se emitió concepto frente a la información farmacológica es decir indicaciones, contraindicaciones y advertencias, posología, vía de administración y condición de venta para el producto en referencia. El interesado propone lo siguiente: "Indicaciones: Tratamiento de la tinea pedis, tinea corporis y tinea cruris". Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la Terbinafina o a cualquiera de sus excipientes. Vía de administración: Tópica. Condición de venta: Venta libre. Posología: Aplicar una o dos veces al día dependiendo de la indicación. Antes de aplicar el medicamento se deben limpiar y secar las superficies afectadas. Una cantidad suficiente del medicamento deberá aplicarse para humedecer la superficie de tratamiento cubriendo la piel afectada y alrededor. Duración y frecuencia del tratamiento: - Tinea corporis, crutis: 1 semana una vez al día. - Tinea pedis: 1 semana una vez al día.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora complementa el concepto emitido mediante Acta No. 16 del 2014, numeral 3.1.5.7., en el sentido de recomendar aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

Indicaciones: Tratamiento de la tinea pedis, tinea corporis y tinea cruris.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la Terbinafina o a cualquiera de sus excipientes.

Vía de administración: Tópica.

Condición de venta: Venta libre.

Posología: Aplicar una o dos veces al día dependiendo de la indicación. Antes de aplicar el medicamento se deben limpiar y secar las superficies afectadas. Una cantidad suficiente del medicamento deberá aplicarse para humedecer la superficie de tratamiento cubriendo la piel afectada y alrededor. Duración y frecuencia del tratamiento: - Tinea corporis, crutis: 1 semana una vez al día. - Tinea pedis: 1 semana una vez al día. Mirar antecedentes

**3.12.6. PREMARIN 0.625 mg
PREMARIN® 0.3 mg**

Expediente : 205809/19908248
Radicado : 2014036132/2014036125 / 15017491 /15017495
Fecha : 10/09/2014
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:

Cada gragea contiene estrógeno conjugados USP 0,625mg
Cada gragea contiene estrógenos conjugados USP 0,3mg

Forma farmacéutica: Tableta cubierta (gragea)

Indicaciones:

Premarin 0.625 mg- Estrógeno-Terapia de reemplazo
Premarin® 0.3 mg - Suplencia estrogénica. Prevención de la osteoporosis.

Contraindicaciones: Embarazo o sospecha de embarazo. Hemorragia uterina anormal sin diagnóstico cáncer de mama confirmado, antecedentes o sospecha del mismo, (excepto en mujeres apropiadamente seleccionadas que están siendo tratadas con tabletas por enfermedad metastásica). Neoplasia estrógeno dependiente, conocida o sospechada (por ejemplo, cáncer endometrial, hiperplasia endometrial) enfermedad tromboembólica arterial activa o antecedentes de enfermedad tromboembólica arterial confirmada (por ejemplo accidente cerebrovascular, infarto del miocardio) o tromboembolia venosa (como por ejemplo tromboembolia venosa profunda, embolia pulmonar). Disfunción o enfermedad hepática activa o crónica. Trastornos trombofílicos conocidos (por ejemplo deficiencia de proteína c, proteína s o antitrombina). Hipersensibilidad a cualquier componente de este medicamento.

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 aclaración del Acta No. 24 de 2014, numerales 3.12.13 y 3.12.14. respecto a que no existe cambio en la forma farmacéutica de tableta recubierta a tableta de liberación prolongada para los productos de la referencia y que solo se trata de un cambio de especificación del ensayo de disolución debido al cambio de método de realización de la prueba.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara los conceptos emitidos mediante Acta No. 24 de 2014, numerales 3.12.13 y 3.12.14., en el sentido de indicar que la forma farmacéutica para el producto de la referencia es tableta recubierta.

**3.12.7. RISPERDAL® TABLETAS 1 mg
RISPERDAL® TABLETAS
RISPERDAL® TABLETAS 3 mg
RISPERDAL® QUICKLET TABLETAS DE 0.5 mg
RISPERDAL® QUICKLET TABLETAS 1 mg
RISPERDAL® QUICKLET TABLETAS DE 2.0 mg
RISPERDAL® 1 mg / mL
RISPERDAL® CONSTA 25 mg SUSPENSION INYECTABLE
RISPERDAL® CONSTA 37.5 mg SUSPENSION INYECTABLE
RISPERDAL® CONSTA® 50 mg POLVO DE LIBERACIÓN
PROLONGADA PARA RECONSTITUIR A SUSPENSIÓN INYECTABLE**

Expediente: 49090 / 49091 / 49092 / 19936267 / 19936268 / 19936269 / 50888 / 19934447 / 19998043 / 20001795
Radicado : 15012018
Fecha : 09/02/2015
Interesado : Janssen Cilag S.A.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido en el Acta No. 20 del 2014, numeral 3.14.4., el cual conceptuó que “el interesado debe incluir en las advertencias lo relacionado con dislipidemia e hiperprolactinemia”, sin embargo hasta la fecha, solo se han reportado eventos adversos relacionados, que no constituyen una advertencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido mediante Acta No. 20 del 2014, numeral 3.14.4., en el sentido de indicar que las reacciones de dislipidemia e hiperprolactinemia puede quedar en el ítem de Reacciones Adversas.

3.12.8. VOLTAREN® AMPOLLAS

Expediente : 20007815
Radicado : 15014696
Fecha : 13/02/2015
Interesado : Winthrop Pharmaceuticals

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido en el Acta No. 02 del 2014, numeral 3.4.4., en el sentido de indicar si la ampliación en contraindicaciones, precauciones, y advertencias es aplicable para todos los productos con registro sanitario vigente, con principio activo y forma farmacéutica similar, de igual forma indicar si es posible resumir las precauciones y advertencia a incluir en el material de envase secundario.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y productos Biológicos de la Comisión Revisora, aplaza la emisión de este concepto por cuanto requiere de mayor estudio por parte de los comisionados.

3.12.9. TEMOZOLOMIDA

Expediente : 20063727
Radicado : 15012860
Fecha : 10/02/2015
Interesado : Nissi S.A.S.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido en el Acta No. 07 del 2014, numeral 3.2.13., por el cual fue negada la solicitud de aprobación de estudios farmacocinéticos para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y productos Biológicos de la Comisión Revisora, aplaza la emisión de este concepto por cuanto requiere de mayor estudio por parte de los comisionados.

3.12.10. CIRCADIN 2 mg COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA

Expediente : 20070927
Radicado : 15011359
Fecha : 06/02/2015
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido en el Acta No. 24 del 2014, numeral 3.2.8., en el sentido de indicar que el resumen de las características del producto y prospecto no fueron conceptuados. Por tanto se solicita aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Resumen de las características del producto
- Prospecto

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora complementa el concepto emitido mediante Acta No. 24 del 2014, numeral 3.2.8., en el sentido de recomendar aprobar el resumen de las características del producto y prospecto radicado bajo el número de la referencia.

3.12.11. NYLAX

Expediente : 19943606
Radicado : 15017405
Fecha : 20/02/2015
Interesado : Procaps S.A.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido en el Acta No. 24 del 2014, numeral 3.11.2., en el sentido de indicar de acuerdo a lo establecido en la resolución No. 2009025533 del 28 de Agosto de 2009, literal C: la reclasificación de Suplementos Dietarios de un medicamento no aplica para los productos con contenido de vitaminas,

minerales u oligoelementos, que se les haya otorgado registro sanitario de medicamentos y cuentas con indicación terapéutica para la prevención, alivio, diagnóstico, tratamiento, curación o rehabilitación de una enfermedad. De acuerdo con lo anterior, este producto no podría reclasificarse ya que está indicado para la prevención de la osteoporosis.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y productos Biológicos de la Comisión Revisora, aplaza la emisión de este concepto por cuanto requiere de mayor estudio por parte de los comisionados.

3.12.12. ALVESCO® (CICLESONIDA) 160 µg

Expediente : 19945723
Radicado : 15013498
Fecha : 11/02/2015
Interesado : Takeda GmbH

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido en el Acta No. 51 del 2013, numeral 3.1.5.2., en el sentido de corregir la forma farmacéutica como sigue a continuación:

Forma farmacéutica del producto: Solución en aerosol

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. 51 de 2013, numeral 3.1.5.2., en el sentido de corregir la forma farmacéutica para el producto de la referencia, siendo lo correcto:

“Forma farmacéutica: Solución en aerosol”

**3.12.13. ENTEROGERMINA® 4000 MILLONES (4 MILLARDOS)/5mL
SUSPENSION ORAL**

Expediente : 20078798
Radicado : 15021138
Fecha : 02/03/2015

Interesado : Sanofi-Aventis de Colombia S.A.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido en el Acta No. 01 del 2015, numeral 3.13.25., en el sentido de corregir la composición como sigue a continuación:

Composición del producto: Cada 5 mL de suspensión oral contiene Esporas de *Bacillus clausii* 4000 millones (4 millardos)

Concepto: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 01 del 2015, numeral 3.13.25., en el sentido de corregir la composición para el producto de la referencia, siendo lo correcto:

“Composición del producto: Cada 5 mL de suspensión oral contiene Esporas de *Bacillus clausii* 4000 millones (4 millardos)”

**3.12.14. CEUMID® COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 1000 mg
CEUMID® 500 mg**

Expediente : 20007895/20007896
Radicado : 15020322
Fecha : 27/03/2015
Interesado : Scandinavia Pharma LTDA.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido en el Acta No. 18 del 2014, numeral 3.4.12., por cuanto no se emitió concepto para el inserto versión 1838707840 – 10/07/14, como se había solicitado.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido mediante Acta No. 18 del 2014, numeral 3.4.12., en el sentido de recomendar aprobar el inserto versión 1838707840 – 10/07/14, para el producto de la referencia.

3.12.15. FLIXONASE® ACUOSO NASAL

Radicado : 15023069

Fecha : 06/03/2015
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.S

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido en el Acta No. 28 del 2014, numeral 3.12.16., ya que si el producto Flixonase® Acuoso Nasal Atomizador se alinea a todos los requisitos definidos en la Resolución 00886 del 29/03/2004 donde se establecen los criterios para la clasificación de los medicamentos de venta sin prescripción facultativa o venta libre, aclarar:

- Con cual de los criterios definidos en la Resolución 00886 del 29/03/2004 para clasificar un medicamento como de venta sin prescripción facultativa o venta libre, el producto objeto de la presente no cumple?
- Cual es la razón por la cual en el Acta No. 28 del 2014, numeral 3.12.16 se dice que *“El principio activo del producto es un corticoesteroide que puede llegar a absorberse, teniendo en cuenta la vía de administración y puede tener efectos adversos serios con su uso a largo plazo”*. Siendo que previamente se aprobó por este mismo Instituto la información que respalda el poco o nulo efecto sistemático del producto con documentación científica como soporte?
- Cual es la razón por la cual en el Acta No. 28 del 2014, numeral 3.12.16 se dice que *“el producto está indicado para una patología que está indicado requiere de diagnóstico y seguimiento médico”*

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y productos Biológicos de la Comisión Revisora, aplaza la emisión de este concepto por cuanto requiere de mayor estudio por parte de los comisionados.

**3.12.16. ELIQUIS® 2.5 mg TABLETAS RECUBIERTAS
ELIQUIS® 5 mg**

Expediente : 20040898/20056956
Radicado : 2014120761/2014120763/15028762
Fecha : 2015/03/19
Interesado : Bristol Myers Squibb de Colombia S.A.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene apixaban 2,5 mg
Cada tableta recubierta contiene apixaban 5 mg

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Eliquis® 2.5 mg Tabletas recubiertas: Prevención de eventos tromboembólicos venosos (ETV) en pacientes adultos sometidos a cirugía programada de cadera o rodilla. Tratamiento de trombosis venosa profunda y embolia pulmonar y para la prevención de trombosis venosa profunda y embolia pulmonar recurrentes.

Eliquis® 5 mg: Reducir el riesgo de accidente cerebrovascular, embolia sistémica y muerte en pacientes con fibrilación auricular no valvular

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al ingrediente activo o a cualquiera de los excipientes. Hemorragia activa clínicamente significativa.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclaración del concepto emitido mediante Acta No. 24 de 2014, numeral 3.1.9.4., en el sentido de aclarar que el cambio de indicaciones y dosificación aplica para Eliquis® 2.5 mg Tabletas Recubiertas y que la aprobación de la información para prescribir y el inserto basado en CCDS 27 DE Junio de 2014, aplica para Eliquis® 2.5 mg Tabletas Recubiertas y Eliquis® 5 mg, lo anterior, conforme a lo solicitado mediante radicados 2014120761 y 2014120763.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto del Acta No. 24 de 2014, numeral 3.1.9.4., en el sentido de indicar que las indicaciones y dosificación son las que se encuentran a continuación:

Indicaciones:

-Prevención de ETV: Cirugía de artroplastia de cadera o rodilla
Prevención de eventos tromboembólicos venosos (ETV) en pacientes adultos sometidos a cirugía programada de reemplazo de cadera o rodilla.

-Prevención de accidente cerebrovascular y embolia sistémica: Fibrilación auricular no valvular (FANV)
Eliquis® está indicado para reducir el riesgo de accidente cerebrovascular, embolia sistémica y muerte en pacientes con fibrilación auricular no valvular.

Dosificación:

Eliquis® puede tomarse con o sin alimento.

Si se olvida tomar una dosis, el paciente debe tomar Eliquis® inmediatamente y continuar tomando el medicamento dos veces al día como lo venía realizando.

-Dosis recomendada:

Prevención de ETV: cirugía de artroscopia de cadera o rodilla

En pacientes quirúrgicos, la dosis recomendada de Eliquis® es 2,5 mg tomados vía oral dos veces al día. La dosis inicial debe tomarse 12 a 24 horas después de la cirugía.

En pacientes sometidos a cirugía de reemplazo de cadera, la duración recomendada del tratamiento es 32 a 38 días.

En pacientes sometidos a cirugía de reemplazo de rodilla, la duración recomendada del tratamiento es de 10 a 14 días.

Prevención de accidente cerebrovascular y embolia sistémica: FANV

La dosis recomendada de Eliquis® es 5 mg tomados dos veces al día vía oral.

Edad, peso corporal, creatinina sérica: En pacientes con al menos 2 de las siguientes características, edad mayor o igual 80 años, peso corporal menor o igual 60 kg o creatinina sérica mayor o igual 1,5 mg/dL (133 micromoles/L), la dosis recomendada de Eliquis® es 2,5 mg dos veces al día.

Adicionalmente la Sala recomienda aprobar la información para prescribir basado en CCDS 27 DE Junio de 2014 y el inserto basado en CCDS 27 DE Junio de 2014

3.12.17. JAKAVI® 5 mg TABLETAS

Expediente: 20085293

Radicado : 2014166049

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos aclarar el concepto emitido mediante Acta No. 03 de 2015, numeral 3.4.1., en el sentido de corregir las versiones del Inserto (prospecto internacional), Información para prescribir (Hoja de datos principal), Información sucinta (Declaración sucinta), siendo lo correcto:

-Inserto (prospecto internacional) versión 2014-PSB/GLC-0692-S-Fecha de distribución 10-jul-2014

-Información para prescribir (Hoja de datos principal) versión 1.3 (2014-PSB/GLC-0692-S-Fecha de distribución 10-jul-2014)

**-Información sucinta (Declaración sucinta) versión 1.3 (2014-PSB/GLC-0692-S-
Fecha de distribución 10-jul-2014)**

3.12.18. REVESVITAE® SOLUCION ORAL RIVASTIGMINA 2 mg/mL

Expediente : 20073431
<Radicado : 2014020529
Fecha : 2014/11/06
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y
Productos Biológicos

Composición: Cada 100 mL de solución oral contiene rivastigmina hidrogenotratrato 320 mg equivalente a rivastigmina base 200 mg

Forma farmacéutica: Solución oral

Indicaciones: Coadyuvante en el tratamiento de pacientes con demencia del tipo alzheimer.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida al principio activo, otros derivados del carbamato o a cualquier excipiente de la formulación precaución cuando utilice el medicamento en paciente con enfermedad del seno o arritmias cardíacas severas en pacientes con sintomatologías sugestiva de estados ulcerosos. No existe experiencia en el tratamiento de pacientes con asma bronquial aguda. Animo vigilante.

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 que se conceptúe respecto a las contraindicaciones y advertencias, dado que el interesado allegó las siguientes contraindicaciones: "El uso de este medicamento está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a rivastigmina, otros derivados del carbamato o a cualquier excipiente de la formulación. Insuficiencia hepática grave, ya que no ha sido estudiado en este grupo de población". Sin embargo Se verificó en Micromedex versión 2002 y se encontró que las contraindicaciones son: "Hipersensibilidad conocida a rivastigmina u otros derivados de carbamato. Debe considerarse riesgo beneficio cuando existan los siguientes problemas: Asma, bronquial activa o latente. Condiciones cardiovasculares como bradicardia o síndrome del seno enfermo (efecto vagotonico en el corazón puede exacerbar condiciones preexistentes), epilepsia o historia de convulsiones, desórdenes metabólicos inestables (pueden ocurrir convulsiones), obstrucción gastrointestinal , obstrucción urinaria (actividad incrementada de tracto gastrointestinal o de vejiga puede

ser peligrosa), historia o úlcera péptica activa (puede exacerbar el incremento de la secreción de ácido gástrico o reactivar la condición)."

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, considera que las Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias para el producto de la referencia deben ser:

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida al principio activo, otros derivados del carbamato o a cualquier excipiente de la formulación, insuficiencia hepática severa, niños, embarazo y lactancia.

Precauciones y advertencias: cuando se utilice el medicamento en pacientes con enfermedad del seno o arritmias cardíacas severas, en pacientes con sintomatología sugestiva de estados ulcerosos, en epilepsia o historia de convulsiones, en obstrucción gastrointestinal, en obstrucción urinaria, en estado de ánimo vigilante. No existe experiencia en el tratamiento de pacientes con asma bronquial aguda.

3.13. INSERTO

3.13.1. KOMBIGLYZE® XR 2,5 mg/1000 mg

Expediente : 20036766
Radicado : 2014167015 / 2014062013
Fecha : 16/12/2014
Interesado : Bristol Myers Squibb de Colombia S.A.

Composición: Cada tableta liberación prolongada contiene saxagliptina 2,5mg y metformina HCL + estearato de magnesio 0,5% equivalente a metformina HCL 1000mg.

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Indicaciones: Kombiglyze® XR está indicado en complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes tipo 2, cuando resulta apropiado el tratamiento con la asociación de saxagliptina y metformina.

Contraindicaciones: - Disfunción renal (p. Ej., concentración sérica de creatinina = 1.5 mg/dl en los varones o = 1.4 mg/dl en las mujeres, o depuración de creatinina anormal),

que también puede ser consecuencia de afecciones como colapso (shock) cardiovascular, infarto agudo de miocardio y septicemia.

- Hipersensibilidad al clorhidrato de metformina.
- Acidosis metabólica aguda o crónica, incluida la cetoacidosis diabética (ésta última debe tratarse con insulina).
- Antecedentes de reacciones graves de hipersensibilidad a Kombiglyze® xr o a la saxagliptina (p.ej. Anafilaxia, edema angioneurótico, afecciones cutáneas exfoliativas).
- Kombiglyze® xr debe interrumpirse temporalmente en pacientes sometidos a estudios radiológicos que impliquen la administración intravascular de medios de contraste yodados porque el uso de tales productos puede provocar una alteración aguda de la función renal.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al concepto emitido en el Acta No. 15 del 2014, numeral 3.13.45., en el sentido de indicar que con base en toda la información clínica disponible, no se ha encontrado que la falla cardiaca debe ser considerada como un riesgo identificado con el uso del producto de la referencia. De esta manera, no se justifica la inclusión de la información para prescribir e inserto de la frase “Aumenta la frecuencia de hospitalización por falla cardiaca”.

Por tanto se solicita la aprobación de los siguientes puntos:

- Información para prescribir Clave 2-2014. Fecha de preparación de la versión: Mayo 2014
- Inserto versión CV.000-716-639.6.0. Fecha de preparación de la versión: Mayo 2014

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presentó respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 15 del 2014, numeral 3.13.45., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el inserto versión CV.000-716-639.6.0. Fecha de preparación de la versión: Mayo 2014 y la Información para prescribir Clave 2-2014. Fecha de preparación de la versión: Mayo 2014, para el producto de la referencia.

3.13.2. GEMCIMIRA® 1 g / 26,3 mL

Expediente : 20064994
Radicado : 2014171823

Fecha : 19/12/2014
Interesado : Hospira Limitada

Composición: Cada vial x 26,3 mL contiene 1 g de gemcitabina.

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Coadyuvante en el tratamiento de pacientes con cáncer pulmonar de células no pequeñas localmente avanzado o metastásico. Para el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma de páncreas localmente avanzado o metastásico. Para pacientes con cáncer pancreático refractario al 5-fu. Tratamiento de cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado metastático y/o asociado a cisplatino. Tratamiento del cáncer de mama solo o en combinación. Tratamiento de carcinoma epitelial de ovario recurrente que ha recaído después de una terapia basada en platinos. Coadyuvante en el tratamiento de cáncer de vejiga avanzado o metastásico.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al producto. Embarazo, lactancia, niños, falla hepática e insuficiencia renal crónica.

Advertencias: La prolongación del tiempo de la infusión y la frecuencia de dosis aumentada ha demostrado que aumenta la toxicidad. El producto puede suprimir la función medular ósea. Requiere de manejo de especialista.

El grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre el inserto versión V3 10 DIC 2014, 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 inserto versión V3 10 DIC 2014, para el producto de la referencia.

3.13.3. GEMCIMIRA 200 mg

Expediente : 20064992
Radicado : 2014171182
Fecha : 19/12/2014
Interesado : Hospira Limitada

Composición: Cada vial contiene 200 g de gemcitabina.

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Coadyuvante en el tratamiento de pacientes con cáncer pulmonar de células no pequeñas localmente avanzado o metastásico. Para el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma de páncreas localmente avanzado o metastásico. Para pacientes con cáncer pancreático refractario al 5-fu. Tratamiento de cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado metastásico y/o asociado a cisplatino. Tratamiento del cáncer de mama solo o en combinación. Tratamiento de carcinoma epitelial de ovario recurrente que ha recaído después de una terapia basada en platinos. Coadyuvante en el tratamiento de pacientes con cáncer de vejiga avanzado o metastásico.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al producto. Embarazo, lactancia niños. Falla hepática e insuficiencia renal crónica. La prolongación del tiempo de la infusión y la frecuencia de dosis aumentada ha demostrado que aumenta la toxicidad - el producto puede suprimir la función medula ósea. Requiere manejo de especialista.

El grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre el inserto versión V3 10 DIC 2014, 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 inserto versión V3 10 DIC 2014, para el producto de la referencia.

3.13.4. ONGLYZA® 2.5 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Expediente : 20017614
Radicado : 2014167006 / 2014062009
Fecha : 16/12/2014
Interesado : Bristol Myers Squibb de Colombia S.A.

Composición: Cada tableta recubierta contiene saxagliptina clorhidrato monohidrato 2,98mg equivalente a saxagliptina 2,5mg

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: Monoterapia y terapia combinada: Onglyza® (saxagliptina) está indicado como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2.

Contraindicaciones: Se recomienda un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave, en pacientes con enfermedad renal en estado terminal que requieran hemodiálisis y en pacientes que estén consumiendo inhibidores potentes de CYP3A4/5. No debe usarse para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 1 ni de la cetoacidosis diabética, ya que no sería eficaz en estos casos. Sólo debe usarse durante el embarazo en caso de necesidad absoluta. Debe tenerse precaución al administrar onglyza a mujeres en período de lactancia. No se ha determinado la seguridad ni la eficacia de onglyza en pacientes pediátricos. Es posible que se requiera una dosis menor de la secreta gogo de insulina, para reducir el riesgo de hipoglucemia cuando se lo usa en combinación con onglyza.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al concepto emitido en el Acta No. 15 del 2014, numeral 3.13.51., en el sentido de indicar que con base en toda la información clínica disponible, no se ha encontrado que la falla cardiaca debe ser considerada como un riesgo identificado con el uso del producto de la referencia. De esta manera, no se justifica la inclusión de la información para prescribir e inserto de la frase “Aumenta la frecuencia de hospitalización por falla cardiaca”.

Por tanto se solicita la aprobación de los siguientes puntos:

- Información para prescribir Clave 2-2014. Fecha de preparación de la versión: Mayo 2014
- Inserto versión CV.000-694-719.6.0. Fecha de preparación de la versión: Mayo 2014

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presentó respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 15 del 2014, numeral 3.13.51., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el inserto versión CV.000-694-719.6.0. Fecha de preparación de la versión: Mayo 2014 y la información para prescribir Clave 2-2014. Fecha de preparación de la versión: Mayo 2014, para el producto de la referencia.

3.13.5. PRIMPERAN SOLUCIÓN

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

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1

Expediente : 19913226
Radicado : 2014110220 / 2014015911
Fecha : 01/09/2014
Interesado : Winthrop Pharmaceuticals de Colombia S.A.

Composición: Cada 100 mL de solución contiene metoclopramida clorhidrato monohidrato equivalente a metoclopramida clorhidrato 100 mg.

Forma farmacéutica: Solución oral

Indicaciones: Antiemético.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad o intolerancia a metoclopramida o a cualquiera de sus componentes.
- Hemorragia gastrointestinal, obstrucción mecánica o perforación u otras condiciones en las que el aumento de la motilidad gastrointestinal sea peligroso.
- Antecedentes de discinesia tardía inducida por metoclopramida o neurolépticos.
- Sospecha o confirmación de feocromocitoma (puede provocar crisis hipertensivas).
- Uso en niños menores de 1 año de edad debido al riesgo de alteraciones extrapiramidales.
- Uso combinado con levodopa por antagonismo mutuo.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al auto No. 2014005872 de 01/07/2014 generado por concepto emitido en el Acta No. 08 del 2014, numeral 3.13.28., en el sentido allegar el inserto y la información para prescribir versión CCDS V08 de 20 de Diciembre de 2013 acorde al Acta No. 02 de 2014, numeral 3.11.4; a excepción de la contraindicación dada para su uso en niños menores de 1 año, debido a que, por directrices corporativas y de cumplimiento con EMA "European Medicines Agency" se solicita mantener esta contraindicación.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presentó respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 08 del 2014, numeral 3.13.28., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el inserto versión CCDS V08 de 20 de Diciembre de 2013 y la información para prescribir versión CCDS V08 de 20 de Diciembre de 2013, para el producto de la referencia.

3.13.6. PRIMPERAN® TABLETAS 10 mg

Expediente : 36632
Radicado : 2014110225 / 2014015925
Fecha : 01/06/2014
Interesado : Winthrop Pharmaceuticals de Colombia S.A.

Composición: Cada tableta contiene metoclopramida clorhidrato monohidrato equivalente a metoclopramida clorhidrato anhidro 10 mg

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Antiemético

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad o intolerancia a metoclopramida o a cualquiera de sus componentes.
- Hemorragia gastrointestinal, obstrucción mecánica o perforación u otras condiciones en las que el aumento de la motilidad gastrointestinal sea peligroso.
- Antecedentes de discinesia tardía inducida por metoclopramida o neurolépticos.
- Sospecha o confirmación de feocromocitoma (puede provocar crisis hipertensivas).
- Uso en niños menores de 1 año de edad debido al riesgo de alteraciones extrapiramidales.
- Uso combinado con levodopa por antagonismo mutuo.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al auto No. 2014006242 de 08/07/2014 generado por concepto emitido en el Acta No. 08 del 2014, numeral 3.13.27., en el sentido allegar el inserto y la información para prescribir versión CCDS V08 de 20 de Diciembre de 2013 acorde al Acta No. 02 de 2014, numeral 3.11.4; a excepción de la contraindicación dada para su uso en niños menores de 1 año, debido a que, por directrices corporativas y de cumplimiento con EMA “European Medicines Agency” se solicita mantener esta contraindicación.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presentó respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 08 del 2014, numeral 3.13.27., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el el inserto versión CCDS V08 de 20 de Diciembre de 2013 y la información para prescribir versión CCDS V08 de 20 de Diciembre de 2013 para el producto de la referencia.

3.13.7. PRIMPERAN® AMPOLLAS

Expediente : 36629
Radicado : 2014110340 / 2014015923
Fecha : 01/09/2014
Interesado : Winthrop Pharmaceuticals de Colombia S.A.

Composición: Cada ampolla de 2 mL contiene 10 mg de metoclopramida clorhidrato

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Antiemético.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad o intolerancia a metoclopramida o a cualquiera de sus componentes.
- Hemorragia gastrointestinal, obstrucción mecánica o perforación u otras condiciones en las que el aumento de la motilidad gastrointestinal sea peligroso.
- Antecedentes de discinesia tardía inducida por metoclopramida o neurolépticos.
- Sospecha o confirmación de feocromocitoma (puede provocar crisis hipertensivas).
- Uso en niños menores de 1 año de edad debido al riesgo de alteraciones extrapiramidales.
- Uso combinado con levodopa por antagonismo mutuo.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al auto No. 2014006063 de 03/07/2014 generado por concepto emitido en el Acta No. 08 del 2014, numeral 3.13.29., en el sentido allegar el inserto y la información para prescribir versión CCDS V08 de 20 de Diciembre de 2013 acorde al Acta No. 02 de 2014, numeral 3.11.4; a excepción de la contraindicación dada para su uso en niños menores de 1 año, debido a que, por directrices corporativas y de cumplimiento con EMA “European Medicines Agency” se solicita mantener esta contraindicación.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presentó respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 08 del 2014, numeral 3.13.29., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el inserto versión CCDS V08 de 20 de Diciembre de 2013 y la información para prescribir versión CCDS V08 de 20 de Diciembre de 2013 para el producto de la referencia.

3.13.8. PLASIL ENZIMATICO

Expediente : 1981015
Radicado : 2014107094 / 2014015917
Fecha : 26/08/2014
Interesado : Sanofi-Aventis de Colombia S.A.

Composición: Cada gragea contiene: pancreatina 210,00 U FIP, monoclóhidrato de metoclopramida 6,36 mg., bromelina 35000 U FIP, dimeticona 57,90 mg, dehidrocolato de sodio 20,00 mg

Forma farmacéutica: Tableta cubierta (gragea)

Indicaciones: Dispepsias gastrointestinales biliares o pancreáticas.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad o intolerancia a metoclopramida o a cualquiera de sus componentes. Hemorragia gastrointestinal, obstrucción mecánica o perforación u otras condiciones en las que el aumento de la motilidad gastrointestinal sea peligroso. Antecedentes de discinesia tardía inducida por metoclopramida o neurolépticos. Sospecha o confirmación de feocromocitoma, por el riesgo de episodios de hipertensión severa. Uso en niños menores de 1 año de edad debido al riesgo de alteraciones extrapiramidales. Uso combinado con levodopa por antagonismo mutuo.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al auto No. 2014006062 de 03/07/2014 generado por concepto emitido en el Acta No. 08 del 2014, numeral 3.13.22., en el sentido allegar el inserto y la información para prescribir versión CCDS V08 de 20 de Diciembre de 2013; así mismo se aclara que el producto ni la forma farmacéutica están indicados en niños menores de 1 año, lo cual está explícitamente incluido en las contraindicaciones del inserto y de la información para prescribir.

Con respecto a la carta dirigida a los profesionales de la salud, informan que la compañía que acoge el concepto emitido por la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presentó respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 08 del 2014, numeral 3.13.22., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el inserto y la

información para prescribir versión CCDS V08 de 20 de Diciembre de 2013, para el producto de la referencia.

3.13.9. MARTESIA® 300 mg

Expediente : 20015005
Radicado : 2014148803 / 2013116037
Fecha : 13/11/2014
Interesado : Scandinavia Pharma Ltda.

Composición: Pregabalina 300 mg Cápsula dura

Forma farmacéutica: Capsula dura

Indicaciones: Coadyuvante de convulsiones parciales, con o sin generalización secundaria, en pacientes a partir de los 12 años de edad. Tratamiento del dolor neuropático periférico en adultos. Tratamiento del dolor neuropático central en adultos. Manejo de síndrome de fibromialgia. Para el manejo del trastorno de la ansiedad generalizada (TAG)

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

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al auto No. 2014009596 de 03/07/2014, en el sentido allegar el inserto versión 2054402840-07/10/13, 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 inserto versión 2054402840-07/10/13 para el producto de la referencia.

3.13.10. BORTEZOMIB 3.5mg

Expediente : 20054878
Radicado : 2014048015
Fecha : 20/11/2014
Fecha C.R. :

Interesado : Venus Remedies Limited

Composición: Cada vial de polvo liofilizado esteril contiene 3.5 mg de bortezomib

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Terapia combinada para el tratamiento del mieloma múltiple en pacientes que previamente no han recibido tratamiento. Tratamiento de mieloma múltiple en pacientes que han recibido cuando menos una terapia previa. Tratamiento de linfoma de células del manto en pacientes que han recibido cuando menos una terapia previa.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al bortezomib, al boro o al manitol. úsese con precaución cuando se administre concomitantemente con medicaciones asociadas a neuropatía periférica o hipotensión, en pacientes con historia de alergias o asma, en pacientes que presenten alteraciones hidroelectrolíticas o del balance ácido-base, en pacientes con disminución en el flujo hepático, hipotensión y deshidratación, mielosupresión o historia de neuropatía periférica o falla renal.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al auto No. 2014010095 generado por concepto emitido en el Acta No. 15 del 2014, numeral 3.13.35., en el sentido allegar el inserto y la información para prescribir versión 2; para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presentó respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 15 del 2014, numeral 3.13.35., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el inserto y la información para prescribir versión 2 para el producto de la referencia.

3.13.11. FORMITEX

Expediente : 19935953
Radicado : 2014050700
Fecha : 2014/02/05
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos

Composición: Frasco-Ampula contiene ciclofosfamida monohidrato equivalente a ciclofosfamida anhidra 200 mg

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Para el manejo de algunas leucemias agudas como leucemia mielógena y leucemia monocítica aguda. Asimismo, en leucemias crónicas como leucemia granulocítica crónica y en leucemia linfocítica crónica. Utilizado en linfoma de hodgkin y no hodgking estadio III y IV, en linfoma linfocítico difuso o nodular, linfoma de células mixtas, en linfoma histiocítico y en linfoma de burkitt. Tratamiento de carcinoma de pulmón, adenocarcinoma de ovario, neuroblastoma, cáncer de mama, retinoblastoma, carcinoma de cervix, de vejiga, de endometrio, carcinoma prostático, testicular y en tumor de wilms. Mieloma múltiple, en micosis fungoide, en sarcoma de ewing, osteosarcoma y en sarcoma de tejidos blandos, también se ha utilizado como agente inmjinosupresor en artritis reumatoide y en otras enfermedades autoinmunes como polimiositis, esclerosis múltiple, granulomatosis de wegener y en lupus eritematosos sistémico.

Contraindicaciones: No se administre a personas con antecedentes de hipersensibilidad a la ciclofosfamida. El uso continuo de ciclofosfamida está contraindicado en pacientes con depresión grave de médula ósea y en presencia de infecciones no tratadas. Asimismo, no deberá ser utilizada durante el embarazo y la lactancia. Las dosis de ciclofosfamida deben ser ajustadas individualmente para cada paciente de acuerdo a la respuesta clínica y/o la presencia de toxicidad. Se debe suspender el tratamiento ante cualquier signo de cistitis hemorrágica y la reanudación debe ser con mucha precaución ya que la recurrencia es común. La administración debe ser bajo la supervisión de un médico con experiencia en quimioterapia antineoplásica e inumonosupresora.

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos conceptuar sobre el inserto allegado por el interesado.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el inserto radicado bajo número 2014050700 para el producto de la referencia.

Para dar cumplimiento al artículo 15 de la Resolución 2014033531 de 2014 se deja constancia en la presente acta que los asuntos relacionados en los numerales del 3.1.al 3.13. 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 27 de marzo de 2015, se da por terminada la sesión ordinaria – presencial.

Se firma por los que en ella intervinieron:

JORGE OLARTE CARO
Miembro SEMPB Comisión Revisora

OLGA CLEMENCIA BURITICÁ A.
Miembro SEMPB Comisión Revisora

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEMPB Comisión Revisora

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEMPB Comisión Revisora

**LUCÍA DEL ROSARIO ARTEAGA DE
GARCÍA**
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

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

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1