

COMISIÓN REVISORA
SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS

ACTA No. 25

SESIÓN EXTRA ORDINARIA - PRESENCIAL

07 DE OCTUBRE DE 2016

- 1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM**
- 2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR**
- 3. TEMAS A TRATAR**
 - 3.1. EVALUACIONES FARMACOLÓGICAS**
 - 3.1.1. MEDICAMENTO NUEVO**
 - 3.1.3. PRODUCTO BIOLÓGICO**
 - 3.1.4. NUEVAS ASOCIACIONES**
 - 3.1.5. NUEVAS FORMAS FARMACÉUTICAS**
 - 3.1.6. NUEVA CONCENTRACIÓN**
 - 3.1.7. INCLUSIÓN EN NORMAS FARMACOLÓGICAS**
 - 3.1.9. NUEVA DOSIFICACIÓN**
 - 3.2. ESTUDIOS DE BIOEQUIVALENCIA**
 - 3.3. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES**
 - 3.6. INFORMES DE SEGURIDAD**
 - 3.7. RESPUESTAS A LLAMADOS A REVISIÓN DE OFICIO**
 - 3.8. RECURSOS DE REPOSICIÓN**
 - 3.10. DERECHOS DE PETICIÓN**
 - 3.11. CONSULTAS**
 - 3.12. ACLARACIONES**
 - 3.16. UNIFICACIONES**

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

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

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

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

2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR

No aplica

3. TEMAS A TRATAR

3.1. EVALUACIONES FARMACOLÓGICAS

3.1.1. MEDICAMENTO NUEVO

A) MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.1.1.1. KEVZARA®

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

Composición:

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

Forma farmacéutica: Solución para inyección subcutánea en jeringa pre llenada

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

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

Precauciones y Advertencias:

Precacuciones:

- Inmunosupresión

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

- Insuficiencia hepática

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

- Vacunación

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

Advertencias:

- Infecciones serias:

Infecciones serias y a veces fatales a causa de bacterias, micobacterias, micosis invasivas, virus u otros patógenos oportunistas han sido informadas en pacientes que recibieron agentes inmunosupresores para artritis reumatoide (AR). Las infecciones serias observadas más frecuentemente con Sarilumab incluyeron neumonía y celulitis. Entre las infecciones oportunistas con Sarilumab se reportó tuberculosis, candidiasis y *Pneumocystis*. Algunos pacientes presentaron enfermedad diseminada en lugar de

localizada y frecuentemente utilizaban inmunosupresores concomitantes como metotrexate o corticosteroides, que junto a la AR puede predisponerlos a infecciones. Aunque no se informaron en los estudios clínicos de Sarilumab, otras infecciones serias (ej. histoplasmosis, *Cryptococcus*, aspergilosis) fueron reportadas en los pacientes que recibían otros agentes inmunosupresores para el tratamiento de AR.

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

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

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

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

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

Tuberculosis

Se evalúan los factores de riesgo de tuberculosis y los pacientes deben someterse a la prueba de infección latente antes de iniciar el tratamiento con Sarilumab. Pacientes con tuberculosis latente deben tratarse con terapia antimicobacteriana estándar antes de iniciar Kevzara® (Sarilumab). Considere la terapia anti-tuberculosis antes de iniciar Sarilumab en los pacientes con antecedentes de tuberculosis latente o activa, para quienes no es posible confirmar un curso de tratamiento adecuado y para los pacientes con prueba negativa de tuberculosis latente, pero que presentan factores de riesgo para infección por tuberculosis. Al considerar la terapia anti-tuberculosis, es conveniente consultar con un médico experto en tuberculosis.

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

Reactivación Viral

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

- Parámetros de laboratorio:

- Neutrófilos

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

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

- Recuentos de plaquetas

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

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

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

- Enzimas hepáticas

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

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

- Anormalidades de lípidos



CO-SC-7341-1

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

- Interacciones con sustratos del CYP450:

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

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

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

- Vacunas vivas:

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

Dosificación y Grupo Etario:

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

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

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

Vía de Administración: Subcutánea, endovenoso

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

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

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

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

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

Composición: Cada mL contiene de 100 mg de mepolizumab

Forma farmacéutica: polvo para solución

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

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a Mepolizumab o cualquiera de los excipientes.

Precauciones y Advertencias:

Nucala no debe usarse para tratar las exacerbaciones del asma aguda.

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

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

Hipersensibilidad y Reacciones de Administración:

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

Infecciones parasitarias:

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

Reacciones adversas:

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

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

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

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

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

Dosificación y Grupo Etario:

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

Poblaciones:

Adultos:

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

Niños (hasta 12 años de edad):

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

Ancianos (65 años o mayores):

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

Afección renal:

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

Afección hepática:

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

Vía de Administración: Subcutánea

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

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

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

Composición: Cada mL contiene de 100 mg de mepolizumab

Forma farmacéutica: polvo para solución

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

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a Mepolizumab o cualquiera de los excipientes.

Precauciones y Advertencias:

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

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

Hipersensibilidad y Reacciones de Administración:

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

Infecciones parasitarias:

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

Reacciones adversas:

La seguridad de Nucala se estudió en un programa de desarrollo clínico en el asma eosinofílica grave, que incluyó tres estudios con asignación al azar, controlados con placebo, multicéntricos (n=1327). Los sujetos recibieron ya sea Mepolizumab o placebo por vía subcutánea (SC) o intravenosa (IV) durante los estudios clínicos de 24 a 52 semanas de duración. Las reacciones adversas relacionadas con Nucala100 mg administrado por vía subcutánea (n=263) se presentan en la tabla que aparece más adelante.

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

Clase de sistema órgano	Reacciones adversas	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Faringitis Infección de vías respiratorias inferiores Infección de vías urinarias	Frecuente Frecuente Frecuente

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

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

Dosificación y Grupo Etario:

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

Poblaciones:

Adultos:

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

Niños (hasta 12 años de edad):

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

Ancianos (65 años o mayores):

No se recomienda ajustar la dosis en pacientes de 65 años de edad o mayores.

Afección renal:

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

Afección hepática:

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

Vía de Administración: Subcutánea

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 16.7.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto y la información para prescribir a la indicación aprobada en este concepto.

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

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

3.1.1.3. BLINCYTO

Expediente : 20112074
Radicado : 2016095454
Fecha : 15/07/2016
Interesado : Amgen Biotecnológica S.A.S.
Fabricante : Boehringer Ingelheim Pharma GmbH Co. KG

Composición: Cada vial contiene 38,5 µg de blinatumomab sin conservantes.

Después de reconstituir con 3 mL de agua para inyección estéril sin conservantes, el volumen total resultante de solución reconstituida es de aproximadamente 3,1 mL y la concentración final de la solución es 12,5 mcg/mL de blinatumomab.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstitución.

Indicaciones: Blincyto está indicado para el tratamiento de adultos con leucemia linfoblástica aguda (LLA) de precursores de células B, cromosoma Philadelphia negativo, en recaída o refractaria.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad

Blinicyto está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a blinatumomab u otro componente de la formulación del producto.

Precauciones y Advertencias:

Eventos Neurológicos:

Se han observado eventos neurológicos en pacientes que reciben BLINCYTO. Los eventos neurológicos de Grado 3 o superior (severos o que amenazan la vida) después del inicio de la administración de Blincyto incluyeron encefalopatía, convulsiones, trastornos del habla, alteraciones de la conciencia, confusión y desorientación, y alteraciones de la coordinación y el equilibrio. La mediana de tiempo hasta el inicio de un evento neurológico fue 9 días y la mayoría de los eventos se resolvieron y con poca frecuencia conllevaron a la interrupción del tratamiento con Blincyto. Se reportaron algunos eventos con un desenlace fatal.

Existe experiencia limitada con Blincyto en pacientes con leucemia linfoblástica aguda (LLA) activa en el sistema nervioso central (SNC) o antecedentes de eventos neurológicos. Pacientes con antecedentes o presencia de patologías del SNC clínicamente relevantes fueron excluidos de los ensayos clínicos.

Los pacientes que reciben Blincyto deben ser evaluados clínicamente para identificar signos y síntomas de eventos neurológicos. El manejo de estos signos y síntomas puede requerir interrupción temporal o definitiva de Blincyto.

Infecciones:

Los pacientes con LLA están inmunocomprometidos y por ende en un mayor riesgo de infecciones serias. En los pacientes que reciben Blincyto se han observado infecciones serias, que incluyen sepsis, neumonía, bacteriemia, infecciones oportunistas, e infecciones del sitio del catéter, algunas de éstas fueron de amenaza para la vida o fatales. Los pacientes con estado funcional según la Escala del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ≥ 2 , experimentaron una mayor incidencia de infecciones

serías comparado con los pacientes con estado funcional *ECOG* < 2. Existe experiencia limitada con Blincyto en pacientes con infección activa no controlada.

Evaluar a los pacientes con relación a signos y síntomas de infección y tratarlos apropiadamente. El manejo de infecciones puede requerir interrupción temporal o definitiva de Blincyto.

Blincyto debe prepararse por personal capacitado de manera apropiada en manipulaciones asépticas y mezcla de medicamentos oncológicos. La técnica aséptica debe ser estrictamente observada en el momento de preparar la solución para la infusión y al realizar el cuidado rutinario del catéter.

Síndrome de Liberación de Citoquinas:

El Síndrome de Liberación de Citoquinas (SLC), que podría amenazar la vida o ser fatal, fue reportado en pacientes recibiendo Blincyto.

Los eventos adversos serios que podrían estar asociados con SLC incluyen pirexia, astenia, cefalea, hipotensión, incremento de la bilirrubina total y náuseas; estos eventos conllevaron a la interrupción de Blincyto con poca frecuencia. En algunos casos, la coagulación intravascular diseminada (CID), el síndrome de fuga capilar (SFC) y la linfocitosis hemofagocítica/síndrome de activación macrofágica (LH/SAM) se han reportado en el contexto de SLC. Los pacientes deben ser evaluados cuidadosamente en busca de signos o síntomas de estos eventos.

Para mitigar el riesgo de SLC es importante iniciar la administración de Blincyto (Ciclo 1, Días 1 a 7) a la dosis de inicio recomendada. El manejo de eventos de SLC puede requerir la interrupción temporal o permanente de Blincyto.

Reacciones a la Infusión:

Las reacciones asociadas a la infusión pueden ser clínicamente indistinguibles de las manifestaciones del síndrome de liberación de citoquinas (SLC).

Los pacientes deben ser observados cuidadosamente en busca de reacciones asociadas a la infusión, especialmente durante la primera infusión del primer ciclo, y tratados apropiadamente. El manejo de las reacciones asociadas a la infusión puede requerir la interrupción temporal o definitiva de BLINCYTO.

Síndrome de Lisis Tumoral:

El síndrome de lisis tumoral (SLT), que podría amenazar la vida o ser fatal, se ha observado en pacientes recibiendo Blincyto.

Las medidas profilácticas adecuadas incluyendo hidratación deben utilizarse para la prevención del SLT durante el tratamiento con Blincyto. Los pacientes deben ser evaluados cuidadosamente en busca de signos o síntomas del SLT. El manejo de estos eventos puede requerir la interrupción temporal o definitiva de Blincyto.

Neutropenia y Neutropenia Febril:

La neutropenia y la neutropenia febril, incluyendo los casos que amenazan la vida, se han observado en pacientes recibiendo Blincyto. Se deben monitorizar los parámetros de laboratorio (incluyendo, pero no limitado a, el recuento de glóbulos blancos y el recuento absoluto de neutrófilos) durante la infusión con Blincyto y tratarse apropiadamente.

Errores de Medicación:

Se han observado errores de medicación con el tratamiento de Blincyto. Es muy importante que las instrucciones para la preparación (incluida la mezcla) y administración sean seguidas estrictamente para minimizar los errores de medicación (incluyendo dosis insuficientes y excesivas).

Elevación de las Enzimas Hepáticas:

El tratamiento con Blincyto se ha asociado con las elevaciones transitorias de las enzimas hepáticas. La mayoría de estos eventos se observaron en la primera semana de inicio con Blincyto y no requirieron interrupción temporal o definitiva de Blincyto.

Se debe monitorizar la alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), la gamma glutamil transferasa (GGT), y la bilirrubina total en sangre antes de iniciar y durante el tratamiento con Blincyto.

Pancreatitis:

Se ha reportado pancreatitis, que amenaza la vida o fatal, en pacientes recibiendo Blincyto en los ensayos clínicos y en el marco postcomercialización. La terapia con dosis altas de esteroides pudo haber contribuido en algunos casos a la pancreatitis.

Se debe evaluar aquellos pacientes que desarrollen signos y síntomas de pancreatitis. El manejo de pancreatitis puede requerir la interrupción temporal o definitiva de Blincyto.

Leucoencefalopatía:

Se han observado cambios en las imágenes de resonancia magnética (IRM) craneales que presentan leucoencefalopatía en pacientes recibiendo Blincyto, especialmente en pacientes con tratamiento previo con irradiación craneal y quimioterapia antileucémica (incluyendo metotrexato sistémico a altas dosis o citarabina intratecal). Se desconoce la relevancia clínica de estos cambios en las imágenes.

Reacciones adversas:

Clase de Sistema de Órganos	Reacción Adversa
Infecciones e infestaciones	Otras infecciones por patógenos, infecciones bacterianas, infecciones fúngicas, infecciones virales, neumonía, sepsis
Trastornos del sistema linfático y de la sangre	Neutropenia febril, anemia, neutropenia, trombocitopenia, leucopenia, leucocitosis, linfopenia, histiocitosis hemofagocítica
Trastornos del sistema inmunológico	Síndrome de liberación de citoquinas, tormenta de citoquinas e hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y nutrición	Hipopotasemia, hiperglucemia, hipomagnesemia, síndrome de lisis tumoral, hipoalbuminemia
Trastornos psiquiátricos	Insomnio, confusión, desorientación
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea, temblor, mareo, encefalopatía, parestesia, afasia, convulsión, deterioro de la memoria, trastorno cognitivo, trastorno del habla
Trastornos cardíacos	Taquicardia
Trastornos vasculares	Hipotensión, síndrome de fuga capilar
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Tos
Trastornos gastrointestinales	Naúseas, estreñimiento, diarrea, dolor abdominal, vómito
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Rash
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Dolor lumbar, dolor en las extremidades, artralgia, dolor óseo
Trastornos	Pirexia, edema periférico, fatiga,

Clase de Sistema de Órganos	Reacción Adversa
generales y condiciones del sitio de la administración	escalofríos, dolor torácico, edema
Exámenes complementarios	Aumento de peso, disminución de inmunoglobulinas, aumento de bilirrubina en la sangre, aumento de enzimas hepáticas incluyendo alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, y gamma glutamil transferasa
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones del procedimiento	Reacciones asociadas a la infusión y síntomas asociados incluyendo sibilancias, rubefacción, edema facial, disnea, hipotensión, e hipertensión

Interacciones:

No se han realizado estudios formales de interacción de medicamentos con Blincyto. Se espera que Blincyto no afecte las actividades de la enzima CYP450.

Los resultados de un ensayo *in vitro* en hepatocitos humanos sugieren que blinatumomab no afectó las actividades de la enzima CYP450.

La elevación transitoria de las citoquinas puede afectar las actividades de la enzima CYP450. Basado en el modelo farmacocinético basado en fisiología (PBPK), el efecto de la elevación transitoria de citoquinas sobre las actividades de las enzimas CYP450 es menor del 30%, durando menos de una semana; el efecto sobre la exposición a los sustratos sensibles a CYP450 es menor que el doble. Por lo tanto, la elevación de citoquinas mediada por blinatumomab parece tener bajo potencial de interacción con medicamentos clínicamente significativa.

Dosificación y Grupo Etario:

Dosis:

Blincyto se administra como una infusión intravenosa continua administrada a una velocidad de flujo constante utilizando una bomba de infusión. Un ciclo del tratamiento corresponde a 4 semanas de infusión continua. Cada ciclo del tratamiento se separa por un intervalo de reposo sin tratamiento de 2 semanas. Los pacientes pueden recibir 2 ciclos de tratamiento de inducción seguido de 3 ciclos adicionales del tratamiento de consolidación de Blincyto.

Las bolsas para infusión de Blincyto deben prepararse para su infusión durante 24 horas, 48 horas, 72 horas, o 96 horas.

Dosis Inicial:

La dosis inicial recomendada de Blincyto en el primer ciclo es de 9 mcg/día durante 1 semana (primeros 7 días) del tratamiento.

Dosis Subsiguientes:

Aumentar la dosis a 28 mcg/día iniciando la semana 2 hasta la semana 4 del primer ciclo. Todos los ciclos subsiguientes deben dosificarse a 28 mcg/día durante el periodo de tratamiento de 4 semanas.

Se recomienda hospitalización como mínimo en los primeros 9 días del primer ciclo y los primeros 2 días del segundo ciclo. Para todos los inicios y reinicios de todos los ciclos subsiguientes (por ejemplo, si el tratamiento se interrumpe por 4 o más horas), se recomienda hospitalización o supervisión de un profesional de la salud.

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
- Declaración como nueva entidad química según lo establecido en el Decreto 2085 de 2002
- Protección de Información No Divulgada
- Inserto versión 1 Junio de 2016
- Información para prescribir versión 1 Junio de 2016

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

Composición: Cada vial contiene 38,5 µg de blinatumomab sin conservantes.

Después de reconstituir con 3 mL de agua para inyección estéril sin conservantes, el volumen total resultante de solución reconstituida es de aproximadamente 3,1 mL y la concentración final de la solución es 12,5 mcg/mL de blinatumomab.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstitución.

Indicaciones: Blincyto está indicado para el tratamiento de adultos con leucemia linfoblástica aguda (LLA) de precursores de células B, cromosoma Philadelphia negativo, en recaída o refractaria.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad

Blincyto está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a blinatumomab u otro componente de la formulación del producto.

Precauciones y Advertencias:

Eventos Neurológicos:

Se han observado eventos neurológicos en pacientes que reciben Blincyto. Los eventos neurológicos de Grado 3 o superior (severos o que amenazan la vida) después del inicio de la administración de Blincyto incluyeron encefalopatía, convulsiones, trastornos del habla, alteraciones de la conciencia, confusión y desorientación, y alteraciones de la coordinación y el equilibrio. La mediana de tiempo hasta el inicio de un evento neurológico fue 9 días y la mayoría de los eventos se resolvieron y con poca frecuencia conllevaron a la interrupción del tratamiento con Blincyto. Se reportaron algunos eventos con un desenlace fatal.

Existe experiencia limitada con Blincyto en pacientes con leucemia linfoblástica aguda (LLA) activa en el sistema nervioso central (SNC) o antecedentes de eventos neurológicos. Pacientes con antecedentes o presencia de patologías del SNC clínicamente relevantes fueron excluidos de los ensayos clínicos.

Los pacientes que reciben Blincyto deben ser evaluados clínicamente para identificar signos y síntomas de eventos neurológicos. El manejo de estos signos y síntomas puede requerir interrupción temporal o definitiva de Blincyto.

Infecciones:

Los pacientes con LLA están inmunocomprometidos y por ende en un mayor riesgo de infecciones serias. En los pacientes que reciben Blincyto se han observado infecciones serias, que incluyen sepsis, neumonía, bacteriemia, infecciones oportunistas, e infecciones del sitio del catéter, algunas de éstas fueron de amenaza para la vida o fatales. Los pacientes con estado funcional

según la Escala del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ≥ 2 , experimentaron una mayor incidencia de infecciones serias comparado con los pacientes con estado funcional ECOG < 2 . Existe experiencia limitada con Blincyto en pacientes con infección activa no controlada.

Evaluar a los pacientes con relación a signos y síntomas de infección y tratarlos apropiadamente. El manejo de infecciones puede requerir interrupción temporal o definitiva de Blincyto.

Blincyto debe prepararse por personal capacitado de manera apropiada en manipulaciones asépticas y mezcla de medicamentos oncológicos. La técnica aséptica debe ser estrictamente observada en el momento de preparar la solución para la infusión y al realizar el cuidado rutinario del catéter.

Síndrome de Liberación de Citoquinas:

El Síndrome de Liberación de Citoquinas (SLC), que podría amenazar la vida o ser fatal, fue reportado en pacientes recibiendo Blincyto.

Los eventos adversos serios que podrían estar asociados con SLC incluyen pirexia, astenia, cefalea, hipotensión, incremento de la bilirrubina total y náuseas; estos eventos conllevaron a la interrupción de Blincyto con poca frecuencia. En algunos casos, la coagulación intravascular diseminada (CID), el síndrome de fuga capilar (SFC) y la linfocitosis hemofagocítica/síndrome de activación macrofágica (LH/SAM) se han reportado en el contexto de SLC. Los pacientes deben ser evaluados cuidadosamente en busca de signos o síntomas de estos eventos.

Para mitigar el riesgo de SLC es importante iniciar la administración de Blincyto (Ciclo 1, Días 1 a 7) a la dosis de inicio recomendada. El manejo de eventos de SLC puede requerir la interrupción temporal o permanente de Blincyto.

Reacciones a la Infusión:

Las reacciones asociadas a la infusión pueden ser clínicamente indistinguibles de las manifestaciones del síndrome de liberación de citoquinas (SLC).

Los pacientes deben ser observados cuidadosamente en busca de reacciones asociadas a la infusión, especialmente durante la primera infusión del primer ciclo, y tratados apropiadamente. El manejo de las reacciones asociadas a la infusión puede requerir la interrupción temporal o definitiva de BLINCYTO.

Síndrome de Lisis Tumoral:

El síndrome de lisis tumoral (SLT), que podría amenazar la vida o ser fatal, se ha observado en pacientes recibiendo Blincyto.

Las medidas profilácticas adecuadas incluyendo hidratación deben utilizarse para la prevención del SLT durante el tratamiento con Blincyto. Los pacientes deben ser evaluados cuidadosamente en busca de signos o síntomas del SLT. El manejo de estos eventos puede requerir la interrupción temporal o definitiva de Blincyto.

Neutropenia y Neutropenia Febril:

La neutropenia y la neutropenia febril, incluyendo los casos que amenazan la vida, se han observado en pacientes recibiendo Blincyto. Se deben monitorizar los parámetros de laboratorio (incluyendo, pero no limitado a, el recuento de glóbulos blancos y el recuento absoluto de neutrófilos) durante la infusión con Blincyto y tratarse apropiadamente.

Errores de Medicación:

Se han observado errores de medicación con el tratamiento de Blincyto. Es muy importante que las instrucciones para la preparación (incluida la mezcla) y administración sean seguidas estrictamente para minimizar los errores de medicación (incluyendo dosis insuficientes y excesivas).

Elevación de las Enzimas Hepáticas:

El tratamiento con Blincyto se ha asociado con las elevaciones transitorias de las enzimas hepáticas. La mayoría de estos eventos se observaron en la primera semana de inicio con Blincyto y no requirieron interrupción temporal o definitiva de Blincyto.

Se debe monitorizar la alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), la gamma glutamil transferasa (GGT), y la bilirrubina total en sangre antes de iniciar y durante el tratamiento con Blincyto.

Pancreatitis:

Se ha reportado pancreatitis, que amenaza la vida o fatal, en pacientes recibiendo Blincyto en los ensayos clínicos y en el marco postcomercialización. La terapia con dosis altas de esteroides pudo haber contribuido en algunos casos a la pancreatitis.

Se debe evaluar aquellos pacientes que desarrollen signos y síntomas de pancreatitis. El manejo de pancreatitis puede requerir la interrupción temporal o definitiva de Blincyto.

Leucoencefalopatía:

Se han observado cambios en las imágenes de resonancia magnética (IRM) craneales que presentan leucoencefalopatía en pacientes recibiendo Blincyto, especialmente en pacientes con tratamiento previo con irradiación craneal y quimioterapia antileucémica (incluyendo metotrexato sistémico a altas dosis o citarabina intratecal). Se desconoce la relevancia clínica de estos cambios en las imágenes.

Reacciones adversas:

Clase de Sistema de Órganos	Reacción Adversa
Infecciones e infestaciones	Otras infecciones por patógenos, bacterianas, infecciones fúngicas, infecciones virales, neumonía, sepsis
Trastornos del sistema linfático y de la sangre	Neutropenia febril, anemia, neutropenia, trombocitopenia, leucopenia, leucocitosis, linfopenia, histiocitosis hemofagocítica
Trastornos del sistema inmunológico	Síndrome de liberación de citoquinas, tormenta de citoquinas e hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y nutrición	Hipopotasemia, hiperglucemia, hipomagnesemia, síndrome de lisis tumoral, hipoalbuminemia
Trastornos psiquiátricos	Insomnio, confusión, desorientación
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea, temblor, mareo, encefalopatía, parestesia, afasia, convulsión, deterioro de la memoria, trastorno cognitivo, trastorno del habla
Trastornos cardiacos	Taquicardia
Trastornos vasculares	Hipotensión, síndrome de fuga capilar
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Tos
Trastornos	Naúseas, estreñimiento, diarrea,

Clase de Sistema de Órganos	Reacción Adversa
gastrointestinales	dolor abdominal, vómito
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Rash
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Dolor lumbar, dolor en las extremidades, artralgia, dolor óseo
Trastornos generales y condiciones del sitio de la administración	Pirexia, edema periférico, fatiga, escalofríos, dolor torácico, edema
Exámenes complementarios	Aumento de peso, disminución de inmunoglobulinas, aumento de bilirrubina en la sangre, aumento de enzimas hepáticas incluyendo alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, y gamma glutamil transferasa
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones del procedimiento	Reacciones asociadas a la infusión y síntomas asociados incluyendo sibilancias, rubefacción, edema facial, disnea, hipotensión, e hipertensión

Interacciones:

No se han realizado estudios formales de interacción de medicamentos con Blincyto. Se espera que Blincyto no afecte las actividades de la enzima CYP450.

Los resultados de un ensayo *in vitro* en hepatocitos humanos sugieren que blinatumomab no afectó las actividades de la enzima CYP450.

La elevación transitoria de las citoquinas puede afectar las actividades de la enzima CYP450. Basado en el modelo farmacocinético basado en fisiología (PBPK), el efecto de la elevación transitoria de citoquinas sobre las actividades de las enzimas CYP450 es menor del 30%, durando menos de una semana; el efecto sobre la exposición a los sustratos sensibles a CYP450 es menor que el doble. Por lo tanto, la elevación de citoquinas mediada por blinatumomab parece tener bajo potencial de interacción con medicamentos clínicamente significativa.

Dosificación y Grupo Etario:

Dosis:

Blincyto se administra como una infusión intravenosa continua administrada a una velocidad de flujo constante utilizando una bomba de infusión. Un ciclo del tratamiento corresponde a 4 semanas de infusión continua. Cada ciclo del tratamiento se separa por un intervalo de reposo sin tratamiento de 2 semanas. Los pacientes pueden recibir 2 ciclos de tratamiento de inducción seguido de 3 ciclos adicionales del tratamiento de consolidación de Blincyto.

Las bolsas para infusión de Blincyto deben prepararse para su infusión durante 24 horas, 48 horas, 72 horas, o 96 horas.

Dosis Inicial:

La dosis inicial recomendada de Blincyto en el primer ciclo es de 9 mcg/día durante 1 semana (primeros 7 días) del tratamiento.

Dosis Subsiguientes:

Aumentar la dosis a 28 mcg/día iniciando la semana 2 hasta la semana 4 del primer ciclo. Todos los ciclos subsiguientes deben dosificarse a 28 mcg/día durante el periodo de tratamiento de 4 semanas.

Se recomienda hospitalización como mínimo en los primeros 9 días del primer ciclo y los primeros 2 días del segundo ciclo. Para todos los inicios y reinicios de todos los ciclos subsiguientes (por ejemplo, si el tratamiento se interrumpe por 4 o más horas), se recomienda hospitalización o supervisión de un profesional de la salud.

Vía de Administración: Intravenosa

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 6.0.0.0.N10.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión 1 Junio de 2016 y la información para prescribir versión 1 Junio de 2016, para el producto de la referencia.

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

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

B) MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS

3.1.1.4. BELKYRA™

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

Composición: Cada mL contiene ácido desoxicólico 10 mg

Forma farmacéutica: Solución estéril inyectable

Indicaciones:

Exceso asociado con la grasa submentoniana:

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

Limitación del uso:

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

Contraindicaciones:

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

Precauciones y Advertencias:

Lesión del nervio marginal mandibular:

Durante los ensayos clínicos se han informado casos de lesión del nervio marginal mandibular, que se manifiesta con una sonrisa asimétrica o debilidad de los músculos

faciales (paresia). Para evitar la posibilidad de lesión del nervio, no se debe inyectar Belkya™ en el nervio o muy próximo a la rama marginal mandibular del nervio facial. Todas las lesiones del nervio marginal mandibular informadas en los ensayos se resolvieron de forma espontánea (osciló entre 1-298 días, mediana de 44 días).

Disfagia:

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

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

Hematoma/equimosis en el lugar de la inyección:

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

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

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

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

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

Sobredosis:

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

Almacenar a temperatura no mayor a 30 °C.

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

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

Reacciones adversas:

Experiencia de los ensayos clínicos:

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

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

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

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

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

Náuseas	12 (2%)	3 (1%)
Disfagia	10 (2%)	1 (<1%)

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

^b Paresia del nervio marginal mandibular

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

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

Interacciones:

Ninguna conocida.

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

Dosificación y Grupo Etario:

Dosis:

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

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

La administración debe ser realizada en Adultos.

Uso en poblaciones específicas:

Embarazo:

No existen estudios adecuados y bien controlados de Belkya™ en mujeres embarazadas para informar el riesgo asociado al medicamento. El riesgo subyacente

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

Datos provenientes de estudios en animales:

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

Lactancia:

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

Uso en población pediátrica:

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

Uso en población geriátrica:

Los ensayos clínicos de Belkyra™ no incluyeron el número suficiente de sujetos de 65 años o más de edad para determinar si ellos responden de forma diferente que los sujetos más jóvenes. Otras experiencias clínicas informadas no han identificado diferencias en las respuestas entre los pacientes ancianos y los más jóvenes. En general, la selección de dosis para los pacientes ancianos debe ser cuidadosa, que

usualmente inicia en el extremo inferior del rango de dosis, como consecuencia de la mayor frecuencia de trastornos en la función hepática, renal o cardíaca, enfermedades concomitantes u el uso de otros tratamientos farmacológicos.

Vía de Administración: Subcutánea

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 1.0 Revisión 04-2015

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto se encuentra realizando una consulta a la Sala especializada de dispositivos médicos y otras tecnologías de la Comisión Revisora.

3.1.1.5. RIFBUTIN®

Expediente : 20111784
 Radicado : 2016090809 / 2016105045
 Fecha : 13/07/2016 - 03/08/2016
 Interesado : Claripack S.A.
 Fabricante : Vesalius Pharma S.A.S.

Composición:

Cada cápsula de gelatina dura contiene rifabutina 150 mg

Forma farmacéutica: Cápsulas de gelatina dura

Indicaciones:

- Rifbutin® está indicado como una alternativa a los macrólidos para la profilaxis de la infección diseminada por el complejo *Mycobacterium avium* (MAC) en pacientes con infección avanzada del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y que reciben tratamiento concomitante antirretroviral con un inhibidor de proteasa o un inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido.

- CO-SC-7341-1

La rifabutin se metaboliza parcialmente por el citocromo P450 (CYP) 3A. Los inhibidores de CYP3A aumentan las concentraciones séricas de rifabutin y uno de sus metabolitos (25-O-desacetil-rifabutin), en ocasiones a niveles tóxicos. Por ejemplo, la administración de ritonavir, un potente inhibidor del CYP3A, administrado de forma concomitante junto a la dosis diaria estándar de rifabutin (300 mg) aumenta las concentraciones séricas de rifabutin (aumento de 4 veces) y de 25-O-desacetil-rifabutin (aumento de 35 veces) y se asocia con mayores tasas de leucopenia, artralgia, decoloración de la piel, y uveítis; todos ellos reconocidos como efectos tóxicos de rifabutin o uno de sus metabolitos. Otros medicamentos que aumentan las concentraciones plasmáticas de rifabutin son claritromicina (también posiblemente otros macrólidos) y fluconazol. Por el contrario, la administración de rifabutin con un inductor del CYP3A disminuye sus concentraciones, en ocasiones a niveles ineficaces. Por ejemplo, efavirenz, un fármaco antirretroviral potente, disminuye las concentraciones séricas de rifabutin en aproximadamente un tercio.

Adicionalmente, la rifabutin tiene un efecto inductor sobre CYP3A y por tanto puede reducir las concentraciones plasmáticas de los fármacos metabolizados por esta enzima. Este efecto puede reducir la semivida de zidovudina, prednisona, digitoxina, quinidina, ketoconazol, propranolol, fenitoína, sulfonilureas y warfarina. Su efecto en las concentraciones séricas de indinavir y nelfinavir es menor que el de otras rifamicinas.

Dosificación y Grupo Etario:

Rifbutin® puede administrarse como una dosis única diaria en cualquier momento del día, independientemente de las comidas.

- Adultos

Profilaxis del complejo *Mycobacterium avium* (MAC):

Rifbutin® administrado como único agente:

Administrar 300 mg/día (2 cápsulas).

Tratamiento de infecciones por micobacterias atípicas:

Rifbutin® administrado como parte de un régimen de múltiples fármacos

Administrar de 450 mg a 600 mg/día (de 3 a 4 cápsulas); el tratamiento debe durar por lo menos 6 meses luego de que se obtengan cultivos negativos.

Profilaxis de la tuberculosis latente

Administrar 300 mg/día (2 cápsulas) durante 4 meses. Si se administra asociado a pirazinamida, administrar 300 mg/día (2 cápsulas) durante 2 meses.

Tratamiento de la tuberculosis activa:

Rifbutin® administrado como parte de un régimen de múltiples fármacos

Administrar de 300 mg a 450 mg/día (de 2 a 3 cápsulas); el tratamiento debe durar por lo menos 6 meses luego de que se obtengan cultivos negativos de esputo.

Consideraciones especiales:

Tratamiento de infecciones causadas por micobacterias en regímenes combinados con inhibidores de proteasa

Cuando Rifbutin® es utilizado junto con inhibidores de proteasa, la dosis de Rifbutin® debe ser disminuida a 150 mg/día (1 cápsula).

Tratamiento intermitente de infecciones causadas por micobacterias en regímenes combinados con inhibidores de proteasa

En regímenes de dosificación que lo permitan, se puede administrar 300 mg (2 cápsulas) dos o tres veces por semana durante 6 o 9 meses asociado a otros fármacos anti-micobacterianos. El tratamiento se deberá mantener, al menos, 4 meses después de obtener un cultivo negativo.

Tratamiento de infecciones causadas por micobacterias en regímenes combinados con efavirenz

Cuando Rifbutin® es utilizado junto con efavirenz, la dosis de Rifbutin® debe ser aumentada a un rango de 450 mg/día (3 cápsulas) ó 600 mg (4 cápsulas) dos o tres veces por semana.

-Niños

Hasta la fecha no hay suficientes datos que avalen el uso de rifabutina en niños.

-Pacientes de edad avanzada

No se proponen recomendaciones especiales de dosificación en este grupo etario.

-Pacientes con insuficiencia hepática y/o renal

La insuficiencia hepática leve no requiere una modificación de la dosis. Rifbutin® debe utilizarse con precaución en caso de insuficiencia hepática grave. La insuficiencia renal leve a moderada no requiere ningún ajuste de la dosis. La insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina por debajo de 30 mL/min) requiere una reducción del 50% de la dosis.

Nota: Cuando Rifbutin® deba administrarse como un régimen de múltiples fármacos; se deben considerar otros fármacos antimicobacterianos que no pertenezcan a la familia de la rifamicinas, tales como, isoniazida, etambutol, pirazinamida, etionamida y/o cicloserina.

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

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

Composición:

Cada cápsula de gelatina dura contiene rifabutina 150 mg

Forma farmacéutica: Cápsulas de gelatina dura

Indicaciones:

- Rifbutin® está indicado como una alternativa a los macrólidos para la profilaxis de la infección diseminada por el complejo *Mycobacterium avium* (MAC) en pacientes con infección avanzada del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y que reciben tratamiento concomitante antirretroviral con un inhibidor de proteasa o un inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido.
- Rifbutin® está indicado para el tratamiento de infecciones diseminadas causadas por micobacterias atípicas en pacientes infectados con VIH y que reciben tratamiento concomitante antirretroviral con un inhibidor de proteasa o un inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido.
- Rifbutin® está indicado como un sustituto de la rifampicina en la profilaxis de la tuberculosis latente y el tratamiento de la tuberculosis activa en pacientes infectados con VIH que reciben tratamiento concomitante antirretroviral con un inhibidor de proteasa o un inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido.

Contraindicaciones:

Rifbutin® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a las rifamicinas o a cualquiera de los componentes de la formulación. También está contraindicado en mujeres embarazadas, mujeres en periodo de lactancia y niños.

Precauciones y Advertencias:

Se debe tener especial precaución durante la prescripción de Rifbutin[®], ya que requiere que la dosis sea ajustada de acuerdo a la terapia farmacológica administrada de forma concomitante; el uso concomitante de inhibidores de proteasa puede requerir una reducción en la dosis de Rifbutin[®] y/o del medicamento antirretroviral. También se debe tener especial precaución en pacientes con insuficiencia hepática o renal grave. Se debe realizar periódicamente estudios hematológicos para detectar neutropenia o trombocitopenia. Vigilar los signos y síntomas de las reacciones adversas y de hipersensibilidad, y de ser necesario suspender el medicamento. Los fluidos corporales pueden cambiar a una coloración rojo-naranja, pudiendo decolorar lentes de contacto. Rifbutin[®] no debe ser usado indiscriminadamente, debiéndose realizar pruebas de susceptibilidad microbiológica y diagnóstico antes de comenzar el tratamiento.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas más frecuentes con rifabutina son: dolor abdominal, astenia, dolor en el pecho, fiebre, cefalea, anemia, anorexia, dispepsia, eructo, flatulencia, náusea, vómito, mialgia, insomnio, erupción cutánea, alteración del gusto, pseudoictericia, decoloración de los fluidos corporales, hipersensibilidad, broncoespasmo, uveítis, edema corneal, miositis, diarrea asociada a *C. difficile*, poliartralgia, agranulocitosis, leucopenia, linfopenia, granulocitopenia, neutropenia, trombocitopenia y eosinofilia.

Interacciones:

La rifabutina se metaboliza parcialmente por el citocromo P450 (CYP) 3A. Los inhibidores de CYP3A aumentan las concentraciones séricas de rifabutina y uno de sus metabolitos (25-O-desacetil-rifabutina), en ocasiones a niveles tóxicos. Por ejemplo, la administración de ritonavir, un potente inhibidor del CYP3A, administrado de forma concomitante junto a la dosis diaria estándar de rifabutina (300 mg) aumenta las concentraciones séricas de rifabutina (aumento de 4 veces) y de 25-O-desacetil-rifabutina (aumento de 35 veces) y se asocia con mayores tasas de leucopenia, artralgia, decoloración de la piel, y uveítis; todos ellos reconocidos como efectos tóxicos de rifabutina o uno de sus metabolitos. Otros medicamentos que aumentan las concentraciones plasmáticas de rifabutina son claritromicina (también posiblemente otros macrólidos) y fluconazol. Por el contrario, la administración de rifabutina con un inductor del CYP3A disminuye sus concentraciones, en ocasiones a niveles ineficaces. Por ejemplo, efavirenz, un fármaco antirretroviral potente, disminuye las concentraciones séricas de rifabutina en aproximadamente un tercio.

Adicionalmente, la rifabutina tiene un efecto inductor sobre CYP3A y por tanto puede reducir las concentraciones plasmáticas de los fármacos metabolizados por esta enzima. Este efecto puede reducir la semivida de zidovudina, prednisona, digitoxina, quinidina, ketoconazol, propranolol, fenitoína, sulfonilureas y warfarina. Su efecto en las concentraciones séricas de indinavir y nelfinavir es menor que el de otras rifamicinas.

Dosificación y Grupo Etario:

Rifbutin® puede administrarse como una dosis única diaria en cualquier momento del día, independientemente de las comidas.

- Adultos

Profilaxis del complejo *Mycobacterium avium* (MAC):

Rifbutin® administrado como único agente:

Administrar 300 mg/día (2 cápsulas).

Tratamiento de infecciones por micobacterias atípicas:

Rifbutin® administrado como parte de un régimen de múltiples fármacos

Administrar de 450 mg a 600 mg/día (de 3 a 4 cápsulas); el tratamiento debe durar por lo menos 6 meses luego de que se obtengan cultivos negativos.

Profilaxis de la tuberculosis latente

Administrar 300 mg/día (2 cápsulas) durante 4 meses. Si se administra asociado a pirazinamida, administrar 300 mg/día (2 cápsulas) durante 2 meses.

Tratamiento de la tuberculosis activa:

Rifbutin® administrado como parte de un régimen de múltiples fármacos

Administrar de 300 mg a 450 mg/día (de 2 a 3 cápsulas); el tratamiento debe durar por lo menos 6 meses luego de que se obtengan cultivos negativos de esputo.

Consideraciones especiales:

Tratamiento de infecciones causadas por micobacterias en regímenes combinados con inhibidores de proteasa

Cuando Rifbutin® es utilizado junto con inhibidores de proteasa, la dosis de Rifbutin® debe ser disminuida a 150 mg/día (1 cápsula).

Tratamiento intermitente de infecciones causadas por micobacterias en regímenes combinados con inhibidores de proteasa

En regímenes de dosificación que lo permitan, se puede administrar 300 mg (2 cápsulas) dos o tres veces por semana durante 6 o 9 meses asociado a otros

fármacos anti-micobacterianos. El tratamiento se deberá mantener, al menos, 4 meses después de obtener un cultivo negativo.

Tratamiento de infecciones causadas por micobacterias en regímenes combinados con efavirenz

Cuando Rifbutin® es utilizado junto con efavirenz, la dosis de Rifbutin® debe ser aumentada a un rango de 450 mg/día (3 cápsulas) ó 600 mg (4 cápsulas) dos o tres veces por semana.

-Niños

Hasta la fecha no hay suficientes datos que avalen el uso de rifabutina en niños.

-Pacientes de edad avanzada

No se proponen recomendaciones especiales de dosificación en este grupo etario.

-Pacientes con insuficiencia hepática y/o renal

La insuficiencia hepática leve no requiere una modificación de la dosis. Rifbutin® debe utilizarse con precaución en caso de insuficiencia hepática grave. La insuficiencia renal leve a moderada no requiere ningún ajuste de la dosis. La insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina por debajo de 30 mL/min) requiere una reducción del 50% de la dosis.

Nota: Cuando Rifbutin® deba administrarse como un régimen de múltiples fármacos; se deben considerar otros fármacos antimicobacterianos que no pertenezcan a la familia de la rifamicinas, tales como, isoniazida, etambutol, pirazinamida, etionamida y/o cicloserina.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 4.1.1.1.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.

3.1.1.6. ZINOSAL 12.5 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA

Expediente : 20110672
Radicado : 2016076844
Fecha : 09/06/2016
Interesado : Novamed S.A
Fabricante : Laboratorios Liconsa S.A.

Composición: Cada comprimido recubierto con película contiene de tianeptina 12.5 mg

Forma farmacéutica: Comprimidos recubiertos con película

Indicaciones: Zinosal está indicado en el tratamiento de la depresión mayor en adultos.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a la tianeptina sódica o a alguno de los excipientes.
- Administración simultánea con IMAO no selectivos

Precauciones y Advertencias:

Población pediátrica:

La tianeptina no debe utilizarse en el tratamiento de los niños y adolescentes menores de 18 años. En los ensayos clínicos, se observaron conductas relacionadas con el suicidio (intentos de suicidio y pensamientos suicidas) y hostilidad (principalmente agresividad, comportamiento confrontativo e ira) con mayor frecuencia en los niños y adolescentes tratados con antidepresivos que en los que recibieron placebo. No obstante, si basándose en una necesidad clínica, se toma la decisión de tratar, el paciente deberá ser vigilado estrechamente para detectar la aparición de síntomas relacionados con el suicidio. Además, no se dispone de datos de seguridad a largo plazo en niños y adolescentes sobre el crecimiento, la maduración y el desarrollo cognitivo y conductual.

Suicidio/pensamientos suicidas o empeoramiento clínico:

La depresión se asocia a un aumento del riesgo de pensamientos suicidas, autolesiones y suicidio (eventos relacionados con el suicidio). Este riesgo persiste hasta que se produce una remisión significativa. Puede que la mejoría no aparezca en las primeras semanas de tratamiento o más, por lo que se vigilará estrechamente a los pacientes hasta que hayan mejorado. Según la experiencia clínica, el riesgo de suicidio puede aumentar en las primeras fases de la recuperación.

Los pacientes con antecedentes de conducta suicida o que manifiesten un grado significativo de tendencias suicidas antes del inicio del tratamiento tienen un mayor riesgo de pensamientos suicidas o intentos de suicidio, por lo que deberán vigilarse estrechamente durante el tratamiento. Un metanálisis de estudios clínicos de antidepresivos controlados con placebo en pacientes adultos con trastornos psiquiátricos reveló un mayor riesgo (en comparación con placebo) de conducta suicida en los pacientes menores de 25 años que utilizaban antidepresivos.

Durante el tratamiento, sobre todo al comienzo y tras la modificación de la dosis, es preciso vigilar estrechamente a los pacientes, en especial a aquellos con riesgo alto.

Deberá advertirse a los pacientes (y a sus cuidadores) de la necesidad de vigilar la aparición de signos de empeoramiento clínico, conducta o ideas suicidas y cambios inusuales de comportamiento, así como de la necesidad de ponerse en contacto inmediatamente con el médico si aparecen estos síntomas.

- Es preciso vigilar estrechamente a los pacientes con riesgo de suicidio, especialmente al comienzo del tratamiento.
- Si se necesita anestesia general, tendrá que informarse al anestesista sobre el uso de tianeptina y deberá suspenderse el tratamiento 24 o 48 horas antes de la intervención.
- En caso de urgencia, la operación podrá llevarse a cabo sin período de lavado intermedio y se instaurará vigilancia perioperatoria.
- Como ocurre con todos los psicofármacos, el producto no debe suspenderse de forma brusca. La dosis tiene que reducirse gradualmente durante un periodo de 7 a 14 días.
- No está recomendado el consumo de alcohol durante el tratamiento. En caso de antecedentes de alcoholismo o drogodependencia, debe tenerse especial precaución para evitar el aumento de la dosis.
- Tianeptina debe usarse con precaución en pacientes con un historial de manía. Se interrumpirá el tratamiento con tianeptina si el paciente entrase en fase de manía.
- No deben superarse las dosis recomendadas

En caso de insuficiencia renal, se considerará la posibilidad de reducir la dosis.

Reacciones adversas:

Se han observado las siguientes reacciones adversas durante el tratamiento con tianeptina. Se clasifican atendiendo a su frecuencia.

Muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$); muy raras ($\geq 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes: Anorexia. Frecuencia no conocida: Hiponatremia.
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes: Pesadillas. Raras: Abuso y dependencia de sustancias, sobre todo en pacientes menores de 50 años con antecedentes de abuso de drogas o alcohol. Frecuencia no conocida: Se han notificado casos de ideación suicida y conductas suicidas durante el tratamiento con tianeptina o poco después de la retirada del tratamiento. Estado confusional, alucinaciones.
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes: Insomnio, somnolencia, mareo, cefalea, desmayo, temblor. Frecuencia no conocida: Síntomas extrapiramidales, Discinesia.
Trastornos oculares	Frecuentes: Alteración de la visión.
Trastornos cardíacos	Frecuentes: Taquicardia, palpitaciones, extrasístoles, dolor precordial (dolor torácico).
Trastornos vasculares	Frecuentes: Sofocos.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes: Disnea.
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes: Sequedad de boca, estreñimiento, dolor abdominal, náuseas, vómitos, dispepsia, diarrea, flatulencia, pirosis.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes: exantema maculopapuloso o eritematoso, prurito, urticaria. Frecuencia no conocida: Acné, Dermatitis ampollosa, en casos excepcionales.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes: Dolor de espalda, mialgias.
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes: Astenia, sensación de nudo en la garganta.
Afecciones hepatobiliares	Frecuencia no conocida: Aumento de las enzimas hepáticas. Hepatitis que pueden en casos excepcionales, ser graves.

La intensidad y la frecuencia de la mayoría de los efectos adversos disminuyen con la duración del tratamiento y, por lo general, no precisan la interrupción del tratamiento.

En la mayoría de los casos, puede ser difícil diferenciar los efectos adversos de la tianeptina de los síntomas somáticos habituales de los pacientes depresivos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

Interacciones:

Combinaciones no recomendadas:

El uso concomitante de IMAO y tianeptina está contraindicado, pues aumenta el riesgo de colapso circulatorio, hipertensión paroxística, hipertermia, convulsiones y muerte. Teniendo en cuenta las interacciones graves y, en ocasiones, mortales entre los IMAO y otros antidepresivos, se requiere un intervalo de dos semanas entre el tratamiento IMAO y el tratamiento con tianeptina. Se requiere un intervalo de 24 horas sólo cuando la tianeptina se sustituye con un IMAO.

- Depresores del SNC: Tianeptina debe usarse con precaución con otros depresores del SNC
- Alcohol: No es aconsejable la combinación con alcohol.

Mianserina: debido al efecto antagonista observado en modelos animales.

Dosificación y Grupo Etario:

Adultos:

La dosis normal es de 3 comprimidos recubiertos con película al día (12, 5 mg de tianeptina sódica), uno por la mañana, uno al mediodía y uno por la noche.

Los comprimidos deben tomarse antes de las comidas.

Los comprimidos deben tragarse enteros con ayuda de un poco de agua.

Uso en pacientes mayores de 70 años:

La dosis en los pacientes mayores de 70 años deberá reducirse a 2 comprimidos al día.

Uso en niños y adolescentes (menores de 18 años):

Zinosal no debe administrarse normalmente a niños y adolescentes.

Pacientes con insuficiencia renal o hepática:

La dosis en los pacientes con insuficiencia renal deberá reducirse a 2 comprimidos al día.

No es necesaria la modificación de la dosis en los pacientes con dependencia del alcohol con o sin cirrosis.

Duración del tratamiento:

- Pueden pasar varias semanas antes de que empiece a sentirse mejor. Por tanto, deberá seguir tomando Zinosal aunque tarde algún tiempo en notar una mejoría de su estado.
- No modifique la dosis de su medicamento sin hablar antes con su médico.
- Siga tomando los comprimidos durante el tiempo que le recomiende su médico. Si interrumpe el tratamiento demasiado pronto, podrían reaparecer los síntomas. Se

recomienda mantener el tratamiento durante un mínimo de 6 meses después de que se sienta bien de nuevo.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, considera que el interesado debe allegar información clínica actualizada que permita evaluar la efectividad y seguridad del producto de acuerdo a las alternativas terapéuticas actualmente disponibles en Colombia, teniendo en cuenta que el producto se encuentra en Normas farmacológicas como ventajosamente sustituido.

3.1.1.7. NEXOBRID®

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

Composición:

Nexobrid (1:10)

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

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

Forma farmacéutica: Polvo y gel para gel

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

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo, a la piña o a la papaína o a alguno de los excipientes

Precauciones y Advertencias:

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

No se recomienda el uso de NexxBrid en:

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

Uso en pacientes con enfermedad cardiopulmonar y pulmonar:

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

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

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

No existe experiencia con el uso de NexxBrid en:

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

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

NexoBrid debe usarse con precaución en estos pacientes.

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

Prevención de las complicaciones en la herida:

En los estudios con NexoBrid, las heridas con restos dérmicos visibles se dejaron curar mediante epitelización espontánea. En varios casos, no se produjo una curación adecuada y fue preciso realizar autoinjertos en una fecha posterior, lo que conllevó

retrasos significativos en el cierre de las heridas, que se asocian con un riesgo aumentado de complicaciones relacionadas con las mismas. Por lo tanto, en las heridas con zonas de espesor completo y las quemaduras profundas deben implantarse autoinjertos lo antes posible tras el desbridamiento con NexoBrid. También debe evaluarse con cuidado la implantación de cubiertas cutáneas permanentes (p. ej., autoinjertos) en las heridas de espesor parcial profundo poco tiempo después del desbridamiento con NexoBrid.

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

Protección ocular:

Debe evitarse el contacto directo con los ojos. Si existe riesgo de contacto ocular, los ojos del paciente deben protegerse con una pomada oftálmica grasa. En caso de exposición ocular, irrigue los ojos expuestos con abundante cantidad de agua durante al menos 15 minutos.

Reacciones de hipersensibilidad, exposición cutánea:

Existen datos clínicos limitados para evaluar la capacidad de sensibilización de NexoBrid.

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

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

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

Sensibilidad cruzada:

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

Coagulopatía:

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

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

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

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

Monitorización:

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

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

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

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

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad:

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

Tabla de reacciones adversas:

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

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

Muy raras ($< 1/10.000$)

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

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

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

Infecciones e infestaciones

Frecuentes: Infección de la herida

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

Frecuentes: Complicación de la herida*

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

Descripción de reacciones adversas seleccionadas:

Pirexia/hipertermia:

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

En los estudios sin impregnación con solución antibacteriana, se notificó pirexia o hipertermia en el 35,6% de los pacientes tratados con NexoBrid, frente al 18,6% de los pacientes del grupo de control. En el grupo tratado con NexoBrid, el acontecimiento se clasificó como leve, moderado o grave en el 30,0%, el 5,6% y el 1,1% de los pacientes, respectivamente.

Dolor:

En los estudios en los que la pauta de tratamiento con NexoBrid incluía la analgesia preventiva recomendada tal como se emplea habitualmente para los cambios de apósitos de gran tamaño en los pacientes quemados, se notificó dolor local en el 3,6% de los pacientes tratados con NexoBrid y en el 4,0% de los pacientes del grupo de control tratados de acuerdo con las pautas de cuidado estándar. En el grupo tratado con NexoBrid, el acontecimiento se clasificó como leve, moderado o grave en el 0,9%, el 0,9% y el 1,8% de los pacientes, respectivamente.

En los estudios en los que se administró analgesia según un régimen a demanda a los pacientes tratados con NexoBrid, se notificó dolor en el 23,3% de los pacientes tratados con NexoBrid y en el 11,4% de los pacientes del grupo de control. En el grupo tratado con NexoBrid, el acontecimiento se clasificó como leve, moderado o grave en el 6,7%, el 7,8% y el 8,9% de los pacientes, respectivamente.

Complicaciones de la herida:

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

Infecciones generales:

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

Población pediátrica:

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacciones con NexxBrid.

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

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

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

La bromelaína puede potenciar las acciones del fluorouracilo y la vincristina.
La bromelaína puede potenciar el efecto hipotensor de los IECA y, por consiguiente, causar una mayor reducción de la presión arterial de lo esperado.
La bromelaína puede aumentar la somnolencia causada por algunos medicamentos (p. ej., benzodiazepinas, barbitúricos, narcóticos y antidepresivos).

Dosificación y Grupo Etario:

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

Posología:

Se aplican 5 g de NexoBrid polvo en 50 g de gel por área quemada de 250 cm².
NexoBrid no debe aplicarse a más de un 15% del área de Superficie Corporal Total (ASCT).
NexoBrid debe dejarse en contacto con la quemadura durante un periodo de 4 horas.
La información sobre el uso de NexoBrid en zonas donde la escara persiste tras la primera aplicación es muy limitada.
No se recomienda una segunda aplicación subsiguiente.

Poblaciones especiales:

Insuficiencia renal:

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

Insuficiencia hepática:

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

Pacientes de edad avanzada:

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

Población pediátrica:

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de NexoBrid en niños y adolescentes menores de 18 años. Los datos actualmente disponibles están descritos

en las secciones 4.8 y 5.1; sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica.

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

Vía de Administración: Tópico

Condición de Venta: Control especial

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 01, June 30, 2014
- Inclusión en el listado de medicamentos vitales no disponibles

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

3.1.3. PRODUCTO BIOLÓGICO

- 3.1.3.1. ENOXATAL® (ENOXAPARINA SÓDICA 40 mg/0,4 mL)**
ENOXATAL® (ENOXAPARINA SÓDICA 60 mg/0,6 mL)
ENOXATAL® (ENOXAPARINA SÓDICA 80 mg/0,8 mL)

Expediente : 20013938
 Radicado : 2015105581/2016016543
 Fecha : 19/01/2016
 Fecha CR : 02/02/2016
 Interesado : Vitalis S.A.C.I.
 Fabricante : Gland Pharma Limited

Composición:

Enoxaparina sódica 40 mg/0,4 mL
 Enoxaparina sódica 60 mg/0,6 mL
 Enoxaparina sódica 80 mg/0,8 mL

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Enoxatal es una heparina de bajo peso molecular [LMWH] indicado en:

- Profilaxis de tromboembolismo venoso en pacientes quirúrgicos sometidos a cirugía ortopédica o cirugía general y en pacientes no quirúrgicos inmovilizados, cuya situación pueda definirse como de riesgo moderado o elevado.
La profilaxis de la trombosis venosa profunda (TVP) en la cirugía abdominal, cirugía de reemplazo de cadera, cirugía de reemplazo de rodilla o en pacientes médicos con movilidad severamente limitada durante la enfermedad aguda (Enoxatal 20 mg y Enoxatal 40 mg)
- Prevención de la coagulación en el circuito de circulación extracorpórea en la hemodiálisis. (Enoxatal 60 mg 6.000 UI; Enoxatal 80 mg)
- Tratamiento de la trombosis venosa profunda establecida (con o sin embolia pulmonar).
Tratamiento ambulatorio de la trombosis venosa profunda aguda sin embolia pulmonar, cuando se administra conjuntamente con warfarina sódica. (Enoxatal 60 mg; Enoxatal 80 mg)
- Tratamiento de las complicaciones isquémicas de la angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q, administrada conjuntamente con ácido acetilsalicílico (aspirina).
(Enoxatal 60 mg; Enoxatal 80 mg)
- Tratamiento de Infarto Agudo de Miocardio con Elevación del segmento ST (IAMcEST) incluyendo pacientes que van a ser tratados farmacológicamente o sometidos a Intervención Coronaria Percutánea (ICP).

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a la enoxaparina sódica, a la heparina o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento [alcohol bencílico (para la formulación de multidosos solamente)].
- Hipersensibilidad a la heparina o sus derivadas incluyendo otras heparinas de bajo peso molecular o productos de cerdo
- Trombocitopenia con una prueba in vitro positiva para anticuerpo anti-plaquetario en presencia de enoxaparina sódica
- Hemorragias intensas activas o condiciones de alto riesgo de hemorragia incontrolada, incluyendo ictus hemorrágico reciente.
- Historia de trombocitopenia o trombosis secundaria a la enoxaparina.
- Endocarditis séptica.

Precauciones y Advertencias:

- No administrar por vía intramuscular.
- Hemorragias
Como con cualquier otro anticoagulante, puede producirse sangrado en cualquier parte del cuerpo.
En caso de sangrado, debe investigarse el origen de la hemorragia e instaurarse el tratamiento adecuado.
- No intercambiar Enoxatal con otras heparinas de bajo peso molecular dado que difieren en su proceso de fabricación, pesos moleculares, actividades antiXa específicas, unidades y dosis, y consecuentemente, en su farmacocinética y actividades biológicas asociadas (por ej. actividad anti-IIa, e interacciones plaquetarias). Se requiere, por lo tanto, especial atención y cumplimiento de las instrucciones específicas de uso proporcionadas por el laboratorio.
- Al igual que otros anticoagulantes, la inyección de enoxaparina debe usarse con extrema precaución en las situaciones con aumento de riesgo de hemorragia, tales como alteraciones de la coagulación, insuficiencia hepática, historia de úlcera péptica, hipertensión arterial grave no controlada, retinopatía hipertensiva o diabética, anestesia espinal o epidural, permanencia de catéteres intratecales o post-operatorio inmediato oftalmológico o neurológico, uso concomitante de medicación que tenga efecto sobre la homeostasis (ver sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).
- Anestesia espinal/epidural: En pacientes sometidos a anestesia espinal/epidural o a punción lumbar, la administración de enoxaparina sódica con fines profilácticos se ha asociado raramente a la aparición de hematomas neuroaxiales, con el resultado final de parálisis prolongada o permanente. Este riesgo se incrementa por el uso de enoxaparina sódica a dosis elevadas, por el uso de catéteres epidurales o espinales postoperatorios, la administración concomitante de medicamentos con efecto sobre la coagulación como antiinflamatorios no esteroídicos (AINES) (ver sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción), antiagregantes plaquetarios o anticoagulantes, y por las punciones neuroaxiales traumáticas o repetidas o en pacientes con un historial de cirugía espinal o deformidad espinal.
 - Para reducir el riesgo potencial de sangrado asociado al uso concomitante de enoxaparina sódica y la anestesia/analgesia epidural o espinal, se deberá considerar el perfil farmacocinético del fármaco. La inserción y retirada del catéter se realizará mejor cuando el efecto anticoagulante de la enoxaparina sea bajo; sin embargo, no se conoce el tiempo exacto para alcanzar un efecto anticoagulante lo suficientemente bajo.

- A la hora de decidir el intervalo de tiempo que debe transcurrir entre la administración de enoxaparina y la inserción o retirada de un catéter espinal/epidural, deben tenerse en cuenta las características del paciente y del producto, debiendo de transcurrir al menos 12 horas después de la administración de enoxaparina a dosis más bajas (20 mg una vez al día, 30 mg una vez o dos veces al día o 40 mg una vez al día), y al menos 24 horas después de la administración a dosis superiores (0,75 mg/kg dos veces al día, 1 mg/kg dos veces al día, o 1,5 mg/kg una vez al día). Los niveles Anti-Xa aún son detectables en estos puntos de tiempo, y este retraso no es una garantía de que el hematoma neuroaxial será evitado. Los pacientes que reciban la dosis de 0,75 mg/kg dos veces al día o la dosis de 1 mg/kg dos veces al día no deben recibir la segunda dosis de enoxaparina en el régimen "dos veces al día" para permitir un retraso mayor antes de la inserción o retirada del catéter. Igualmente, aunque no se puede realizar una recomendación específica para programar una dosis posterior de enoxaparina después de la retirada del catéter, se debe considerar el retraso de la siguiente dosis durante al menos 4 horas, basándose en una evaluación del riesgo-beneficio considerando tanto el riesgo para trombosis como el riesgo de sangrado, en el contexto del procedimiento y los factores de riesgo del paciente. Para pacientes con aclaramiento de creatinina <30 ml/min, son necesarias consideraciones adicionales debido a que la eliminación de enoxaparina es más prolongada; se debe considerar duplicar el tiempo de retirada de un catéter, al menos 24 horas para la dosis más baja de enoxaparina prescrita (20 mg una vez al día) y al menos 48 horas para la dosis más alta (1 mg/kg/día).
- Si bajo criterio médico se decide administrar tratamiento anticoagulante durante un procedimiento anestésico espinal/epidural o punción lumbar, se debe controlar de forma frecuente al paciente para detectar precozmente cualquier signo o síntoma de déficit neurológico, como dolor lumbar, déficit sensorial y motor (entumecimiento y debilidad de extremidades inferiores) y trastornos funcionales del intestino o vejiga. El personal de enfermería debe ser entrenado para detectar tales signos y síntomas. Asimismo, se advertirá a los pacientes que informen inmediatamente al médico o personal de enfermería si experimentan cualquiera de los síntomas antes descritos.
- Si se sospecha la aparición de algún signo o síntoma sugestivo de hematoma espinal o epidural deben realizarse las pruebas diagnósticas con carácter de urgencia e instaurar el tratamiento adecuado, incluyendo la descompresión medular.

– Hemorragia en pacientes de edad avanzada

En pacientes de edad avanzada, no se observó aumento de la tendencia a la hemorragia, a las dosis usadas en la profilaxis. En pacientes de edad avanzada (especialmente los pacientes con edad igual o mayor de 80 años) puede aumentar el riesgo de complicaciones hemorrágicas a la dosis terapéutica. Se recomienda una cuidadosa monitorización clínica.

- Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal, existe un aumento de la exposición a la enoxaparina sódica, con la consecuente elevación del riesgo de hemorragia. En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min) se recomienda ajustar la posología tanto profiláctica como terapéutica, ya que, la exposición a enoxaparina sódica está significativamente aumentada en estos pacientes.

Aunque no se requiere ningún ajuste posológico en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina 30-50 ml/min) y leve (aclaramiento de creatinina 50-80 ml/min), se recomienda una cuidadosa monitorización clínica

- Pacientes de bajo peso

En mujeres de bajo peso corporal (menos de 45 kg) y en hombres de bajo peso corporal (menos de 57 kg) se ha observado un aumento de la exposición a enoxaparina sódica a las dosis usadas en la profilaxis (no ajustadas según el peso), lo cual puede aumentar el riesgo de hemorragia. Por lo tanto se recomienda una cuidadosa monitorización clínica en estos pacientes.

- Pacientes obesos

Los pacientes obesos tienen un mayor riesgo de sufrir tromboembolismo. No se ha determinado completamente la seguridad y eficacia de las dosis profilácticas en pacientes obesos ($\text{IMC} > 30 \text{ kg/m}^2$) y no existe ningún consenso para el ajuste de la dosis. Estos pacientes deben ser observados cuidadosamente para detectar signos y síntomas de tromboembolismo.

- Procedimientos de revascularización coronaria percutánea

Para minimizar el riesgo de hemorragia después de la instrumentación vascular durante el tratamiento de la angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q y en infarto agudo miocardio con elevación del segmento ST, se han de respetar de forma exacta los intervalos posológicos de tiempo recomendados para Enoxatal. Es importante conseguir la hemostasis en el lugar de la punción tras llevar a cabo la ICP. En caso de utilizar un dispositivo de cierre, se puede quitar la guía inmediatamente. Si se emplea un método de compresión manual, debe quitarse la guía 6 horas después de la última inyección de Enoxatal endovenoso/SC. Si el tratamiento con Enoxatal continúa, la siguiente dosis programada no debe administrarse antes de 6 a 8 horas después de la retirada

de la guía. La zona donde se ha realizado el proceso debe observarse para detectar signos de hemorragia o formación de hematomas.

– Válvulas protésicas cardíacas

El uso de Enoxatal como trombopprofilaxis en pacientes con prótesis valvulares cardíacas no ha sido suficientemente estudiado. Se han notificado casos aislados de trombosis en prótesis valvulares cardíacas en pacientes en los que se administró enoxaparina como profilaxis. Ciertos factores confusos, incluyendo patologías de base y falta de datos clínicos limitan la evaluación de estos casos. Algunos de estos casos se dieron en embarazadas en las que las trombosis condujeron a un desenlace fatal tanto para la madre como para el feto. Las mujeres embarazadas con prótesis valvulares cardíacas pueden tener un mayor riesgo de tromboembolismo.

– Mujeres embarazadas con válvulas protésicas cardíacas

El uso de Enoxatal como trombopprofilaxis en mujeres embarazadas con prótesis valvulares cardíacas no ha sido suficientemente estudiado. En un ensayo clínico en el que se administró enoxaparina sódica (1 mg/kg dos veces al día) a 8 mujeres embarazadas con válvulas protésicas cardíacas para reducir el riesgo de tromboembolismo, 2 de ellas desarrollaron coágulos que bloquearon la válvula que condujeron al desenlace fatal tanto para la madre como para el feto. Se han notificado casos aislados en post-comercialización de trombosis en mujeres embarazadas con prótesis valvulares cardíacas en los que se administró enoxaparina como trombopprofilaxis. Las mujeres embarazadas con prótesis valvulares cardíacas pueden tener un mayor riesgo de tromboembolismo.

– Pruebas de laboratorio

En las dosis empleadas para la profilaxis del tromboembolismo venoso, la enoxaparina sódica no modifica de forma significativa las pruebas de tiempo de sangrado y coagulación sanguínea global, ni afecta a la agregación plaquetaria o la unión de fibrinógeno a plaquetas.

A dosis más elevadas, pueden aparecer incrementos en el tiempo de tromboplastina parcial activada (PTT) y en el tiempo de coagulación activado (ACT). Los aumentos de PTT y ACT no se correlacionan de forma lineal con el incremento de actividad antitrombótica de enoxaparina sódica y por tanto no son adecuados ni fiables para la monitorización de la actividad de enoxaparina sódica.

– Monitorización del recuento de plaquetas

Con las heparinas de bajo peso molecular también existe el riesgo de trombocitopenia inducida por la heparina y mediada por anticuerpos. Estas trombopenias aparecen habitualmente entre el día 5 y 21 después del comienzo del tratamiento con enoxaparina.

Por lo tanto, es recomendable efectuar un recuento de plaquetas antes del comienzo de la terapia y después regularmente a lo largo del tratamiento con enoxaparina. En la práctica, ante cualquier descenso significativo (30 a 50 % del valor inicial) del recuento de plaquetas el tratamiento con enoxaparina debe interrumpirse inmediatamente e instaurarse otra terapia de sustitución.

En pacientes con historia de trombocitopenia tras un tratamiento con heparina, con o sin trombosis, la enoxaparina debe ser utilizada con extrema precaución. El riesgo de trombocitopenia inducida por heparina puede durar varios años. Si se sospecha de trombocitopenia inducida por heparina, un test *in vitro* de agregación plaquetaria tiene un valor predictivo limitado. La decisión de utilizar enoxaparina en tales casos debe realizarse consultando con un experto en el campo.

Reacciones adversas:

Se ha evaluado la enoxaparina en más de 15.000 pacientes que recibieron enoxaparina en ensayos clínicos. Estos incluyeron 1.776 para profilaxis de trombosis venosa profunda sometidos a cirugía ortopédica o abdominal en pacientes con riesgo de complicaciones tromboembólicas, 1.169 para la profilaxis de trombosis venosa profunda en pacientes no quirúrgicos con patología aguda y movilidad gravemente restringida, 559 para el tratamiento de la trombosis venosa profunda con o sin embolismo pulmonar, 1.578 para el tratamiento de angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q y 10.176 para el tratamiento del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST.

El régimen posológico de enoxaparina sódica administrado en estos ensayos clínicos varía dependiendo de las indicaciones. La dosis de enoxaparina sódica fue de 40 mg SC una vez al día para la profilaxis de la trombosis venosa profunda después de cirugía o pacientes no quirúrgicos con patología aguda y movilidad gravemente restringida. En el tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) con o sin embolismo pulmonar (EP), los pacientes que recibían enoxaparina fueron tratados con una dosis de 1 mg/kg SC cada 12 horas o con una dosis de 1,5 mg/kg SC una vez al día. En los estudios clínicos para el tratamiento de angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q, la dosis fue de 1 mg/kg SC cada 12 horas y en el estudio clínico para el tratamiento del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, el régimen posológico de enoxaparina sódica fue de 30 mg IV en bolo, seguido de 1 mg/kg SC cada 12 horas.

Las reacciones adversas observadas en estos estudios clínicos y notificadas en la experiencia post-comercialización se detallan a continuación.

Las frecuencias se definen de la siguiente forma: muy frecuentes ($> 1/10$); frecuentes ($> 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($> 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($> 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$) o frecuencia no conocida (no puede estimarse a

partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas post-comercialización están designadas con una frecuencia "no conocida".

Hemorragias:

En estudios clínicos, las hemorragias fueron la reacción más frecuentemente notificada. Éstas incluyeron hemorragias mayores, notificadas como máximo en el 4,2 % de los pacientes (pacientes quirúrgicos). Algunos de estos casos tuvieron un desenlace fatal.

Al igual que otros anticoagulantes, la hemorragia puede suceder en presencia de factores de riesgo asociados tales como: lesiones orgánicas susceptibles de sangrar, procesos invasivos o algunas asociaciones medicamentosas que afectan a la hemostasia.

Trastornos vasculares:

Profilaxis en pacientes quirúrgicos: Muy frecuentes: Hemorragia*. Raras: Hemorragia retroperitonea¹

Profilaxis en Pacientes no quirúrgicos: Frecuentes: Hemorragia*.

Tratamiento en pacientes TVP con o sin EP: Muy frecuentes: Hemorragia*. Pocofrecuentes: Hemorragia intracraneal, hemorragia retroperitonea¹.

Tratamiento en pacientes con angina inestable e infarto de miocardio (IM) sin onda Q: Frecuentes: Hemorragia*. Raras: Hemorragia retroperitonea¹.

Tratamiento en pacientes con IAMEST agudo: Frecuentes: Hemorragia*. Poco frecuentes: Hemorragia intracraneal, hemorragia retroperitonea¹.

*: Tales como hematoma, equimosis en sitio diferente al lugar de administración, hematoma con herida, hematuria, epistaxis y hemorragia gastrointestinal.

¹En pacientes quirúrgicos, las complicaciones hemorrágicas se consideraron mayores: (1) si la hemorragia causó un evento clínico significativo, o (2) si estaban acompañadas por una disminución de la hemoglobina > 2 g/dL o transfusión de 2 o más unidades de productos sanguíneos. Las hemorragias retroperitoneales e intracraneales siempre se consideraron como mayores.

Trombocitopenia y trombocitosis:

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Profilaxis en pacientes quirúrgicos: Muy frecuentes: Trombocitosis*. Frecuentes: Trombocitopenia.

Profilaxis en pacientes no quirúrgicos: Poco frecuentes: Trombocitopenia.

Tratamiento en pacientes TVP con o sin EP: Muy frecuentes: Trombocitosis*.
Frecuentes: Trombocitopenia.

Tratamiento en pacientes con angina inestable e infarto (FM) de miocardio sin onda Q: Poco frecuentes: Trombocitopenia.

Tratamiento en pacientes con IAMEST agudo: Frecuentes: Trombocitosis*, Trombocitopenia. Muy raras: Trombocitopenia, Inmunoalérgica.

* Incremento de plaquetas > 400 g/L

Otras reacciones adversas clínicamente relevantes:

Estas reacciones se describen a continuación, independientemente de las indicaciones, por clasificación de órganos del sistema, y enumeradas en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Todas las indicaciones:

Trastornos del sistema inmunológico: Frecuentes: Reacción alérgica Raras: Reacción anafilactoide / anafiláctica.

Trastornos hepato biliares: Muy frecuentes: Aumento de enzimas hepáticas (principalmente transaminasas**)

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Frecuentes: Urticaria, prurito, eritema Poco frecuentes: Dermatitis bullosa.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Frecuentes: Hematoma en el punto de inyección, dolor en el punto de inyección, otras reacciones en el punto de inyección*

Poco frecuentes: Irritación local; necrosis cutánea en el punto de inyección.

Exploraciones complementarias: Raras: Hipercaliemia.

*; tales como edema en el punto de inyección, hemorragia, hipersensibilidad, inflamación, masa, dolor o reacción (no especificado de otra forma)

** : niveles de transaminasas > 3 veces del límite superior de normalidad.

Experiencia post-comercialización:

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso de Enoxatal después de su autorización. Las reacciones adversas derivan de notificaciones espontáneas y por tanto, la frecuencia es "no conocida" (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

- Trastornos del sistema inmunológico
Reacción anafilactoide/anafiláctica incluyendo shock.

- Trastornos del sistema nervioso
Dolor de cabeza.

- Trastornos vasculares

Se han notificado casos de hematoma intradural (o hematoma neuroaxial) con el uso concomitante de enoxaparina sódica y anestesia intradural/epidural o punción intradural. Estas reacciones resultaron en diversos grados de daños neurológicos a largo plazo o en parálisis permanente.

- Trastornos de la sangre y del tejido linfático
 - Anemia hemorrágica
 - Casos de trombocitopenia inmunoalérgica con trombosis; en algunos de ellos la trombosis se complicó con infartos de órganos o isquemia de las extremidades
 - Eosinofilia.
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
 - Vasculitis cutánea, necrosis cutánea normalmente sobrevenida en el punto de inyección (estos fenómenos habitualmente son precedidos por la aparición de púrpura o de placas eritomasas, infiltradas y dolorosas). Se debe suspender el tratamiento con enoxaparina sódica
 - Nódulos en el lugar de inyección (nódulos inflamados, que no consisten en un enquistamiento de enoxaparina)
Estos problemas desaparecen en unos días y no debe interrumpirse el tratamiento por ellos.
 - Alopecia.
- Trastornos hepatobiliares
 - Lesión hepática hepatocelular
 - Lesión hepática colestásica.
- Trastornos músculo esqueléticos y del tejido conjuntivo
 - Osteoporosis después del tratamiento a largo plazo (mayor de 3 meses).

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

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

Interacciones:

Se recomienda, antes del tratamiento con enoxaparina sódica, interrumpir la utilización de aquellos fármacos que afecten a la hemostasia a menos que estén estrictamente indicados.

Sustancias que interfieren los mecanismos de la coagulación:

- Ácido acetilsalicílico, otros salicilatos y antiinflamatorios no esteroides (vía sistémica), incluido ketorolaco.
- Anticoagulantes orales y trombolíticos.
- Glucocorticoides (vía sistémica): la administración de enoxaparina aumenta el riesgo hemorrágico propio de la corticoterapia a altas dosis o en tratamientos prolongados.

Inhibidores de la agregación plaquetaria:

- Ticlopidina, dipiridamol, sulfpirazona.
- Dextrano 40 (vía parenteral), clopidogrel.
- Otros agentes antiplaquetarios como son los antagonistas IIa/IIIa

Si la asociación de estos medicamentos y enoxaparina sódica es necesaria se recomienda proceder a una estrecha monitorización clínica y de laboratorio.

Dosificación y Grupo Etario:

Advertencia: Las diferentes heparinas de bajo peso molecular no son necesariamente equivalentes. En consecuencia, se debe respetar la dosificación y el modo de empleo específico de cada una de estas especialidades farmacéuticas.

Un miligramo de enoxaparina tiene una actividad anti-Xa de 100 UI, aproximadamente.

Profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa.

1. En pacientes quirúrgicos:

En pacientes con riesgo moderado de tromboembolismo (por ejemplo en cirugía abdominal), la posología recomendada de enoxaparina es de 20 mg (2.000 UI) una vez al día, en inyección subcutánea. La primera inyección se efectuará alrededor de 2 horas antes de la intervención.

En los pacientes de alto riesgo tromboembólico (por ejemplo en cirugía ortopédica), la posología recomendada de enoxaparina administrada por inyección subcutánea será de 40 mg (4.000 UI) una vez al día, administrando la primera inyección 12 horas antes de la intervención

La duración de la profilaxis coincidirá con la duración del riesgo tromboembólico venoso, según la estimación del médico. Los datos clínicos apoyan su utilización durante un periodo máximo de 4 semanas.

Para recomendaciones especiales en lo referente a los intervalos de dosis para anestesia espinal/epidural y procedimientos de revascularización coronaria percutánea.

2. En pacientes no quirúrgicos:

En pacientes de riesgo moderado la posología será de 20 mg (2.000 UI) una vez al día, en inyección subcutánea, y en pacientes de riesgo elevado de 40 mg (4.000 UI) una vez al día en inyección subcutánea.

La duración del tratamiento coincidirá con la duración del riesgo tromboembólico venoso, según la estimación del médico. Como norma general, se considera necesario mantener el tratamiento de 7 a 10 días, en base a los datos de los estudios clínicos realizados, que incluyeron únicamente pacientes inmovilizados por enfermedad aguda.

En condiciones normales, una dosis profiláctica de 20 mg (2.000 UI) o 40 mg (4.000 UI) no modifica las pruebas de coagulación, por lo que se hace innecesaria la monitorización rutinaria de dichas pruebas.

Prevención de la coagulación en el circuito de circulación extracorpórea en la hemodiálisis:

- En los pacientes sometidos a sesiones de hemodiálisis repetidas, la prevención de la coagulación en el circuito de circulación extracorpórea se obtiene inyectando una dosis de 0,6 a 1 mg/kg (60 - 100 UI/kg) en la línea arterial del circuito de diálisis, al comienzo de la sesión [0,8 a 1 mg (80- 100 UI/kg) para los casos de flujos bajos, unipunción, o diálisis superior a 4 horas]. En general, para un paciente tipo de unos 60 kg de peso, una dosis de 40 mg (4.000 UI) es eficaz y bien tolerada. En caso de aparición de anillos de fibrina, se practicará una nueva inyección de 0,5 a 1 mg/kg (50 - 100 UI/kg), en función del tiempo que reste hasta el final de la diálisis.
- En pacientes de alto riesgo hemorrágico (en particular diálisis pre o post-operatorias), o que presenten un síndrome hemorrágico en evolución, las sesiones de diálisis se podrán efectuar utilizando una dosis de 0,4 - 0,5 mg/kg (40 - 50 UI/kg) (bipunción) o de 0,5 - 0,75 mg/kg (50 -75 UI/kg) (unipunción).

Tratamiento de la trombosis venosa profunda establecida (con o sin embolia pulmonar):

La administración de Enoxatal debe realizarse por vía subcutánea, inyectando o bien una vez al día 1,5 mg/kg de peso o bien 1 mg/kg de peso (100 UI/kg) dos veces al día, Tanto en los pacientes hospitalizados como ambulatorios, la terapia con warfarina sódica debe iniciarse cuando sea apropiado (usualmente dentro de las 72 horas de iniciado Enoxatal). En pacientes con trastornos tromboembólicos complicados se recomienda la dosis de 1 mg/kg de peso dos veces al día. La duración del tratamiento es, generalmente, de 10 días. Salvo contraindicación expresa, debe iniciarse tratamiento anticoagulante por vía oral lo antes posible y continuar el tratamiento con enoxaparina hasta que se haya alcanzado el efecto anticoagulante terapéutico (2 a 3 de INR).

Tratamiento de angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q:

- La dosis recomendada de Enoxatal es 1 mg/kg de peso (100 UI/kg) cada 12 horas, por vía subcutánea y administrada conjuntamente con aspirina por vía oral (de 100-325 mg una vez al día, a menos que este contraindicado)
- En estos pacientes debe prescribirse el tratamiento con enoxaparina sódica durante un mínimo de 2 días y continuar hasta la estabilización clínica. La duración máxima del tratamiento es 8 días.

Tratamiento Infarto de Miocardio Agudo con elevación del segmento ST:

La dosis recomendada de Enoxatal es un único bolo de 30 mg administrado por vía endovenosa más una dosis de 1 mg/kg por vía subcutánea (SC), seguido de la administración de 1 mg/kg por vía subcutánea cada 12 horas (un máximo de 100 mg sólo para cada una de las dos primeras dosis SC, seguido de 1 mg/kg SC para las dosis siguientes). Para la dosificación en pacientes de edad igual o superior a 75 años, ver la sección de Pacientes de edad avanzada en Observaciones generales. Todos los pacientes deben recibir aspirina tan pronto como se detecta que tienen STEMI, y deben ser mantenidos con 75 a 325 mg una vez al día, a menos que esté contraindicado.

Cuándo se administre conjuntamente con un trombolítico (fibrino específico o no-fibrino específico), Enoxatal deberá ser administrado entre 15 minutos antes y 30 minutos después de la administración del trombolítico. Enoxatal puede administrarse de forma concomitante con ácido acetilsalicílico (aspirina).

La duración recomendada del tratamiento con Enoxatal es de 8 días como máximo o hasta el alta del hospital (lo que suceda primero).

Para pacientes sometidos a una Intervención Coronaria Percutánea (ICP): si la última dosis de Enoxatal SC fue administrada dentro de las 8 horas anteriores al inflado del globo, no es necesario la administración de ninguna dosis adicional. Si la última dosis SC fue administrada en el periodo anterior a las 8 horas previas al inflado de globo, debe ser administrado un bolo vía endovenosa de 0,3 mg/kg de Enoxatal.

Observaciones generales:

Las jeringas precargadas están listas para su empleo y no deben ser purgadas antes de la inyección.

Pacientes de edad avanzada: Para el tratamiento del IAMEST en pacientes con edad mayor o igual a 75 años no administrar inicialmente el bolo por vía endovenosa. Iniciar el tratamiento con 0,75 mg/kg por SC cada 12 horas (sólo para las dos primeras dosis un máximo de 75 mg SC, seguido de 0,75 mg/kg SC para las siguientes dosis).

Para el resto de indicaciones no se necesita ninguna reducción de la dosis, a menos que la función renal esté alterada.

Niños: la seguridad y la eficacia de la enoxaparina en niños no han sido establecidas.

Insuficiencia hepática: en estos pacientes no se necesita ningún ajuste posológico a las dosis usadas en la profilaxis.

Insuficiencia renal:

- **Insuficiencia renal grave:**

En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina $<30\text{ml/min}$) se requiere un ajuste posológico, según se indica a continuación, ya que la exposición a la enoxaparina se incrementa significativamente en estos pacientes.

Se recomiendan los siguientes ajustes posológicos en el tratamiento de la trombosis venosa profunda establecida y en el tratamiento de la angina inestable e infarto agudo de miocardio sin onda Q, e infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST:

Tratamiento de la trombosis venosa profunda establecida:

Posología estándar:

1,5 mg/kg SC una vez al día.

1 mg/kg SC dos veces al día.

Insuficiencia renal grave:

1 mg/kg SC una vez al día

1 mg/kg SC una vez al día

Tratamiento de angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q

Posología estándar:

1 mg/kg SC dos veces al día

Insuficiencia renal grave:

1 mg/kg SC una vez al día

Tratamiento del IAMEST agudo en pacientes < 75 años

Posología estándar:

30 mg bolo endovenoso más una dosis de 1 mg/kg SC seguido de 1 mg/kg SC dos veces al día (máximo 100 mg para cada una de las dos primeras dosis SC)

Insuficiencia renal grave:

30 mg bolo endovenoso más una dosis de 1 mg/kg SC seguido de 1 mg/kg SC una vez al día (máximo 100 mg sólo para la primera dosis SC).

Tratamiento del IAMEST agudo en pacientes ≥ 75 años

Posología estándar:

0,75 mg/kg SC dos veces al día sin administrar bolo IV inicial (máximo 75 mg para cada una de las dos primeras dosis SC).

Insuficiencia renal grave:

1mg/kg SC una vez al día sin administrar bolo endovenoso inicial (máximo 100 mg sólo para la primera dosis SC)

Se recomiendan los siguientes ajustes posológicos en la profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa)

Posología estándar:

40 mg SC una vez al día

Insuficiencia renal grave:

20 mg SC una vez al día

Posología estándar:

20 mg SC una vez al día

Insuficiencia renal grave:

20 mg SC una vez al día

Estos ajustes posológicos recomendados, no afectan a la indicación de hemodiálisis.

- Insuficiencia renal leve o moderada
Aunque no se necesita ningún ajuste posológico en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina 30-50 ml/min) o leve (aclaramiento de creatinina 50 - 80 ml/min), se recomienda una monitorización clínica cuidadosa.

Anestesia espinal/epidural

Para pacientes que estén recibiendo anestesia espinal/epidural, ver sección 4.4: Anestesia espinal/epidural.

Forma de Administración:

Inyección subcutánea:

Enoxatal se administra en forma de inyección subcutánea para la profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa, tratamiento de la trombosis venosa profunda (con o sin embolia pulmonar), tratamiento de la angina inestable e infarto agudo de miocardio sin onda Q y tratamiento del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST.

Técnica para la inyección subcutánea:

La inyección debe ser administrada preferiblemente cuando el paciente esté acostado. Enoxatal se administra por inyección subcutánea profunda. Cuando se usan jeringas precargadas de 20 mg y 40 mg no expulse la burbuja de aire de la jeringa previamente a la inyección, para evitar la pérdida de fármaco. La administración debe ser de forma alterna entre la izquierda y derecha de la pared abdominal anterolateral o posterolateral.

La aguja debe ser introducida en toda su longitud de forma suave y verticalmente en un doblez de piel formado entre el pulgar y el índice. El doblez de la piel no debe ser liberado hasta que la inyección sea completa. No frote el sitio de inyección después de la administración.

Inyección IV en bolo:

Para el tratamiento del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST. El tratamiento se inicia con una sola inyección vía endovenosa en bolo e inmediatamente seguido por una inyección subcutánea.

Técnica de Inyección para bolo intravenoso (sólo para la indicación de IAMEST agudo):

Enoxaparina sódica debe ser administrada a través de una línea intravenosa. No debe ser mezclado ni co-administrado con otros fármacos. Para evitar la posible mezcla de Enoxatal con otros medicamentos, el acceso intravenoso escogido debe ser limpiado con una cantidad suficiente de solución salina o de dextrosa de forma previa y posteriormente a la administración del bolo de Enoxatal para así limpiar el puerto del fármaco. Enoxatal puede ser administrado con seguridad en una solución salina normal (0,9%) o 5% dextrosa en agua.

Para el bolus inicial de 30 mg, utilizando una jeringa precargada y graduada de enoxaparina sódica, desechar el volumen sobrante de manera que queden únicamente 30 mg (0,3 ml) en la jeringa. Entonces la dosis de 30 mg puede inyectarse directamente en la línea intravenosa.

Para pacientes sometidos a una Intervención Coronaria Percutánea (ICP), si la última dosis SC fue administrada en el periodo anterior a las 8 horas previas al inflado de globo, debe ser administrado un bolo vía endovenosa de 0,3 mg/kg.

Se recomienda diluir el fármaco en 3 mg/ml para asegurar con exactitud el pequeño volumen que debe inyectarse.

Para obtener una solución de 3 mg/ml, utilizando una jeringa precargada de 60 mg de enoxaparina sódica, se recomienda utilizar una bolsa de infusión de 50 ml (i.e. usando o una solución salina normal (0,9%) o 5% de dextrosa en agua) de la siguiente manera:

Extraer 30 ml de la bolsa de perfusión con una jeringa y deséchelo. Inyecte la totalidad del contenido de la jeringa de 60 mg de enoxaparina sódica en los restantes 20 ml de la bolsa. Agitar suavemente el contenido de la bolsa. Extraiga con una jeringa el volumen requerido de solución diluida en la línea intravenosa.

Una vez realizada la dilución, el volumen a inyectar se calcula utilizando la siguiente fórmula (Volumen de solución diluida (ml) = Peso del paciente (kg) x 0,1) o utilizando la tabla de abajo. Se recomienda preparar la dilución inmediatamente justo antes de su uso.

Peso (kg)	Dosis requerida (0,3 mg/kg) (mg)	Volumen a inyectar cuando está diluida hasta una concentración final de 3 mg/ml (ml)
45	13,5	4,5
50	15	5
55	16,5	5,5
60	18	6
65	19,5	6,5
70	21	7
75	22,5	7,5
80	24	8
85	25,5	8,5
90	27	9
95	28,5	9,5
100	30	10

Inyección línea arterial:

Se administra a través de la línea arterial de un circuito de diálisis para la prevención de la formación de un trombo en la circulación extra-corpórea durante hemodiálisis.

No debe ser administrado vía intramuscular.

La jeringa precargada está lista para su uso inmediato. El uso de una jeringa de tuberculina o equivalente está recomendado cuando se usan frascos de dosis múltiples para asegurar la retirada del volumen apropiado del medicamento.

Vía de Administración: Subcutánea / Intravascular durante hemodiálisis.

Condición de Venta: Venta con fórmula médica- Uso Institucional

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2015013180 generado por concepto emitido mediante Acta No. 21 de 2015, numeral 3.1.3.9., para continuar con la aprobación de la evaluación farmacológica para los productos de la referencia.

Adicionalmente el interesado presenta alcance mediante radicado 2016016543 al radicado de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presento respuesta satisfactoria al requerimiento emitido mediante Acta No. 21 de 2015, numeral 3.1.3.9., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo/beneficio del producto, con la siguiente información:

Composición:

Enoxaparina sódica 40 mg/0,4 mL
Enoxaparina sódica 60 mg/0,6 mL
Enoxaparina sódica 80 mg/0,8 mL

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Enoxatal es una heparina de bajo peso molecular [LMWH] indicado en:

- **Profilaxis de tromboembolismo venoso en pacientes quirúrgicos sometidos a cirugía ortopédica o cirugía general y en pacientes no quirúrgicos inmovilizados, cuya situación pueda definirse como de riesgo moderado o elevado.**

La profilaxis de la trombosis venosa profunda (TVP) en la cirugía abdominal, cirugía de reemplazo de cadera, cirugía de reemplazo de rodilla o en pacientes médicos con movilidad severamente limitada durante la enfermedad aguda (Enoxatal 20 mg y Enoxatal 40 mg)

- Prevención de la coagulación en el circuito de circulación extracorpórea en la hemodiálisis. (Enoxatal 60 mg 6.000 UI; Enoxatal 80 mg)
- Tratamiento de la trombosis venosa profunda establecida (con o sin embolia pulmonar).
Tratamiento ambulatorio de la trombosis venosa profunda aguda sin embolia pulmonar, cuando se administra conjuntamente con warfarina sódica.
(Enoxatal 60 mg; Enoxatal 80 mg)
- Tratamiento de de las complicaciones isquémicas de la angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q, administrada conjuntamente con ácido acetilsalicílico (aspirina).
(Enoxatal 60 mg; Enoxatal 80 mg)
- Tratamiento de Infarto Agudo de Miocardio con Elevación del segmento ST (IAMcEST) incluyendo pacientes que van a ser tratados farmacológicamente o sometidos a Intervención Coronaria Percutánea (ICP).

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a la enoxaparina sódica, a la heparina o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento [alcohol bencílico (para la formulación de multidosas solamente)].
- Hipersensibilidad a la heparina o sus derivadas incluyendo otras heparinas de bajo peso molecular o productos de cerdo
- Trombocitopenia con una prueba in vitro positiva para anticuerpo antiplaquetario en presencia de enoxaparina sódica
- Hemorragias intensas activas o condiciones de alto riesgo de hemorragia incontrolada, incluyendo ictus hemorrágico reciente.
- Historia de trombocitopenia o trombosis secundaria a la enoxaparina.
- Endocarditis séptica.

Precauciones y Advertencias:

- No administrar por vía intramuscular.
- Hemorragias
Como con cualquier otro anticoagulante, puede producirse sangrado en cualquier parte del cuerpo.
En caso de sangrado, debe investigarse el origen de la hemorragia e instaurarse el tratamiento adecuado.
- No intercambiar Enoxatal con otras heparinas de bajo peso molecular dado que difieren en su proceso de fabricación, pesos moleculares, actividades

antiXa específicas, unidades y dosis, y consecuentemente, en su farmacocinética y actividades biológicas asociadas (por ej. actividad anti-IIa, e interacciones plaquetarias). Se requiere, por lo tanto, especial atención y cumplimiento de las instrucciones específicas de uso proporcionadas por el laboratorio.

–Al igual que otros anticoagulantes, la inyección de enoxaparina debe usarse con extrema precaución en las situaciones con aumento de riesgo de hemorragia, tales como alteraciones de la coagulación, insuficiencia hepática, historia de úlcera péptica, hipertensión arterial grave no controlada, retinopatía hipertensiva o diabética, anestesia espinal o epidural, permanencia de catéteres intratecales o post-operatorio inmediato oftalmológico o neurológico, uso concomitante de medicación que tenga efecto sobre la homeostasis (ver sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

–Anestesia espinal/epidural: En pacientes sometidos a anestesia espinal/epidural o a punción lumbar, la administración de enoxaparina sódica con fines profilácticos se ha asociado raramente a la aparición de hematomas neuroaxiales, con el resultado final de parálisis prolongada o permanente. Este riesgo se incrementa por el uso de enoxaparina sódica a dosis elevadas, por el uso de catéteres epidurales o espinales postoperatorios, la administración concomitante de medicamentos con efecto sobre la coagulación como antiinflamatorios no esteroídicos (AINES) (ver sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción), antiagregantes plaquetarios o anticoagulantes, y por las punciones neuroaxiales traumáticas o repetidas o en pacientes con un historial de cirugía espinal o deformidad espinal.

- Para reducir el riesgo potencial de sangrado asociado al uso concomitante de enoxaparina sódica y la anestesia/analgesia epidural o espinal, se deberá considerar el perfil farmacocinético del fármaco. La inserción y retirada del catéter se realizará mejor cuando el efecto anticoagulante de la enoxaparina sea bajo; sin embargo, no se conoce el tiempo exacto para alcanzar un efecto anticoagulante lo suficientemente bajo.
- A la hora de decidir el intervalo de tiempo que debe transcurrir entre la administración de enoxaparina y la inserción o retirada de un catéter espinal/ epidural, deben tenerse en cuenta las características del paciente y del producto, debiendo de transcurrir al menos 2 horas después de la administración de enoxaparina a dosis más bajas (20 mg una vez al día, 30 mg una vez o dos veces al día o 40 mg una vez al día), y al menos 24 horas después de la administración a dosis

superiores (0,75 mg/kg dos veces al día, 1 mg/kg dos veces al día, o 1,5 mg/kg una vez al día). Los niveles Anti-Xa aún son detectables en estos puntos de tiempo, y este retraso no es una garantía de que el hematoma neuroaxial será evitado. Los pacientes que reciban la dosis de 0,75 mg/kg dos veces al día o la dosis de 1 mg/kg dos veces al día no deben recibir la segunda dosis de enoxaparina en el régimen "dos veces al día" para permitir un retraso mayor antes de la inserción o retirada del catéter. Igualmente, aunque no se puede realizar una recomendación específica para programar una dosis posterior de enoxaparina después de la retirada del catéter, se debe considerar el retraso de la siguiente dosis durante al menos 4 horas, basándose en una evaluación del riesgo-beneficio considerando tanto el riesgo para trombosis como el riesgo de sangrado, en el contexto del procedimiento y los factores de riesgo del paciente. Para pacientes con aclaramiento de creatinina $<30\text{mL/min}$, son necesarias consideraciones adicionales debido a que la eliminación de enoxaparina es más prolongada; se debe considerar duplicar el tiempo de retirada de un catéter, al menos 24 horas para la dosis más baja de enoxaparina prescrita (20 mg una vez al día) y al menos 48 horas para la dosis más alta (1 mg/kg/día).

- Si bajo criterio médico se decide administrar tratamiento anticoagulante durante un procedimiento anestésico espinal/epidural o punción lumbar, se debe controlar de forma frecuente al paciente para detectar precozmente cualquier signo o síntoma de déficit neurológico, como dolor lumbar, déficit sensorial y motor (entumecimiento y debilidad de extremidades inferiores) y trastornos funcionales del intestino o vejiga. El personal de enfermería debe ser entrenado para detectar tales signos y síntomas. Asimismo, se advertirá a los pacientes que informen inmediatamente al médico o personal de enfermería si experimentan cualquiera de los síntomas antes descritos.
 - Si se sospecha la aparición de algún signo o síntoma sugestivo de hematoma espinal o epidural deben realizarse las pruebas diagnósticas con carácter de urgencia e instaurar el tratamiento adecuado, incluyendo la descompresión medular.
- **Hemorragia en pacientes de edad avanzada**
En pacientes de edad avanzada, no se observó aumento de la tendencia a la hemorragia, a las dosis usadas en la profilaxis. En pacientes de edad avanzada (especialmente los pacientes con edad igual o mayor de 80 años) puede aumentar el riesgo de complicaciones hemorrágicas a la dosis terapéutica.

Se recomienda una cuidadosa monitorización clínica.

- **Insuficiencia renal**

En pacientes con insuficiencia renal, existe un aumento de la exposición a la enoxaparina sódica, con la consecuente elevación del riesgo de hemorragia. En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min) se recomienda ajustar la posología tanto profiláctica como terapéutica, ya que, la exposición a enoxaparina sódica está significativamente aumentada en estos pacientes.

Aunque no se requiere ningún ajuste posológico en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina 30-50 ml/min) y leve (aclaramiento de creatinina 50-80 ml/min), se recomienda una cuidadosa monitorización clínica

- **Pacientes de bajo peso**

En mujeres de bajo peso corporal (menos de 45 kg) y en hombres de bajo peso corporal (menos de 57 kg) se ha observado un aumento de la exposición a enoxaparina sódica a las dosis usadas en la profilaxis (no ajustadas según el peso), lo cual puede aumentar el riesgo de hemorragia. Por lo tanto se recomienda una cuidadosa monitorización clínica en estos pacientes.

- **Pacientes obesos**

Los pacientes obesos tienen un mayor riesgo de sufrir tromboembolismo. No se ha determinado completamente la seguridad y eficacia de las dosis profilácticas en pacientes obesos (IMC > 30 kg/m²) y no existe ningún consenso para el ajuste de la dosis. Estos pacientes deben ser observados cuidadosamente para detectar signos y síntomas de tromboembolismo.

– **Procedimientos de revascularización coronaria percutánea**

Para minimizar el riesgo de hemorragia después de la instrumentación vascular durante el tratamiento de la angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q y en infarto agudo miocardio con elevación del segmento ST, se han de respetar de forma exacta los intervalos posológicos de tiempo recomendados para Enoxatal. Es importante conseguir la hemostasis en el lugar de la punción tras llevar a cabo la ICP. En caso de utilizar un dispositivo de cierre, se puede quitar la guía inmediatamente. Si se emplea un método de compresión manual, debe quitarse la guía 6 horas después de la última inyección de Enoxatal endovenoso/SC. Si el tratamiento con Enoxatal continúa, la siguiente dosis programada no debe administrarse antes de 6 a 8 horas después de la retirada de la guía. La

zona donde se ha realizado el proceso debe observarse para detectar signos de hemorragia o formación de hematomas.

– **Válvulas protésicas cardíacas**

El uso de Enoxatal como tromboprofilaxis en pacientes con prótesis valvulares cardíacas no ha sido suficientemente estudiado. Se han notificado casos aislados de trombosis en prótesis valvulares cardíacas en pacientes en los que se administró enoxaparina como profilaxis. Ciertos factores confusos, incluyendo patologías de base y falta de datos clínicos limitan la evaluación de estos casos. Algunos de estos casos se dieron en embarazadas en las que las trombosis condujeron a un desenlace fatal tanto para la madre como para el feto. Las mujeres embarazadas con prótesis valvulares cardíacas pueden tener un mayor riesgo de tromboembolismo.

– **Mujeres embarazadas con válvulas protésicas cardíacas**

El uso de Enoxatal como tromboprofilaxis en mujeres embarazadas con prótesis valvulares cardíacas no ha sido suficientemente estudiado. En un ensayo clínico en el que se administró enoxaparina sódica (1 mg/kg dos veces al día) a 8 mujeres embarazadas con válvulas protésicas cardíacas para reducir el riesgo de tromboembolismo, 2 de ellas desarrollaron coágulos que bloquearon la válvula que condujeron al desenlace fatal tanto para la madre como para el feto. Se han notificado casos aislados en post-comercialización de trombosis en mujeres embarazadas con prótesis valvulares cardíacas en los que se administró enoxaparina como tromboprofilaxis. Las mujeres embarazadas con prótesis valvulares cardíacas pueden tener un mayor riesgo de tromboembolismo.

– **Pruebas de laboratorio**

En las dosis empleadas para la profilaxis del tromboembolismo venoso, la enoxaparina sódica no modifica de forma significativa las pruebas de tiempo de sangrado y coagulación sanguínea global, ni afecta a la agregación plaquetaria o la unión de fibrinógeno a plaquetas.

A dosis más elevadas, pueden aparecer incrementos en el tiempo de tromboplastina parcial activada (PTT) y en el tiempo de coagulación activado (ACT). Los aumentos de PTT y ACT no se correlacionan de forma lineal con el incremento de actividad antitrombótica de enoxaparina sódica y por tanto no son adecuados ni fiables para la monitorización de la actividad de enoxaparina sódica.

– **Monitorización del recuento de plaquetas**

Con las heparinas de bajo peso molecular también existe el riesgo de trombocitopenia inducida por la heparina y mediada por anticuerpos. Estas trombopenias aparecen habitualmente entre el día 5 y 21 después del comienzo del tratamiento con enoxaparina.

Por lo tanto, es recomendable efectuar un recuento de plaquetas antes del comienzo de la terapia y después regularmente a lo largo del tratamiento con enoxaparina. En la práctica, ante cualquier descenso significativo (30 a 50 % del valor inicial) del recuento de plaquetas el tratamiento con enoxaparina debe interrumpirse inmediatamente e instaurarse otra terapia de sustitución. En pacientes con historia de trombocitopenia tras un tratamiento con heparina, con o sin trombosis, la enoxaparina debe ser utilizada con extrema precaución. El riesgo de trombocitopenia inducida por heparina puede durar varios años. Si se sospecha de trombocitopenia inducida por heparina, un test *in vitro* de agregación plaquetaria tiene un valor predictivo limitado. La decisión de utilizar enoxaparina en tales casos debe realizarse consultando con un experto en el campo.

Reacciones adversas:

Se ha evaluado la enoxaparina en más de 15.000 pacientes que recibieron enoxaparina en ensayos clínicos. Estos incluyeron 1.776 para profilaxis de trombosis venosa profunda sometidos a cirugía ortopédica o abdominal en pacientes con riesgo de complicaciones tromboembólicas, 1.169 para la profilaxis de trombosis venosa profunda en pacientes no quirúrgicos con patología aguda y movilidad gravemente restringida, 559 para el tratamiento de la trombosis venosa profunda con o sin embolismo pulmonar, 1.578 para el tratamiento de angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q y 10.176 para el tratamiento del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST.

El régimen posológico de enoxaparina sódica administrado en estos ensayos clínicos varía dependiendo de las indicaciones. La dosis de enoxaparina sódica fue de 40 mg SC una vez al día para la profilaxis de la trombosis venosa profunda después de cirugía o pacientes no quirúrgicos con patología aguda y movilidad gravemente restringida. En el tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) con o sin embolismo pulmonar (EP), los pacientes que recibían enoxaparina fueron tratados con una dosis de 1 mg/kg SC cada 12 horas o con una dosis de 1,5 mg/kg SC una vez al día. En los estudios clínicos para el tratamiento de angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q, la dosis fue de 1 mg/kg SC cada 12 horas y en el estudio clínico para el tratamiento del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, el régimen posológico de enoxaparina sódica fue de 30 mg IV en bolo, seguido de 1 mg/kg SC cada 12 horas.

La reacciones adversas observadas en estos estudios clínicos y notificadas en la experiencia post-comercialización se detallan a continuación.

Las frecuencias se definen de la siguiente forma: muy frecuentes ($> 1/10$); frecuentes ($> 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($> 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($> 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$) o frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas post-comercialización están designadas con una frecuencia "no conocida".

Hemorragias:

En estudios clínicos, las hemorragias fueron la reacción más frecuentemente notificada. Éstas incluyeron hemorragias mayores, notificadas como máximo en el 4,2 % de los pacientes (pacientes quirúrgicos). Algunos de estos casos tuvieron un desenlace fatal.

Al igual que otros anticoagulantes, la hemorragia puede suceder en presencia de factores de riesgo asociados tales como: lesiones orgánicas susceptibles de sangrar, procesos invasivos o algunas asociaciones medicamentosas que afectan a la hemostasia.

Trastornos vasculares:

Profilaxis en pacientes quirúrgicos: Muy frecuentes: Hemorragia*. Raras: Hemorragia retroperitonea¹

Profilaxis en Pacientes no quirúrgicos: Frecuentes: Hemorragia*.

Tratamiento en pacientes TVP con o sin EP: Muy frecuentes: Hemorragia*. Pocofrecuentes: Hemorragia intracraneal, hemorragia retroperitonea¹.

Tratamiento en pacientes con angina inestable e infarto de miocardio (IM) sin onda Q: Frecuentes: Hemorragia*. Raras: Hemorragia retroperitonea¹.

Tratamiento en pacientes con IAMEST agudo: Frecuentes: Hemorragia*. Poco frecuentes: Hemorragia intracraneal, hemorragia retroperitonea¹.

*: Tales como hematoma, equimosis en sitio diferente al lugar de administración, hematoma con herida, hematuria, epistaxis y hemorragia gastrointestinal.

¹En pacientes quirúrgicos, las complicaciones hemorrágicas se consideraron mayores: (1) si la hemorragia causó un evento clínico significativo, o (2) si estaban acompañadas por una disminución de la hemoglobina > 2 g/dL o transfusión de 2 o más unidades de productos sanguíneos. Las hemorragias retroperitoneales e intracraneales siempre se consideraron como mayores.

Trombocitopenia y trombocitosis:

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Profilaxis en pacientes quirúrgicos: Muy frecuentes: Trombocitosis*. Frecuentes: Trombocitopenia.

Profilaxis en pacientes no quirúrgicos: Poco frecuentes: Trombocitopenia.

Tratamiento en pacientes TVP con o sin EP: Muy frecuentes: Trombocitosis*. Frecuentes: Trombocitopenia.

Tratamiento en pacientes con angina inestable e infarto (FM) de miocardio sin onda Q: Poco frecuentes: Trombocitopenia.

Tratamiento en pacientes con IAMEST agudo: Frecuentes: Trombocitosis*, Trombocitopenia. Muy raras: Trombocitopenia, Inmunoalérgica.

*** Incremento de plaquetas > 400 g/L**

Otras reacciones adversas clínicamente relevantes:

Estas reacciones se describen a continuación, independientemente de las indicaciones, por clasificación de órganos del sistema, y enumeradas en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Todas las indicaciones:

Trastornos del sistema inmunológico: Frecuentes: Reacción alérgica Raras: Reacción anafilactoide / anafiláctica.

Trastornos hepatobiliares: Muy frecuentes: Aumento de enzimas hepáticas (principalmente transaminasas)**

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Frecuentes: Urticaria, prurito, eritema Poco frecuentes: Dermatitis bullosa.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Frecuentes: Hematoma en el punto de inyección, dolor en el punto de inyección, otras reacciones en el punto de inyección*

Poco frecuentes: Irritación local; necrosis cutánea en el punto de inyección.

Exploraciones complementarias: Raras: Hipercalemia.

***; tales como edema en el punto de inyección, hemorragia, hipersensibilidad, inflamación, masa, dolor o reacción (no especificado de otra forma)**

**** : niveles de transaminasas > 3 veces del límite superior de normalidad.**

Experiencia post-comercialización:

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso de Enoxatal después de su autorización. Las reacciones adversas derivan de notificaciones espontáneas y por tanto, la frecuencia es "no conocida" (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

- **Trastornos del sistema inmunológico**
Reacción anafilactoide/anafiláctica incluyendo shock.

- **Trastornos del sistema nervioso**
Dolor de cabeza.

- **Trastornos vasculares**
Se han notificado casos de hematoma intradural (o hematoma neuroaxial) con el uso concomitante de enoxaparina sódica y anestesia intradural/epidural o punción intradural. Estas reacciones resultaron en diversos grados de daños neurológicos a largo plazo o en parálisis permanente.

- **Trastornos de la sangre y del tejido linfático**
 - **Anemia hemorrágica**
 - **Casos de trombocitopenia inmunoalérgica con trombosis; en algunos de ellos la trombosis se complicó con infartos de órganos o isquemia de las extremidades**

- **Eosinofilia.**

- **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo**
 - **Vasculitis cutánea, necrosis cutánea normalmente sobrevenida en el punto de inyección (estos fenómenos habitualmente son precedidos por la aparición de púrpura o de placas eritomasas, infiltradas y dolorosas). Se debe suspender el tratamiento con enoxaparina sódica**
 - **Nódulos en el lugar de inyección (nódulos inflamados, que no consisten en un enquistamiento de enoxaparina)**

Estos problemas desaparecen en unos días y no debe interrumpirse el tratamiento por ellos.

- **Alopecia.**

- Trastornos hepatobiliares
 - Lesión hepática hepatocelular
 - Lesión hepática colestásica.
- Trastornos músculo esqueléticos y del tejido conjuntivo
 - Osteoporosis después del tratamiento a largo plazo (mayor de 3 meses).

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

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

Interacciones:

Se recomienda, antes del tratamiento con enoxaparina sódica, interrumpir la utilización de aquellos fármacos que afecten a la hemostasia a menos que estén estrictamente indicados.

Sustancias que interfieren los mecanismos de la coagulación:

- Ácido acetilsalicílico, otros salicilatos y antiinflamatorios no esteroideos (vía sistémica), incluido ketorolaco.
- Anticoagulantes orales y trombolíticos.
- Glucocorticoides (vía sistémica): la administración de enoxaparina aumenta el riesgo hemorrágico propio de la corticoterapia a altas dosis o en tratamientos prolongados.

Inhibidores de la agregación plaquetaria:

- Ticlopidina, dipiridamol, sulfpirazona.
- Dextrano 40 (vía parenteral), clopidogrel.
- Otros agentes antiplaquetarios como son los antagonistas IIa/IIIa

Si la asociación de estos medicamentos y enoxaparina sódica es necesaria se recomienda proceder a una estrecha monitorización clínica y de laboratorio.

Dosificación y Grupo Etario:

Advertencia: Las diferentes heparinas de bajo peso molecular no son necesariamente equivalentes. En consecuencia, se debe respetar la dosificación y el modo de empleo específico de cada una de estas especialidades farmacéuticas.

Un miligramo de enoxaparina tiene una actividad anti-Xa de 100 UI, aproximadamente.

Profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa.

3. En pacientes quirúrgicos:

En pacientes con riesgo moderado de tromboembolismo (por ejemplo en cirugía abdominal), la posología recomendada de enoxaparina es de 20 mg (2.000 UI) una vez al día, en inyección subcutánea. La primera inyección se efectuará alrededor de 2 horas antes de la intervención.

En los pacientes de alto riesgo tromboembólico (por ejemplo en cirugía ortopédica), la posología recomendada de enoxaparina administrada por inyección subcutánea será de 40 mg (4.000 UI) una vez al día, administrando la primera inyección 12 horas antes de la intervención

La duración de la profilaxis coincidirá con la duración del riesgo tromboembólico venoso, según la estimación del médico. Los datos clínicos apoyan su utilización durante un periodo máximo de 4 semanas.

Para recomendaciones especiales en lo referente a los intervalos de dosis para anestesia espinal/epidural y procedimientos de revascularización coronaria percutánea.

4. En pacientes no quirúrgicos:

En pacientes de riesgo moderado la posología será de 20 mg (2.000 UI) una vez al día, en inyección subcutánea, y en pacientes de riesgo elevado de 40 mg (4.000 UI) una vez al día en inyección subcutánea.

La duración del tratamiento coincidirá con la duración del riesgo tromboembólico venoso, según la estimación del médico. Como norma general, se considera necesario mantener el tratamiento de 7 a 10 días, en base a los datos de los estudios clínicos realizados, que incluyeron únicamente pacientes inmovilizados por enfermedad aguda.

En condiciones normales, una dosis profiláctica de 20 mg (2.000 UI) o 40 mg (4.000 UI) no modifica las pruebas de coagulación, por lo que se hace innecesaria la monitorización rutinaria de dichas pruebas.

Prevención de la coagulación en el circuito de circulación extracorpórea en la hemodiálisis:

- En los pacientes sometidos a sesiones de hemodiálisis repetidas, la prevención de la coagulación en el circuito de circulación extracorpórea se obtiene inyectando una dosis de 0,6 a 1 mg/kg (60 - 100 UI/kg) en la línea arterial del circuito de diálisis, al comienzo de la sesión [0,8 a 1 mg (80- 100 UI/kg) para los casos de flujos bajos, unipunción, o diálisis superior a 4 horas]. En general, para un paciente tipo de unos 60 kg de peso, una dosis de 40 mg (4.000 UI) es eficaz y bien tolerada. En caso de aparición de anillos de fibrina, se practicará una nueva inyección de 0,5 a 1 mg/kg (50 - 100 UI/kg), en función del tiempo que reste hasta el final de la diálisis.

- En pacientes de alto riesgo hemorrágico (en particular diálisis pre o post-operatorias), o que presenten un síndrome hemorrágico en evolución, las sesiones de diálisis se podrán efectuar utilizando una dosis de 0,4 - 0,5 mg/kg (40 - 50 UI/kg) (bipunción) o de 0,5 - 0,75 mg/kg (50 -75 UI/kg) (unipunción).

Tratamiento de la trombosis venosa profunda establecida (con o sin embolia pulmonar):

La administración de Enoxatal debe realizarse por vía subcutánea, inyectando o bien una vez al día 1,5 mg/kg de peso o bien 1 mg/kg de peso (100 UI/kg) dos veces al día, Tanto en los pacientes hospitalizados como ambulatorios, la terapia con warfarina sódica debe iniciarse cuando sea apropiado (usualmente dentro de las 72 horas de iniciado Enoxatal). En pacientes con trastornos tromboembólicos complicados se recomienda la dosis de 1 mg/kg de peso dos veces al día. La duración del tratamiento es, generalmente, de 10 días. Salvo contraindicación expresa, debe iniciarse tratamiento anticoagulante por vía oral lo antes posible y continuar el tratamiento con enoxaparina hasta que se haya alcanzado el efecto anticoagulante terapéutico (2 a 3 de INR).

Tratamiento de angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q:

- La dosis recomendada de Enoxatal es 1 mg/kg de peso (100 UI/kg) cada 12 horas, por vía subcutánea y administrada conjuntamente con aspirina por vía oral (de 100-325 mg una vez al día, a menos que este contraindicado)
- En estos pacientes debe prescribirse el tratamiento con enoxaparina sódica durante un mínimo de 2 días y continuar hasta la estabilización clínica. La duración máxima del tratamiento es 8 días.

Tratamiento Infarto de Miocardio Agudo con elevación del segmento ST:

La dosis recomendada de Enoxatal es un único bolo de 30 mg administrado por vía endovenosa más una dosis de 1 mg/kg por vía subcutánea (SC), seguido de la administración de 1 mg/kg por vía subcutánea cada 12 horas (un máximo de 100 mg sólo para cada una de las dos primeras dosis SC, seguido de 1 mg/kg SC para las dosis siguientes). Para la dosificación en pacientes de edad igual o superior a 75 años, ver la sección de Pacientes de edad avanzada en Observaciones generales. Todos los pacientes deben recibir aspirina tan pronto como se detecta que tienen STEMI, y deben ser mantenidos con 75 a 325 mg una vez al día, a menos que esté contraindicado.

Cuándo se administre conjuntamente con un trombolítico (fibrino específico o no-fibrino específico), Enoxatal deberá ser administrado entre 15 minutos antes y 30 minutos después de la administración del trombolítico. Enoxatal puede administrarse de forma concomitante con ácido acetilsalicílico (aspirina).

La duración recomendada del tratamiento con Enoxatal es de 8 días como máximo o hasta el alta del hospital (lo que suceda primero).

Para pacientes sometidos a una Intervención Coronaria Percutánea (ICP): si la última dosis de Enoxatal SC fue administrada dentro de las 8 horas anteriores al inflado del globo, no es necesario la administración de ninguna dosis adicional. Si la última dosis SC fue administrada en el periodo anterior a las 8 horas previas al inflado de globo, debe ser administrado un bolo vía endovenosa de 0,3 mg/kg de Enoxatal.

Observaciones generales:

Las jeringas precargadas están listas para su empleo y no deben ser purgadas antes de la inyección.

Pacientes de edad avanzada: Para el tratamiento del IAMEST en pacientes con edad mayor o igual a 75 años no administrar inicialmente el bolo por vía endovenosa. Iniciar el tratamiento con 0,75 mg/kg por SC cada 12 horas (sólo para las dos primeras dosis un máximo de 75 mg SC, seguido de 0,75 mg/kg SC para las siguientes dosis).

Para el resto de indicaciones no se necesita ninguna reducción de la dosis, a menos que la función renal esté alterada.

Niños: la seguridad y la eficacia de la enoxaparina en niños no han sido establecidas.

Insuficiencia hepática: en estos pacientes no se necesita ningún ajuste posológico a las dosis usadas en la profilaxis.

Insuficiencia renal:

- **Insuficiencia renal grave:**

En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina $<30\text{ml/min}$) se requiere un ajuste posológico, según se indica a continuación, ya que la exposición a la enoxaparina se incrementa significativamente en estos pacientes.

Se recomiendan los siguientes ajustes posológicos en el tratamiento de la trombosis venosa profunda establecida y en el tratamiento de la angina inestable e infarto agudo de miocardio sin onda Q, e infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST:

Tratamiento de la trombosis venosa profunda establecida:

Posología estándar:

1,5 mg/kg SC una vez al día.
1 mg/kg SC dos veces al día.
Insuficiencia renal grave:
1 mg/kg SC una vez al día
1 mg/kg SC una vez al día

Tratamiento de angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q

Posología estándar:
1 mg/kg SC dos veces al día
Insuficiencia renal grave:
1 mg/kg SC una vez al día

Tratamiento del IAMEST agudo en pacientes < 75 años

Posología estándar:
30 mg bolo endovenoso más una dosis de 1 mg/kg SC seguido de 1 mg/kg SC dos veces al día (máximo 100 mg para cada una de las dos primeras dosis SC)
Insuficiencia renal grave:
30 mg bolo endovenoso más una dosis de 1 mg/kg SC seguido de 1 mg/kg SC una vez al día (máximo 100 mg sólo para la primera dosis SC).

Tratamiento del IAMEST agudo en pacientes ≥ 75 años

Posología estándar:
0,75 mg/kg SC dos veces al día sin administrar bolo IV inicial (máximo 75 mg para cada una de las dos primeras dosis SC).
Insuficiencia renal grave:
1mg/kg SC una vez al día sin administrar bolo endovenoso inicial (máximo 100 mg sólo para la primera dosis SC)

Se recomiendan los siguientes ajustes posológicos en la profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa)

Posología estándar:
40 mg SC una vez al día
Insuficiencia renal grave:
20 mg SC una vez al día

Posología estándar:
20 mg SC una vez al día
Insuficiencia renal grave:
20 mg SC una vez al día

Estos ajustes posológicos recomendados, no afectan a la indicación de hemodiálisis.

- **Insuficiencia renal leve o moderada**

Aunque no se necesita ningún ajuste posológico en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina 30-50 ml/min) o leve (aclaramiento de creatinina 50 - 80 ml/min), se recomienda una monitorización clínica cuidadosa.

Anestesia espinal/epidural

Para pacientes que estén recibiendo anestesia espinal/epidural, ver sección 4.4: Anestesia espinal/epidural.

Forma de Administración:

Inyección subcutánea:

Enoxatal se administra en forma de inyección subcutánea para la profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa, tratamiento de la trombosis venosa profunda (con o sin embolia pulmonar), tratamiento de la angina inestable e infarto agudo de miocardio sin onda Q y tratamiento del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST.

Técnica para la inyección subcutánea:

La inyección debe ser administrada preferiblemente cuando el paciente esté acostado. Enoxatal se administra por inyección subcutánea profunda. Cuando se usan jeringas precargadas de 20 mg y 40 mg no expulse la burbuja de aire de la jeringa previamente a la inyección, para evitar la pérdida de fármaco. La administración debe ser de forma alterna entre la izquierda y derecha de la pared abdominal anterolateral o posterolateral.

La aguja debe ser introducida en toda su longitud de forma suave y verticalmente en un doblez de piel formado entre el pulgar y el índice. El doblez de la piel no debe ser liberado hasta que la inyección sea completa. No frote el sitio de inyección después de la administración.

Inyección IV en bolo:

Para el tratamiento del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST. El tratamiento se inicia con una sola inyección vía endovenosa en bolo e inmediatamente seguido por una inyección subcutánea.

Técnica de Inyección para bolo intravenoso (sólo para la indicación de IAMEST agudo):

Enoxaparina sódica debe ser administrada a través de una línea intravenosa. No debe ser mezclado ni co-administrado con otros fármacos. Para evitar la

posible mezcla de Enoxatal con otros medicamentos, el acceso intravenoso escogido debe ser limpiado con una cantidad suficiente de solución salina o de dextrosa de forma previa y posteriormente a la administración del bolo de Enoxatal para así limpiar el puerto del fármaco. Enoxatal puede ser administrado con seguridad en una solución salina normal (0,9%) o 5% dextrosa en agua.

Para el bolus inicial de 30 mg, utilizando una jeringa precargada y graduada de enoxaparina sódica, desechar el volumen sobrante de manera que queden únicamente 30 mg (0,3 ml) en la jeringa. Entonces la dosis de 30 mg puede inyectarse directamente en la línea intravenosa.

Para pacientes sometidos a una Intervención Coronaria Percutánea (ICP), si la última dosis SC fue administrada en el periodo anterior a las 8 horas previas al inflado de globo, debe ser administrado un bolo vía endovenosa de 0,3 mg/kg.

Se recomienda diluir el fármaco en 3 mg/ml para asegurar con exactitud el pequeño volumen que debe inyectarse.

Para obtener una solución de 3 mg/ml, utilizando una jeringa precargada de 60 mg de enoxaparina sódica, se recomienda utilizar una bolsa de infusión de 50 ml (i.e. usando o una solución salina normal (0,9%) o 5% de dextrosa en agua) de la siguiente manera:

Extraer 30 ml de la bolsa de perfusión con una jeringa y deséchelo. Inyecte la totalidad del contenido de la jeringa de 60 mg de enoxaparina sódica en los restantes 20 ml de la bolsa. Agitar suavemente el contenido de la bolsa. Extraiga con una jeringa el volumen requerido de solución diluida en la línea intravenosa.

Una vez realizada la dilución, el volumen a inyectar se calcula utilizando la siguiente fórmula (Volumen de solución diluida (ml) = Peso del paciente (kg) x 0,1) o utilizando la tabla de abajo. Se recomienda preparar la dilución inmediatamente justo antes de su uso.

Peso (kg)	Dosis requerida (0,3 mg/kg) (mg)	Volumen a inyectar cuando está diluida hasta una concentración final de 3 mg/ml (ml)
45	13,5	4,5
50	15	5
55	16,5	5,5
60	18	6

65	19,5	6,5
70	21	7
75	22,5	7,5
80	24	8
85	25,5	8,5
90	27	9
95	28,5	9,5
100	30	10

Inyección línea arterial:

Se administra a través de la línea arterial de un circuito de diálisis para la prevención de la formación de un trombo en la circulación extra-corpórea durante hemodiálisis.

No debe ser administrado vía intramuscular.

La jeringa precargada está lista para su uso inmediato. El uso de una jeringa de tuberculina o equivalente está recomendado cuando se usan frascos de dosis múltiples para asegurar la retirada del volumen apropiado del medicamento.

Vía de Administración: Subcutánea / Intravascular durante hemodiálisis.

Condición de Venta: Venta con fórmula médica- Uso Institucional

3.1.3.2. CLENOX[®]

Expediente : 19947837 / 19950452 / 19950453 / 19953050
 Radicado : 2015029532 / 2015146620
 Fecha : 11/03/2015
 Interesado : Procaps S.A

Composición:

Cada jeringa prellenada x 0,4mL contiene 40 mg de enoxaparina sódica
 Cada jeringa prellenada x 0,2mL contiene 20 mg de enoxaparina sódica
 Cada jeringa prellenada x 0,6mL contiene 60 mg de enoxaparina sódica
 Cada jeringa prellenada x 0,8mL contiene 80 mg de enoxaparina sódica

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Anticoagulante.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la enoxaparina sódica a la heparina estándar u otras heparinas de bajo peso molecular. Desórdenes hemorrágicos mayores y condiciones de alto riesgo de hemorragia no controlada, incluyendo accidente cerebrovascular hemorrágico reciente. pacientes con desórdenes hemorrágicos agudos o potenciales incluyendo hemofilia, endocarditis bacterial subaguda, período post-operatorio, daño hepático o renal, hipertensión severa, úlcera gástrica o duodenal.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2015011054, emitido mediante Acta No. 17 de 2015, numeral 3.2.10., En el sentido de solicitar un plazo de 5 meses atendiendo las siguientes consideraciones:

- Que los análisis solicitados mediante el Auto No. 2015011054, previo concepto emitido por la Sala Especializada de Medicamentos y productos Biológicos – SEMPB, mediante acta referida en el mismo se encuentran establecidos en el documento: Guidance for Industry Immunogenicity-Related Considerations for the Approval of Low Molecular Weight Heparin for NDAs and ANDAs, el cual corresponde al borrador de una guía propuesta publicada por la Food and Drug Administration – FDA en Abril de 2014 y que se encuentra aún en evaluación por parte de ese ente regulador, sin embargo fue asumida y aplicada por la Comisión Revisora SEMPB.
- Que a pesar de lo reciente en la guía de Estado Unidos y que en Colombia no se ha acogido formalmente por el INVIMA en cabeza del MSPS y que tampoco existen actualmente guías de Inmunogenicidad emitidas oficialmente que reglamenten el decreto 1782/15, consideran que por naturaleza del producto; esta relaciona una serie de pruebas que aclaran cualquier inquietud con respecto a las heparinas de bajo peso molecular.
- Allean los análisis realizados a la fecha y los que se encuentran pendientes por su realización.
- De igual manera solicitan sea tenido en cuenta que actualmente lo que están tramitando es una renovación del registro Sanitario del producto Clenox® en las concentraciones de 20,40, 60 y 80mg y que estos oriductos han estado comercializados por más de 10 años desde el momento que fueron concedidos los registros sanitarios en el 2005; lo cual se puede traducir en millones de dosis aplicadas en pacientes con excelentes resultados de calidad y eficacia en Colombia y en otros países a los cuales se exportan estos mismos productos.
- Por otra parte solicitan sean valorados de igual manera los reportes de Farmacovigilancia que han sido reportados a INVIMA en los cuales se puede

evidenciar el comportamiento del producto a lo largo de 10 años de comercialización.

Por último, el estudio de Bioequivalencia presentado no fue tenido en cuenta para soportar un requisito nuevo que fue exigido en Acta No. 14 de 2014; por el contrario fue creado un nuevo requisito para la renovación de un registro sanitario ya existente desde hace 10 años y comercializado por igual tiempo. Por lo anterior, solicitan que sean armonizados los requisitos para registro y renovación de este tipo de productos por parte de la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora.

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

3.1.3.3. ENOXALOW

Expediente : 20007984
 Radicado : 2015113723
 Fecha : 02/03/2016
 Interesado : Blau Farmacéutica Colombia S.A.S
 Fabricante : Blau Farmacéutica S.A

Composición:

Cada Jeringa prellenada contiene:

	Enoxalow 20mg/0,2mL	Enoxalow 40mg/0,4mL	Enoxalow 60mg/0,6mL	Enoxalow 80mg/0,8mg
Enoxaparina sódica	20mg	40mg	60mg	80mg

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

- Tratamiento de la trombosis venosa profunda ya establecida con o sin embolia pulmonar;
- Profilaxis de la tromboembolia venosa y recidivas, asociadas a cirugía ortopédica o a cirugía general
- Profilaxis de la tromboembolia venosa y recidivas en cama debido a enfermedades agudas, incluyendo insuficiencia cardíaca, insuficiencia respiratoria, infecciones graves y enfermedades reumáticas.

- Prevención de la coagulación del circuito de circulación extracorpórea durante la hemodiálisis en pacientes renales crónicos.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a la enoxaparina sódica;
- Endocarditis bacteriana aguda o pacientes portadores de endocarditis y prótesis valvular;
- Alteraciones graves de la hemostasis;
- Lesiones orgánicas que lleven al sangrado;
- Trombocitopenia en pacientes con prueba de agregación positiva in vitro en la presencia de enoxaparina;
- Úlcera gastroduodenal activa;
- Accidente cerebrovascular reciente, con excepción de la existencia de embolización sistémica;
- Asociación con agentes antiplaquetarios (ticlopidina, salicilatos, dipiridamol) y antiinflamatorios no hormonales.

Precauciones y Advertencias:

Advertencias:

La enoxaparina sódica no se debe administrar por vía intramuscular.

Así como ocurre con otros anticoagulantes, puede ocurrir sangrado con el uso de enoxaparina sódica.

En pacientes con bajo peso (mujeres <45kg y hombres <57kg) el uso de la enoxaparina sódica, sin que la dosis profiláctica haya sido ajustada de acuerdo al peso, puede resultar en mayor riesgo de hemorragia. Por lo tanto, se aconseja realizar control clínico.

Insuficiencia de los riñones: en pacientes con insuficiencia renal severa, el ajuste de la dosis es recomendado.

Insuficiencia del hígado: debido a la ausencia de estudios clínicos, se recomienda cuidado en pacientes con insuficiencia del hígado.

Precauciones:

La enoxaparina sódica debe ser usada con cuidado en pacientes con alto riesgo de hemorragia mencionada a continuación: antecedentes de úlcera del estómago o del duodeno; mal funcionamiento del hígado; derrame reciente; presión arterial muy elevada, no controlada y sin tratamiento; pacientes diabéticos con problemas en los ojos; pacientes que hicieron operación reciente de ojos y de los nervios.

Ante la ocurrencia de sangrado, el origen de éste debe ser investigado y el tratamiento adecuado debe ser instituido.

Puede ocurrir trombocitopenia, en general entre el 5° y 21° día después del inicio del tratamiento. Se debe por lo tanto, realizar el recuento plaquetario antes del inicio y regularmente durante el tratamiento con enoxaparina sódica. Si el valor del recuento plaquetario cae entre 30 y 50%, el tratamiento debe ser suspendido. Así como con otros anticoagulantes, se han relatado casos de hematoma intra-espinal con el uso de enoxaparina sódica junto con anestesia espinal/peridural, que puede resultar en parálisis prolongada o permanente. Esos eventos son raros con el uso de dosis de hasta 40mg/día de enoxaparina sódica. En dosis superiores el riesgo está aumentado, bien como en casos de uso concurrente con medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, uso de catéter epidural postoperatorio, traumatismos o punciones espinales repetidas.

El uso de Enoxalw® así como de otras enoxaparinas sódicas no fue adecuadamente estudiado para casos de tromboprofilaxis en pacientes con prótesis valvulares cardíacas. Han sido relatados casos aislados de trombosis con prótesis valvulares cardíacas en pacientes con prótesis mecánicas valvulares que recibieron enoxaparina para tromboprofilaxis. Algunos de estos casos fueron en gestantes en las que la trombosis resultó en óbitos materno y fetal. Gestantes con prótesis mecánicas valvulares cardíacas pueden presentar mayor riesgo para tromboembolismo.

La enoxaparina sódica debe ser utilizada con extremo cuidado en pacientes con historia de trombocitopenia inducida por la heparina, con o sin trombosis. El riesgo de trombocitopenia inducida por heparina puede persistir por varios años. En caso de sospecha de trombocitopenia inducida por heparina, las pruebas in vivo de agregación plaquetaria tienen valor predictivo limitado. La decisión del uso de enoxaparina sódica en dichos casos debe ser tomada por un especialista.

Reacciones adversas:

- Hemorragia: a ejemplo de lo que puede ocurrir con otros anticoagulantes puede surgir sangrado en la presencia de factores de riesgo asociados como por ejemplo, lesiones orgánicas que pueden llevar al sangrado, procedimientos quirúrgicos, la utilización concomitante de determinados medicamentos. Se debe investigar el origen del sangrado y adoptar el tratamiento adecuado. Sangrados intensos vienen siendo descritos, incluso retroperitoneal e intracraneal, algunos de los cuales fatales. También se han relatado hematomas intra-espinales con el uso de la enoxaparina sódica y anestesia espinal/ epidural o punción espinal. Estas reacciones pueden provocar varios grados de lesión neurológica, incluyendo parálisis por tiempo prolongado o permanente.
- Trombocitopenia: han sido descritos casos de trombocitopenia leve, transitoria y asintomática durante los primeros días de tratamiento, así como casos de

trombocitopenia inmunoalérgica con trombosis. En algunos casos, ocurrió complicación de la trombosis con infarto o isquemia de extremidad.

- Reacciones locales: dolor, hematoma, irritación local después de la administración subcutánea. En raras ocasiones se han relatado casos de aparición de nódulos inflamatorios endurecidos. En general, estos desaparecieron después de algunos días y no obligaron a la suspensión del tratamiento.

También fue rara la ocurrencia de necrosis cutánea en el local de aplicación de heparina y de heparina de bajo peso molecular. Esta reacción es, generalmente, precedida por púrpura o placas eritematosas.

- Otras reacciones: a pesar de raras, han sido descritas reacciones alérgicas cutáneas (erupción bullosa) y reacciones anafilactoides. También se han relatado elevaciones asintomáticas y reversibles, afectación de los recuentos plaquetarios y en los niveles de enzimas hepáticas.

Interacciones:

Se recomienda la interrupción del uso de medicamentos que afecten la hemostasis antes del inicio del tratamiento con enoxaparina sódica, a menos que su uso sea estrictamente indicado, tales como:

- Salicilatos sistémicos, ácido acetilsalicílico y otros AINEs, incluyendo el ceterolaco;
- Dextrano 40, ticlopidina y clopidogrel;
- Glicocorticoides sistémicos;
- Agentes trombolíticos y anticoagulantes;
- Otros agentes antiplaquetarios, incluyendo los antagonistas de glicoproteína IIb/IIIa.

En caso de indicación del uso de cualquier una de estas asociaciones, se debe utilizar Enoxalow® (enoxaparina sódica) bajo monitoreo clínico y de laboratorio apropiado.

Dosificación y Grupo Etario:

Dosificación:

Adultos

1. Profilaxis de la trombosis venosa profunda y recaídas y en la profilaxis de la tromboembolia pulmonar.

La posología de Enoxalow® (enoxaparina sódica) se determina por la predisposición individual a ocurrir la tromboembolia venosa en situaciones desencadenantes tales como cirugía, inmovilización prolongada y trauma, entre otras. De este modo, se consideran en riesgo moderado los individuos que presenten los siguientes factores de predisposición: edad superior a 40 años, obesidad, várices de los miembros inferiores, neoplasia distal, enfermedad pulmonar o cardíaca crónica, estrogenoterapia, puerperio,

infecciones sistémicas, entre otros. Se consideran en alto riesgo los individuos con antecedentes de tromboembolia venosa previa, neoplasia abdominal o pélvica, cirugía ortopédica mayor de los miembros inferiores, entre otros.

Administración por vía subcutánea

Pacientes quirúrgicos:

- En pacientes que presenten riesgo moderado de tromboembolia (por ejemplo: cirugía abdominal), la profilaxis se obtiene con la dosis recomendada de Enoxalow® (enoxaparina sódica) 20 mg una vez al día por vía subcutánea. En la cirugía general, la primera inyección debe administrarse 2 horas antes de la intervención quirúrgica.
- En pacientes con alto riesgo de tromboembolia (por ejemplo: cirugía ortopédica), la profilaxis de la tromboembolia se obtiene con sólo una inyección diaria subcutánea de Enoxalow® (enoxaparina sódica) 40 mg (0,4 ml - correspondiente a 4.000 U.I. anti-Xa). La primera inyección debe aplicarse 12 horas antes de la intervención.

La duración del tratamiento depende de la persistencia del riesgo tromboembólico, en general, hasta la deambulación del paciente (como promedio, de 7 a 10 días después de la intervención). Puede ser apropiada una duración de tratamiento más prolongada en algunos pacientes y éste debe continuarse mientras haya riesgo de tromboembolia venosa y hasta la deambulación del paciente.

Se ha comprobado que la administración única diaria de 40 mg de Enoxalow® (enoxaparina sódica) por 3 semanas además de la profilaxis inicial (en general, después del alta hospitalaria) ha sido beneficiosa en pacientes sometidos a cirugía ortopédica.

Pacientes clínicos:

La dosis recomendada para pacientes clínicos es de 40 mg de enoxaparina sódica, una vez al día, administrados por vía subcutánea. La duración del tratamiento debe ser de, por lo menos, 6 días, y debe continuarse hasta la deambulación total del paciente, por un período máximo de 14 días.

2. Prevención de la coagulación del circuito extracorpóreo durante la hemodiálisis

Administración por vía intravenosa:

La dosis recomendada es de 1 mg/Kg de Enoxalow® (enoxaparina sódica) inyectada en la línea arterial del circuito, al inicio de la sesión de hemodiálisis. El efecto de esta dosis generalmente es suficiente para una sesión con duración de 4 horas. En el caso de aparición de anillos de fibrina o de una sesión más larga que lo normal debe administrarse una dosis complementaria de 0,5 a 1,0 mg/Kg de Enoxalow® (enoxaparina sódica). En pacientes con alto riesgo hemorrágico, la dosis debe reducirse a 0,5 mg/Kg cuando el acceso vascular sea doble o a 0,75 mg/Kg cuando el acceso vascular sea simple.

3. Tratamiento de la trombosis venosa profunda

La posología de Enoxalow® (enoxaparina sódica) recomendada para el tratamiento de la trombosis venosa profunda es de 1,5 mg/kg, una vez al día o 1 mg/kg, dos veces al día, administrados por vía subcutánea. Para pacientes con tromboembolia complicada, se recomienda la dosis de 1 mg/kg, dos veces al día.

La enoxaparina sódica es prescrita generalmente por un período medio de 10 días. La terapia anticoagulante oral debe iniciarse cuando sea apropiado y el tratamiento con Enoxalow® (enoxaparina sódica) debe mantenerse hasta el inicio del efecto terapéutico del anticoagulante oral, medido a través del tiempo de protrombina o del INR (de 2 a 3).

Poblaciones Especiales:

Ancianos:

No es necesario realizar un ajuste posológico en ancianos, a no ser que haya perjuicio de la función renal.

Niños:

Aún no se han establecido la seguridad y eficacia de la enoxaparina sódica en niños.

Insuficiencia renal:

Insuficiencia renal grave: es necesario realizar un ajuste posológico en pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina < 30 ml/min), de acuerdo con las siguientes tablas, ya que la exposición a la enoxaparina sódica está significativamente aumentada en esta población.

Para uso terapéutico, se recomiendan los siguientes ajustes posológicos:

Dosis Estándar	Insuficiencia Renal Grave
1mg/kg, dos veces al día	1mg/kg una vez al día
1,5 mg/kg una vez al día	1mg/kg una vez al día

Para uso profiláctico, se recomiendan los siguientes ajustes posológicos:

Dosis Estándar	Insuficiencia Renal Grave
40 mg , una vez al día	20 mg , una vez al día
20 mg , una vez al día	20 mg , una vez al día

Estos ajustes posológicos no se aplican en la indicación de hemodiálisis.

Insuficiencia renal leve y moderada: aunque no se recomienda realizar ajuste posológico en pacientes con insuficiencia renal moderada (clearance de creatinina 30-50 ml/min) y leve (clearance de creatinina 50-80 ml/min), es aconsejable llevar a cabo una vigilancia clínica cuidadosa.

Insuficiencia hepática:

Debido a la ausencia de estudios clínicos, se recomienda cautela en pacientes con insuficiencia hepática.

Vía de Administración: IV/SC

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016000579 generado por concepto emitido mediante Acta No. 25 de 2015, numeral 3.1.3.4., para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

-Evaluación farmacológica para continuar con el proceso de renovación del registro sanitario

-Inserto versión 7000183-03

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

3.1.3.4. ENOXPAR® INJECTABLE

Expediente : 20099025
Radicado : 2015123605
Fecha : 01/03/2016
Interesado : Laboratorios Chalver de Colombia S.A.
Fabricante : Laboratorios Chalver de Colombia S.A.

Composición:

Cada jeringa prellenada por 0.2 mL contiene 20 mg de enoxaparina sódica equivalente a 2000 U.I (10%)

Cada jeringa prellenada por 0.4 mL contiene 40 mg de enoxaparina sódica equivalente a 4000 U.I (10%)

Cada jeringa prellenada por 0.6 mL contiene 60 mg de enoxaparina sódica equivalente a 6000 U.I (10%)

Cada jeringa prellenada por 0.8 mL contiene 80 mg de enoxaparina sódica equivalente a 8000 U.I (10%)

Forma farmacéutica: Solucion inyectable

Indicaciones: Anticoagulante usado en profilaxis de enfermedad tromboembólica venosa (ETV), en particular cuando puede estar asociada con cirugía ortopédica o general. Profilaxis del tromboembolismo en pacientes médicos confinados a cama debido a una enfermedad aguda incluyendo insuficiencia cardíaca, falla respiratoria, infección severa y enfermedades reumáticas. Tratamiento de trombosis venosa profunda (TVP), con o sin embolismo pulmonar. Tratamiento de la angina inestable y del infarto al miocardio sin onda q, administrado concurrentemente con ácido acetilsalicílico. Prevención de la formación de trombos en la circulación extracorpórea durante la hemodiálisis. Tratamiento del infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la enoxaparina sódica o a cualquiera de los constituyentes de la fórmula, heparina o sus derivados, incluyendo otras heparinas de bajo peso molecular, hemorragia severa activa y condiciones con elevado riesgo de hemorragia no controlable, incluso ECV hemorrágico reciente.

Precauciones y Advertencias:

No administré el fármaco por vía intramuscular.

El uso intravascular está indicado solamente en hemodiálisis. Producto de uso delicado que sólo debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

- **General:** Las Heparinas de Bajo Peso Molecular no deben ser intercambiadas unidad por unidad, ya que ellas difieren en su proceso de fabricación, peso molecular, actividad anti-Xa específica, unidades y dosificación. Esto provoca diferencias en farmacocinética y actividades biológicas asociadas (ej. Actividad antitrombina e interacciones plaquetarias). Por tanto, es preciso prestar atención especial y seguir las instrucciones de uso específico de cada heparina de bajo peso molecular.
- **Hemorragias:** Al igual que con otros anticoagulantes, el sangrado puede ocurrir en cualquier sitio. Si el sangrado ocurre, el origen de la hemorragia deberá ser investigado e instituido el tratamiento apropiado. Debe usarse con precaución en condiciones que aumenten el potencial de sangrado, como hemostasis alterada antecedentes de úlcera péptica, evento cerebrovascular isquémico reciente, hipertensión arterial severa no controlada, retinopatía diabética neurocirugía o cirugía oftalmológica reciente, uso concomitante con medicamentos que alteren la hemostasis, antecedente de trombocitopenia inducida por heparina con o sin trombosis, en procedimientos de revascularización coronaria por vía percutánea.
- **Hemorragias en ancianos:** Los ancianos pueden estar expuestos a mayor riesgo de complicaciones por sangrado, con rangos de dosis terapéuticas. Realizar un cuidadoso control clínico.

- **Pacientes y mujeres embarazadas con prótesis valvulares cardíacas mecánicas:** Se han reportado casos aislados de trombosis valvular en pacientes embarazadas con prótesis valvulares cardíacas mecánicas mientras recibían enoxaparina para trombopprofilaxis. Las mujeres embarazadas con prótesis valvulares cardíacas mecánicas pueden estar en mayor riesgo de tromboembolismo. El uso de enoxaparina sódica en pacientes y mujeres embarazadas con prótesis valvulares cardíacas, dependerá del balance riesgo/beneficio.
- **Insuficiencia renal:** En pacientes con insuficiencia renal hay un incremento en el riesgo de sangrado. En caso de deterioro renal severo, (depuración de creatinina < 30 mL/min) es recomendable ajustar la dosis en los rangos de dosificación terapéutica y profiláctica. Aunque no se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (depuración de creatinina 50-80 mL/min) y moderada (depuración de creatinina 30-50 mL/min) se aconseja un cuidadoso monitoreo clínico.
- **Peso corporal:** En mujeres de bajo peso (<45Kg) y hombres de bajo peso (<57 Kg) se recomienda un estricto monitoreo clínico.
- **Trombocitopenia inducida por heparina:** Monitoreo de plaquetas: La enoxaparina sódica debe ser usada con extrema precaución en pacientes con historia de trombocitopenia inducida por heparinas. Se recomienda efectuar el conteo de plaquetas antes de empezar la terapia con enoxaparina sódica, y luego regularmente mientras dure el tratamiento. En la práctica, si se confirma una disminución significativa en el conteo de plaquetas (de 30 a 50% del valor inicial), debe suspenderse inmediatamente el tratamiento con enoxaparina sódica, y cambiar la terapia al paciente.
- **Pruebas de laboratorio:** A dosis mayores puede presentarse un incremento en el PTTa (tiempo parcial de tromboplastina activada) y del TCA (tiempo de coagulación activado). Los incrementos en el PTTa y el ACT no están correlacionados en forma lineal con un incremento en la actividad antitrombótica de la enoxaparina sódica y por lo tanto no son métodos adecuados ni confiables para monitorear la actividad de la enoxaparina sódica.
- **Anestesia espinal y/o epidural:** Al igual que con otros anticoagulantes, se han reportado casos de hematoma espinal con el uso concomitante de enoxaparina sódica y anestesia espinal/epidural. Estos eventos son raros con dosis de enoxaparina sódica de 40 mg una vez al día, o menores. El riesgo es mayor con dosis mayores de enoxaparina sódica, con el uso de catéteres permanentes postoperatorios o con el uso concomitante de medicamentos que afectan la hemostasis, tales como los AINEs. El riesgo parece incrementarse también por la punción espinal repetida o traumática. Para reducir el riesgo potencial de sangrado asociado con el uso concomitante de enoxaparina sódica y anestesia/ analgesia epidural o espinal debe ser considerado el perfil farmacocinético de la enoxaparina sódica. La colocación y remoción del catéter

debe ser realizada preferentemente cuando el efecto anticoagulante de la enoxaparina es bajo, debe ser demorada por 10 a 12 horas después de la administración de dosis profilácticas de enoxaparina sódica para trombosis venosa profunda, mientras que los pacientes que reciben altas dosis de enoxaparina sódica (1 mg/kg dos veces al día ó 1.5 mg/kg una vez al día) requerirán mayor tiempo antes de la siguiente administración (24 horas). La dosis subsiguiente de enoxaparina sódica debe ser administrada no antes de 2 horas después de la remoción del catéter. Si el médico decide administrar anticoagulantes en el contexto de una anestesia peridural/ espinal, se requiere extrema vigilancia y monitoreo frecuente del estado neurológico del paciente, para detectar cualquier signo o síntoma de deterioro neurológico, como dolor lumbar en línea media, déficit sensorial y motor (debilidad o disminución de la percepción cutánea de los miembros inferiores) y la disfunción intestinal o vesical.

- Procedimiento de resvascularización coronaria percutánea: Con el fin de minimizar el riesgo de sangrado luego de instrumentación vascular durante el tratamiento de la angina inestable, el catéter para el acceso vascular debe permanecer en el sitio por 6 a 8 horas luego de una dosis subcutánea de enoxaparina sódica. La siguiente dosis programada debe ser administrada no antes de 6 a 8 horas luego de la remoción del catéter. El sitio del procedimiento debe ser observado en búsqueda de signos de sangrado o de formación de hematoma.
- Embarazo y lactancia: Como no hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas, éste medicamento no debe ser administrado durante el embarazo ni lactancia a menos que el médico lo indique. Como precaución, debe recomendárseles a las madres, evitar la lactancia mientras estén recibiendo enoxaparina sódica.
- Otros: El riesgo beneficio debe ser considerado cuando existan los siguientes problemas: parto reciente, pericarditis ó derrame pericárdico, deterioro de la función hepática.

Reacciones adversas:

- Hemorragia: Al igual que con otros agentes anticoagulantes, durante la terapia con enoxaparina sódica puede ocurrir sangrado en presencia de factores de riesgo asociados tales como: lesiones susceptibles de sangrar, procedimientos invasivos o uso de medicaciones que afecten la hemostasis. Se ha reportado casos de hemorragia mayor, incluyendo sangrado retroperitoneal e intracraneal. Algunos de estos casos han sido letales. Se han presentado reportes de hematomas neuroaxiales con el uso concomitante de enoxaparina sódica y anestesia espinal/epidural o punción lumbar. Estos eventos han provocado diversos grados de lesión neurológica, incluyendo parálisis a largo plazo o permanente.

- **Trombocitopenia:** Se ha reportado trombocitopenia leve, transitoria y asintomática durante los primeros días de terapia. En algunos casos, la trombosis se complicó con infarto del órgano o isquemia de los miembros inferiores.
- **Reacciones locales:** Dolor, hematoma e irritación local leve después de la inyección subcutánea de enoxaparina sódica. Raras veces se han observado en el sitio de la inyección nódulos inflamatorios duros, que no son encapsulamientos quísticos de enoxaparina sódica. Ellos se resuelven después de pocos días y no deben causar la suspensión del tratamiento.
- **Otras:** Aunque raras, se pueden presentar reacciones alérgicas cutáneas (erupciones bullosas) o sistémicas. Incluyendo reacciones anafilactoideas. En algunos casos, puede ser necesaria la suspensión del tratamiento. Se han reportado incrementos asintomáticos y reversibles en el conteo de plaquetas y en los niveles de enzimas hepáticas.
- **Reacciones que requieren atención médica:** Incidencia menos frecuente: Complicaciones hemorrágicas (incluyendo sangre en orina, deposiciones sanguinolentas o melena), hemorragia gingival, hemoptisis, equimosis, hematoma, anemia hipocrómica, hemorragia nasal, sangrado persistente o drenaje de membranas mucosas en heridas quirúrgicas, sensación de falta de aire, confusión, fiebre, edema periférico, trombocitopenia (que puede causar gangrena) infarto de órganos, embolismo pulmonar y accidentes cerebrovasculares. Incidencia rara: Angioedema, toxicidad cardiovascular, hematoma espinal o epidural, rash o urticaria.
- **Reacciones que requieren atención médica sólo si continúan o son muy molestas:** Incidencia menos frecuente o rara: Incremento del sangrado menstrual, irritación, dolor o enrojecimiento en el sitio de la inyección, náuseas, vómitos.

Interacciones: No mezclar con otros productos

Dosificación y Grupo Etario:

- **Profilaxis de la enfermedad tromboembólica de origen venoso, en particular cuando puede estar asociada con cirugía general y ortopédica:** En pacientes con un riesgo moderado de tromboembolismo (por ejemplo sometidos a cirugía abdominal), la dosis recomendada de enoxaparina sódica es de 20 mg o de 40 mg una vez al día mediante inyección subcutánea. En cirugía general, la primera inyección debe ser administrada 2 horas antes del procedimiento quirúrgico
- **En cirugía ortopédica.**
Inicial: En pacientes con un alto riesgo de tromboembolismo (por ejemplo sometidos a cirugía ortopédica), la dosis recomendada de enoxaparina sódica administrada

mediante inyección subcutánea es de 40 mg una vez al día, iniciada 12 horas antes de la cirugía o 30 mg dos veces al día, iniciada 12 a 24 horas antes de la cirugía. El tratamiento con enoxaparina sódica usualmente es prescrito para un período de 7 a 10 días. En algunos pacientes puede ser apropiada una duración mayor del tratamiento y la aplicación de enoxaparina sódica debe continuarse por tanto tiempo como lo indique el riesgo de tromboembolismo venoso y hasta que el paciente sea ambulatorio. La terapia continua con

40 mg una vez al día durante 3 semanas posteriores a la terapia inicial ha comprobado ser benéfica en la cirugía ortopédica.

- Profilaxis del tromboembolismo venoso en pacientes médicos:

La dosis recomendada es de 40 mg una vez al día, vía subcutánea. El tratamiento con la

enoxaparina sódica se prescribe por un mínimo de 6 días y se continúa hasta que se retorne a la situación ambulatoria plena, durante un máximo de 14 días.

- Tratamiento de trombosis venosa profunda con o sin embolismo pulmonar: La enoxaparina sódica puede ser administrada por vía subcutánea ya sea como una inyección única de 1.5 mg/kg o como inyecciones dos veces al día de 1 mg/kg. En los pacientes con desórdenes tromboembólicos complicados, se recomienda una dosis de 1 mg/kg administrada dos veces al día. El tratamiento con la enoxaparina sódica es usualmente prescrito para un período promedio de 10 días. La terapia anticoagulante oral debe iniciarse cuando sea apropiado y el tratamiento con la enoxaparina sódica debe continuarse hasta que sea alcanzado un efecto anticoagulante terapéutico (Razón Internacional de Normalización (INR) de 2 a 3).

- Tratamiento de angina inestable y del infarto al miocardio sin onda Q: 1 mg/kg cada 12 horas. El tratamiento con enoxaparina sódica en estos pacientes debe ser prescrito por un mínimo de 2 días y continuando hasta la estabilidad clínica del paciente. La duración usual del tratamiento es de 2 a 8 días.

- Prevención de la formación de trombos en la circulación extracorpórea durante la hemodiálisis:

La dosis recomendada es de 1 mg/kg de enoxaparina sódica. Para los pacientes con alto riesgo de hemorragia, la dosis debe reducirse a 0.5 mg/kg para doble acceso vascular o a 0,75 mg/kg para acceso vascular único. Durante la hemodiálisis, la enoxaparina sódica debe introducirse en la línea arterial del circuito al principio de la sesión de diálisis. El efecto de esta dosis es usualmente suficiente para una Sesión de 4 horas, sin embargo, si se encuentran anillos de fibrina, por ejemplo después de una sesión más larga de lo normal, debe administrarse una dosis adicional de 0.5 a 1 mg/kg.

- Insuficiencia renal: Se recomienda ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina ≤ 30 mL/min), en caso de dosis terapéutica se disminuye de 1 mg/kg cada 12 horas a 1 mg/kg una vez al día o 1.5 mg/kg una vez al día a 1 mg/kg una vez al día y para la dosis profiláctica se reduce de 40 mg/día a 20 mg/día, ya que la exposición de enoxaparina sódica ésta incrementada significativamente en este grupo de pacientes.
- Niños: No se ha establecido la seguridad y eficacia de la enoxaparina sódica en niños.

Vía de Administración: Solucion inyectable

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016000750 generado por concepto emitido mediante Acta No. 25 de 2015, numeral 3.1.3.15., para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Inserto radicado bajo el número de la referencia

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

3.1.3.5. FANHDI 250 UI Factor VIII antihemofílico
FANHDI 500 UI Factor VIII antihemofílico
FANHDI 1000 UI
FANHDI 1500 UI

Expediente : 201885/201884/20022505/20022502
 Radicado : 2016060843
 Fecha : 06/05/2016
 Interesado : Grifols Colombia, LTDA
 Fabricante : Instituto Grifols, S.A.

Composición: Cada vial contiene:

Factor VIII 250 UI
 Factor von Willebrand 300 UI
 (Proteínas totales ≤ 90 mg)

Factor VIII 500 UI

Factor von Willebrand 600 UI
(Proteínas totales ≤ 90 mg)

Factor VIII 1000 UI
Factor von Willebrand 1200 UI
(Proteínas totales ≤ 90 mg)

Factor VIII 1500 UI
Factor von Willebrand 1800 UI
(Proteínas totales ≤ 135 mg)

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución

Indicaciones:

Hemofilia A:

Prevención y control de hemorragias en pacientes con déficit moderado o severo de factor VIII debido a la hemofilia A.

Enfermedad de von Willebrand:

Fanhdi está indicado para la profilaxis y tratamiento de hemorragias en pacientes con la enfermedad de von Willebrand (EVW) cuando el tratamiento solo con desmopresina (DDAVP) no es efectivo o está contraindicado.

Experiencia en inmunotolerancia:

Se han recogido datos en Inducción a la Inmunotolerancia (IIT) de pacientes pediátricos y adultos con hemofilia A que presentaban inhibidores contra el FVIII. Entre los 57 pacientes procedentes de un estudio retrospectivo y los 14 procedentes de estudios prospectivos se incluye un amplio espectro de pacientes con tratamiento primario y de rescate, con factores pronósticos variados para la obtención de la inmunotolerancia. Los datos indican que Fanhdi se usa para inducir inmunotolerancia. En aquellos pacientes en los que se logró tolerancia, los sangrados se pudieron prevenir o controlar mediante tratamiento profiláctico o a demanda usando concentrados de FVIII.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Al igual que con cualquier producto proteico para administración intravenosa, es posible que se produzcan reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico. El producto contiene trazas de otras proteínas humanas, además de FVIII. Los pacientes deben ser

informados acerca de los signos iniciales de las reacciones de hipersensibilidad, que incluyen erupciones cutáneas que pueden llegar a urticaria generalizada, opresión torácica, dificultad al respirar, hipotensión y anafilaxia. Si se producen reacciones de este tipo, se recomienda interrumpir la administración del preparado y contactar inmediatamente con el médico.

En caso de shock, se seguirán las recomendaciones vigentes para tratamiento del shock.

Hemofilia A:

La formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) es bien conocida en el tratamiento de pacientes con hemofilia A. Estos inhibidores son generalmente inmunoglobulinas IgG dirigidas contra la actividad procoagulante del FVIII. Esta actividad se cuantifica en unidades Bethesda (UB) por ml de plasma utilizando el método modificado de Nijmegen. El riesgo de desarrollar inhibidores se correlaciona con la exposición a FVIII antihemofílico, siendo este riesgo más alto los primeros 20 días de exposición. Raramente, pueden desarrollarse inhibidores tras los primeros 100 días de exposición. En los pacientes tratados con el FVIII humano de coagulación se debe controlar el posible desarrollo de inhibidores mediante observación clínica y pruebas de laboratorio adecuadas. Ver también sección Reacciones adversas.

Enfermedad de von Willebrand:

En el uso de un preparado de FVW que contenga FVIII, el médico que realiza el tratamiento debe tener en cuenta que el tratamiento continuado puede causar un aumento excesivo de FVIII. En pacientes que reciban un preparado de FVW que contenga FVIII, deberán monitorizarse los niveles de FVIII:C para evitar niveles excesivos sostenidos de FVIII:C en plasma, lo cual podría incrementar el riesgo de complicaciones tromboembólicas.

En el uso de un preparado de FVW que contenga FVIII en pacientes con la EVW existe riesgo de aparición de efectos trombóticos, particularmente en pacientes con riesgos clínicos o de laboratorio conocidos. Así pues, los pacientes con riesgo deben ser monitorizados ante la aparición de los signos iniciales de trombosis. Debe iniciarse profilaxis contra tromboembolismo vascular, según las recomendaciones vigentes.

Los pacientes con EVW, especialmente aquellos pacientes con el tipo 3, pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes (inhibidores) al FVW. Si no se alcanzan los niveles esperados de actividad de FVW:RCo en plasma, o si la hemorragia no se controla con la dosis apropiada, deberá realizarse un ensayo para determinar la presencia de inhibidor de FVW. La terapia con FVW puede no ser efectiva en aquellos pacientes con altos niveles de inhibidor, por lo que deberán considerarse otras opciones terapéuticas.

Cuando los medicamentos se elaboran a partir de sangre o plasma humano, se deben adoptar un número de medidas para prevenir una posible transmisión de infecciones a los pacientes. Estas medidas incluyen:

- Una selección cuidadosa de los donantes de sangre y plasma para garantizar la exclusión de donantes con riesgo de padecer infecciones.
- El análisis de cada donación y de las mezclas de plasma para detectar posibles virus o infecciones.
- La inclusión de una serie de etapas en el procesamiento de la sangre o el plasma que pueden inactivar o eliminar los virus.

A pesar de estas medidas, cuando se administran medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano, no se puede excluir totalmente la posibilidad de transmisión de infecciones. Esto es aplicable también a los virus desconocidos o emergentes y a otros tipos de infecciones.

Las medidas adoptadas se consideran eficaces para los virus envueltos como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B y el virus de la hepatitis C, y para el virus no envuelto de la hepatitis A. Las medidas tomadas pueden tener un valor limitado para virus no envueltos tales como el parvovirus B19.

La infección por parvovirus B19 puede ser grave para una mujer embarazada (infección fetal) y para personas cuyo sistema inmunológico está deprimido o que presentan algún tipo de anemia (p.e. con anemia drepanocítica o anemia hemolítica).

Su médico puede recomendarle que considere la vacunación contra hepatitis A y B si recibe regularmente/repetidamente concentrados de factor VIII derivado de plasma humano.

Cada vez que se le administre una dosis de Fanhdi, se recomienda dejar constancia del nombre y el número de lote del medicamento para mantener un registro de los lotes utilizados.

Reacciones adversas:

Rara vez se han observado reacciones alérgicas o de hipersensibilidad (que pueden incluir angioedema, sensación de ardor y picor en el lugar de inyección, escalofríos, enrojecimiento, erupciones cutáneas que pueden llegar a urticaria generalizada, cefalea, hipotensión, somnolencia, náuseas, inquietud, taquicardia, opresión torácica, hormigueo, vómitos, dificultad al respirar) en pacientes tratados con productos que

contienen FVIII. En ciertos casos, estas reacciones han progresado hasta anafilaxia grave (incluyendo shock).

En raras ocasiones se ha observado fiebre.

Algunos pacientes con hemofilia A pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes contra el FVIII (inhibidores), lo que ocasiona una respuesta clínica insuficiente al tratamiento. En tales casos, se recomienda contactar con un centro especializado en hemofilia.

Los pacientes con la EVW, especialmente aquellos pacientes de tipo 3, pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes (inhibidores) al FVW en muy raras ocasiones. Si dichos inhibidores aparecen, esta condición se manifestará en forma de una respuesta clínica inadecuada. Dichos anticuerpos pueden aparecer asociados a reacciones anafilácticas. Así pues, en aquellos pacientes que experimenten reacciones anafilácticas deberá evaluarse la presencia de inhibidores. En tales casos, se recomienda se contacte un centro de hemofilia especializado.

En aquellos pacientes que reciban un preparado de FVW que contenga FVIII, niveles excesivos de FVIII:C de forma sostenida podrían incrementar el riesgo de trastornos trombóticos.

En el uso de un preparado de FVW que contenga FVIII en pacientes con la EVW, existe el riesgo de que se produzcan trastornos trombóticos, particularmente en pacientes con riesgos clínicos o de laboratorio conocidos. Así pues, los pacientes con riesgo deben ser monitorizados ante la aparición de signos iniciales de trombosis. Debe iniciarse profilaxis contra tromboembolismo vascular, según recomendaciones vigentes.

Para la seguridad con respecto a agentes transmisibles, ver Precauciones de empleo adecuadas.

Si se observa cualquier reacción adversa, no descrita en este apartado, comuníquelo a su médico o farmacéutico.

Interacciones:

No se han observado interacciones del complejo FVIII/FVW humano con otros medicamentos.

Incompatibilidades:

Fanhdi no debe mezclarse con otros medicamentos.

Únicamente debe utilizarse el equipo para inyección que se suministra para evitar un posible error en el tratamiento como consecuencia de la adsorción del complejo FVIII/FVW a la superficie interna de cualquier otro equipo para inyección.

Dosificación y Grupo Etario:

El tratamiento debe iniciarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de trastornos hemostáticos.

Hemofilia A:

La dosificación y la duración del tratamiento dependen de la gravedad de la deficiencia de factor VIII, de la localización y el grado de la hemorragia y del estado clínico del paciente.

El número de unidades de factor VIII administradas se expresa en Unidades Internacionales (UI), en relación con el estándar de la Organización Mundial de la Salud (OMS) vigente para concentrados de factor VIII. La actividad plasmática de factor VIII se expresa como un porcentaje (en relación con el plasma humano normal) o en Unidades Internacionales (en relación con un estándar internacional para factor VIII en plasma).

Una Unidad Internacional (UI) de actividad de factor VIII equivale a la cantidad de factor VIII en un ml de plasma humano normal. El cálculo de la dosis necesaria de factor VIII se basa en la observación empírica de que 1 Unidad Internacional (UI) de factor VIII por kg de peso corporal aumenta la actividad plasmática de factor VIII en un $2,1 \pm 0,4\%$ de la actividad normal. La dosis necesaria se determina utilizando la fórmula siguiente:

$$\text{Unidades requeridas} = \text{peso corporal (kg)} \times \text{aumento deseado de factor VIII (\%)} \text{ (UI/dl)} \times 0,5$$

La dosis y la frecuencia de administración deben calcularse según la respuesta clínica del paciente.

En el caso de episodios hemorrágicos como los detallados a continuación, la actividad de factor VIII no debe ser inferior al nivel plasmático de actividad establecido (en % de plasma normal o UI/dl) en el período correspondiente. Puede emplearse la siguiente tabla como guía de dosificación en episodios hemorrágicos y cirugía:

Grado de la hemorragia/ Tipo de cirugía	Nivel de factor VIII requerido (%)(UI/dl)	Frecuencia de dosificación (horas)/ Duración de la terapia (días)
Hemorragia		
Hemartrosis y sangrado muscular u oral menores	20 - 40	Repetir cada 12 - 24 horas. Al menos 1 día, hasta que el episodio hemorrágico manifestado por dolor se detenga o hasta curación.
Hemartrosis y hemorragia muscular o hematoma moderados	30 - 60	<i>Repetir la administración cada 12 - 24 horas durante 3 - 4 días o más hasta que el dolor y la discapacidad aguda desaparezcan.</i>
Hemorragias con peligro para la vida	60 - 100	Repetir la administración cada 8 - 24 horas hasta que el riesgo desaparezca.
Cirugía		
<i>Menor</i> incluyendo extracciones dentales	30 - 60	Cada 24 horas, al menos 1 día hasta curación.
<i>Mayor</i>	80 - 100 (pre- y postoperatorio)	Repetir la administración cada 8 - 24 horas hasta la adecuada cicatrización de la herida, y continuar la terapia durante un mínimo de 7 días para mantener un nivel de actividad de factor VIII de 30% a 60% (UI/dl).

Se recomienda la determinación adecuada de los niveles plasmáticos de factor VIII durante todo el tratamiento a fin de calcular la dosis y la frecuencia de las administraciones. Particularmente en las intervenciones de cirugía mayor, es imprescindible una monitorización precisa de la terapia de sustitución por medio de análisis de coagulación (actividad plasmática de factor VIII). La respuesta individual de los pacientes a la terapia con factor VIII puede variar, alcanzándose diferentes niveles de recuperación *in vivo* y de semivida.

En la profilaxis a largo plazo para impedir hemorragias en pacientes con hemofilia A grave deben administrarse dosis de 20 a 40 UI de factor VIII/kg de peso corporal a intervalos de 2 a 3 días. En algunos casos, especialmente en pacientes jóvenes, puede ser necesario acortar los intervalos de administración o dosis más elevadas.

En los pacientes se debe controlar el desarrollo de inhibidores del factor VIII. Si no se obtienen los niveles de actividad plasmática de factor VIII esperados, o si el sangrado no se controla con la dosis adecuada, deben realizarse ensayos para determinar la presencia de inhibidores de factor VIII. En pacientes con elevados niveles de inhibidor, puede ser que la terapia con factor VIII no sea efectiva y deban considerarse otras opciones terapéuticas. Dichas terapias deberán realizarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia.

Enfermedad de von Willebrand:

Generalmente, 1 UI de FVW:RCo/kg eleva el nivel circulante del mismo aproximadamente en un 2%. Deben alcanzarse los niveles de FVW:RCo > 0,6 UI/ml (60%) y de FVIII:C > 0,4 UI/ml (40%).

Normalmente se recomienda 40 - 80 UI/kg de factor von Willebrand (FVW:RCo) y 20 - 40 UI/kg de FVIII:C para alcanzar la hemostasia.

Se puede necesitar una dosis inicial de 80 UI/kg de factor von Willebrand, especialmente en pacientes con el tipo 3 de la enfermedad de von Willebrand en que el mantenimiento de niveles adecuados puede necesitar dosis más elevadas que en otros tipos de la enfermedad de von Willebrand.

Se debe readministrar una dosis apropiada cada 12 - 24 horas. La dosis y la duración del tratamiento depende del estado clínico del paciente, del tipo y severidad de la hemorragia, y de los niveles de FVW:RCo y FVIII:C.

En el uso de un preparado de factor von Willebrand que contenga factor VIII, el médico que realiza el tratamiento debe tener en cuenta que el tratamiento continuado puede causar un aumento excesivo de FVIII:C. Después de 24 - 48 h de tratamiento, y para evitar un aumento excesivo de FVIII:C debe considerarse la reducción de la dosis y/o prolongación del intervalo en la administración de la dosis, o bien se debe considerar el uso de productos con factor von Willebrand que contengan un bajo nivel de factor VIII.

Vía de administración: Intravenosa.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

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

-Inserto radicado bajo número 2016060843

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

Composición: Cada vial contiene:

Factor VIII 250 UI
Factor von Willebrand 300 UI
(Proteínas totales ≤ 90 mg)

Factor VIII 500 UI
Factor von Willebrand 600 UI
(Proteínas totales ≤ 90 mg)

Factor VIII 1000 UI
Factor von Willebrand 1200 UI
(Proteínas totales ≤ 90 mg)

Factor VIII 1500 UI
Factor von Willebrand 1800 UI
(Proteínas totales ≤ 135 mg)

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución

Indicaciones:

Hemofilia A:

Prevención y control de hemorragias en pacientes con déficit moderado o severo de factor VIII debido a la hemofilia A.

Enfermedad de von Willebrand:

Fanhdí está indicado para la profilaxis y tratamiento de hemorragias en pacientes con la enfermedad de von Willebrand (EVW) cuando el tratamiento solo con desmopresina (DDAVP) no es efectivo o está contraindicado.

Experiencia en inmunotolerancia:

Se han recogido datos en Inducción a la Inmunotolerancia (IIT) de pacientes pediátricos y adultos con hemofilia A que presentaban inhibidores contra el FVIII. Entre los 57 pacientes procedentes de un estudio retrospectivo y los 14

procedentes de estudios prospectivos se incluye un amplio espectro de pacientes con tratamiento primario y de rescate, con factores pronósticos variados para la obtención de la inmunotolerancia. Los datos indican que Fanhdi se usa para inducir inmunotolerancia. En aquellos pacientes en los que se logró tolerancia, los sangrados se pudieron prevenir o controlar mediante tratamiento profiláctico o a demanda usando concentrados de FVIII.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Al igual que con cualquier producto proteico para administración intravenosa, es posible que se produzcan reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico. El producto contiene trazas de otras proteínas humanas, además de FVIII. Los pacientes deben ser informados acerca de los signos iniciales de las reacciones de hipersensibilidad, que incluyen erupciones cutáneas que pueden llegar a urticaria generalizada, opresión torácica, dificultad al respirar, hipotensión y anafilaxia. Si se producen reacciones de este tipo, se recomienda interrumpir la administración del preparado y contactar inmediatamente con el médico.

En caso de shock, se seguirán las recomendaciones vigentes para tratamiento del shock.

Hemofilia A:

La formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) es bien conocida en el tratamiento de pacientes con hemofilia A. Estos inhibidores son generalmente inmunoglobulinas IgG dirigidas contra la actividad procoagulante del FVIII. Esta actividad se cuantifica en unidades Bethesda (UB) por ml de plasma utilizando el método modificado de Nijmegen. El riesgo de desarrollar inhibidores se correlaciona con la exposición a FVIII antihemofílico, siendo este riesgo más alto los primeros 20 días de exposición. Raramente, pueden desarrollarse inhibidores tras los primeros 100 días de exposición. En los pacientes tratados con el FVIII humano de coagulación se debe controlar el posible desarrollo de inhibidores mediante observación clínica y pruebas de laboratorio adecuadas. Ver también sección Reacciones adversas.

Enfermedad de von Willebrand:

En el uso de un preparado de FVW que contenga FVIII, el médico que realiza el tratamiento debe tener en cuenta que el tratamiento continuado puede causar un aumento excesivo de FVIII. En pacientes que reciban un preparado de FVW que

contenga FVIII, deberán monitorizarse los niveles de FVIII:C para evitar niveles excesivos sostenidos de FVIII:C en plasma, lo cual podría incrementar el riesgo de complicaciones tromboembólicas.

En el uso de un preparado de FVW que contenga FVIII en pacientes con la EVW existe riesgo de aparición de efectos trombóticos, particularmente en pacientes con riesgos clínicos o de laboratorio conocidos. Así pues, los pacientes con riesgo deben ser monitorizados ante la aparición de los signos iniciales de trombosis. Debe iniciarse profilaxis contra tromboembolismo vascular, según las recomendaciones vigentes.

Los pacientes con EVW, especialmente aquellos pacientes con el tipo 3, pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes (inhibidores) al FVW. Si no se alcanzan los niveles esperados de actividad de FVW:RCo en plasma, o si la hemorragia no se controla con la dosis apropiada, deberá realizarse un ensayo para determinar la presencia de inhibidor de FVW. La terapia con FVW puede no ser efectiva en aquellos pacientes con altos niveles de inhibidor, por lo que deberán considerarse otras opciones terapéuticas.

Cuando los medicamentos se elaboran a partir de sangre o plasma humano, se deben adoptar un número de medidas para prevenir una posible transmisión de infecciones a los pacientes. Estas medidas incluyen:

- Una selección cuidadosa de los donantes de sangre y plasma para garantizar la exclusión de donantes con riesgo de padecer infecciones.
- El análisis de cada donación y de las mezclas de plasma para detectar posibles virus o infecciones.
- La inclusión de una serie de etapas en el procesamiento de la sangre o el plasma que pueden inactivar o eliminar los virus.

A pesar de estas medidas, cuando se administran medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano, no se puede excluir totalmente la posibilidad de transmisión de infecciones. Esto es aplicable también a los virus desconocidos o emergentes y a otros tipos de infecciones.

Las medidas adoptadas se consideran eficaces para los virus envueltos como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B y el virus de la hepatitis C, y para el virus no envuelto de la hepatitis A. Las medidas tomadas pueden tener un valor limitado para virus no envueltos tales como el parvovirus B19.

La infección por parvovirus B19 puede ser grave para una mujer embarazada (infección fetal) y para personas cuyo sistema inmunológico está deprimido o que presentan algún tipo de anemia (p.e. con anemia drepanocítica o anemia hemolítica).

Su médico puede recomendarle que considere la vacunación contra hepatitis A y B si recibe regularmente/repetidamente concentrados de factor VIII derivado de plasma humano.

Cada vez que se le administre una dosis de Fanhdi, se recomienda dejar constancia del nombre y el número de lote del medicamento para mantener un registro de los lotes utilizados.

Reacciones adversas:

Rara vez se han observado reacciones alérgicas o de hipersensibilidad (que pueden incluir angioedema, sensación de ardor y picor en el lugar de inyección, escalofríos, enrojecimiento, erupciones cutáneas que pueden llegar a urticaria generalizada, cefalea, hipotensión, somnolencia, náuseas, inquietud, taquicardia, opresión torácica, hormigueo, vómitos, dificultad al respirar) en pacientes tratados con productos que contienen FVIII. En ciertos casos, estas reacciones han progresado hasta anafilaxia grave (incluyendo shock).

En raras ocasiones se ha observado fiebre.

Algunos pacientes con hemofilia A pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes contra el FVIII (inhibidores), lo que ocasiona una respuesta clínica insuficiente al tratamiento. En tales casos, se recomienda contactar con un centro especializado en hemofilia.

Los pacientes con la EVW, especialmente aquellos pacientes de tipo 3, pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes (inhibidores) al FVW en muy raras ocasiones. Si dichos inhibidores aparecen, esta condición se manifestará en forma de una respuesta clínica inadecuada. Dichos anticuerpos pueden aparecer asociados a reacciones anafilácticas. Así pues, en aquellos pacientes que experimenten reacciones anafilácticas deberá evaluarse la presencia de inhibidores. En tales casos, se recomienda se contacte un centro de hemofilia especializado.

En aquellos pacientes que reciban un preparado de FVW que contenga FVIII, niveles excesivos de FVIII:C de forma sostenida podrían incrementar el riesgo de trastornos trombóticos.

En el uso de un preparado de FVW que contenga FVIII en pacientes con la EVW, existe el riesgo de que se produzcan trastornos trombóticos, particularmente en pacientes con riesgos clínicos o de laboratorio conocidos. Así pues, los pacientes con riesgo deben ser monitorizados ante la aparición de signos iniciales de trombosis. Debe iniciarse profilaxis contra tromboembolismo vascular, según recomendaciones vigentes.

Para la seguridad con respecto a agentes transmisibles, ver Precauciones de empleo adecuadas.

Si se observa cualquier reacción adversa, no descrita en este apartado, comuníquelo a su médico o farmacéutico.

Interacciones:

No se han observado interacciones del complejo FVIII/FVW humano con otros medicamentos.

Incompatibilidades:

Fanhdi no debe mezclarse con otros medicamentos.

Únicamente debe utilizarse el equipo para inyección que se suministra para evitar un posible error en el tratamiento como consecuencia de la adsorción del complejo FVIII/FVW a la superficie interna de cualquier otro equipo para inyección.

Dosificación y Grupo Etario:

El tratamiento debe iniciarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de trastornos hemostáticos.

Hemofilia A:

La dosificación y la duración del tratamiento dependen de la gravedad de la deficiencia de factor VIII, de la localización y el grado de la hemorragia y del estado clínico del paciente.

El número de unidades de factor VIII administradas se expresa en Unidades Internacionales (UI), en relación con el estándar de la Organización Mundial de la Salud (OMS) vigente para concentrados de factor VIII. La actividad plasmática de factor VIII se expresa como un porcentaje (en relación con el plasma humano

normal) o en Unidades Internacionales (en relación con un estándar internacional para factor VIII en plasma).

Una Unidad Internacional (UI) de actividad de factor VIII equivale a la cantidad de factor VIII en un ml de plasma humano normal. El cálculo de la dosis necesaria de factor VIII se basa en la observación empírica de que 1 Unidad Internacional (UI) de factor VIII por kg de peso corporal aumenta la actividad plasmática de factor VIII en un $2,1 \pm 0,4\%$ de la actividad normal. La dosis necesaria se determina utilizando la fórmula siguiente:

$$\text{Unidades requeridas} = \text{peso corporal (kg)} \times \text{aumento deseado de factor VIII (\%)} \times 0,5$$

La dosis y la frecuencia de administración deben calcularse según la respuesta clínica del paciente.

En el caso de episodios hemorrágicos como los detallados a continuación, la actividad de factor VIII no debe ser inferior al nivel plasmático de actividad establecido (en % de plasma normal o UI/dl) en el período correspondiente. Puede emplearse la siguiente tabla como guía de dosificación en episodios hemorrágicos y cirugía:

Grado de la hemorragia/ Tipo de cirugía	Nivel de factor VIII requerido (%) (UI/dl)	Frecuencia de dosificación (horas)/ Duración de la terapia (días)
Hemorragia		
Hemartrosis y sangrado muscular u oral menores	20 - 40	Repetir cada 12 - 24 horas. Al menos 1 día, hasta que el episodio hemorrágico manifestado por dolor se detenga o hasta curación.
Hemartrosis y hemorragia muscular o hematoma moderados	30 - 60	<i>Repetir la administración cada 12 - 24 horas durante 3 - 4 días o más hasta que el dolor y la discapacidad aguda desaparezcan.</i>
Hemorragias con peligro para la vida	60 - 100	Repetir la administración cada 8 - 24 horas hasta que el riesgo desaparezca.
Cirugía		

Menor incluyendo extracciones dentales	30 - 60	Cada 24 horas, al menos 1 día hasta curación.
Mayor	80 - 100 (pre- y postoperatorio)	Repetir la administración cada 8 - 24 horas hasta la adecuada cicatrización de la herida, y continuar la terapia durante un mínimo de 7 días para mantener un nivel de actividad de factor VIII de 30% a 60% (UI/dl).

Se recomienda la determinación adecuada de los niveles plasmáticos de factor VIII durante todo el tratamiento a fin de calcular la dosis y la frecuencia de las administraciones. Particularmente en las intervenciones de cirugía mayor, es imprescindible una monitorización precisa de la terapia de sustitución por medio de análisis de coagulación (actividad plasmática de factor VIII). La respuesta individual de los pacientes a la terapia con factor VIII puede variar, alcanzándose diferentes niveles de recuperación *in vivo* y de semivida.

En la profilaxis a largo plazo para impedir hemorragias en pacientes con hemofilia A grave deben administrarse dosis de 20 a 40 UI de factor VIII/kg de peso corporal a intervalos de 2 a 3 días. En algunos casos, especialmente en pacientes jóvenes, puede ser necesario acortar los intervalos de administración o dosis más elevadas.

En los pacientes se debe controlar el desarrollo de inhibidores del factor VIII. Si no se obtienen los niveles de actividad plasmática de factor VIII esperados, o si el sangrado no se controla con la dosis adecuada, deben realizarse ensayos para determinar la presencia de inhibidores de factor VIII. En pacientes con elevados niveles de inhibidor, puede ser que la terapia con factor VIII no sea efectiva y deban considerarse otras opciones terapéuticas. Dichas terapias deberán realizarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia.

Enfermedad de von Willebrand:

Generalmente, 1 UI de FVW:RCo/kg eleva el nivel circulante del mismo aproximadamente en un 2%. Deben alcanzarse los niveles de FVW:RCo > 0,6 UI/ml (60%) y de FVIII:C > 0,4 UI/ml (40%).

Normalmente se recomienda 40 - 80 UI/kg de factor von Willebrand (FVW:RCo) y 20 - 40 UI/kg de FVIII:C para alcanzar la hemostasia.

Se puede necesitar una dosis inicial de 80 UI/kg de factor von Willebrand, especialmente en pacientes con el tipo 3 de la enfermedad de von Willebrand en que el mantenimiento de niveles adecuados puede necesitar dosis más elevadas que en otros tipos de la enfermedad de von Willebrand.

Se debe readministrar una dosis apropiada cada 12 - 24 horas. La dosis y la duración del tratamiento depende del estado clínico del paciente, del tipo y severidad de la hemorragia, y de los niveles de FVW:RCo y FVIII:C.

En el uso de un preparado de factor von Willebrand que contenga factor VIII, el médico que realiza el tratamiento debe tener en cuenta que el tratamiento continuado puede causar un aumento excesivo de FVIII:C. Después de 24 - 48 h de tratamiento, y para evitar un aumento excesivo de FVIII:C debe considerarse la reducción de la dosis y/o prolongación del intervalo en la administración de la dosis, o bien se debe considerar el uso de productos con factor von Willebrand que contengan un bajo nivel de factor VIII.

Vía de administración: Intravenosa.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto radicado bajo número 2016060843 para los productos de la referencia.

3.1.3.6. IXIMAB 100 mg / 10 mL SOLUCIÓN INYECTABLE IXIMAB 500 mg / 50 mL SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 20110984
Radicado : 2016080942
Fecha : 17/06/2016
Interesado : Laboratorios Legrand S.A
Fabricante : Reliance Life Sciences PVT. LTD

Composición:

Cada Vial por 10 mL de Solución Inyectable contiene Rituximab 100 mg.
Cada Vial por 50 mL de Solución Inyectable contiene Rituximab 500 mg.

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

Linfoma No Hodgkin (LNH):

- Coadyuvante en el tratamiento de pacientes con LNH de células B indoloro, en recaída o resistencia a la quimioterapia.
- En combinación con CHOP para tratamiento de pacientes con linfomas de células B grandes.
- Tratamiento de primera línea en pacientes con Linfoma No Hodgkin indolente de células B, en combinación con quimioterapia a base de CVP.
- Terapia de mantenimiento en LNH folicular que hayan respondido al tratamiento de inducción.

Leucemia Linfocítica Crónica (LLC):

- Tratamiento de primera línea de la leucemia linfocítica crónica (LLC) en asociación con quimioterapia.
- En asociación con quimioterapia para tratamiento de leucemia linfocítica crónica (LLC) recidivante o refractaria.

Artritis Reumatoidea:

- En asociación con metotexate en el tratamiento de Artritis Reumatoidea activa.

Vasculitis Activa:

- Tratamiento de la vasculitis activa grave asociada a ANCA (Anticuerpos Anticitoplasma de los Neutrófilos) en combinación con glucocorticoides.

Contraindicaciones:

Iximab® (Rituximab) presenta las siguientes contraindicaciones:

Pacientes con antecedentes de alergia a cualquier componente del producto o a las proteínas murinas.

Pacientes con infecciones graves y activas.

Pacientes con un estado inmunocomprometido grave.

Insuficiencia cardíaca grave (clase IV de la New York Heart Association) o enfermedades cardíacas graves no controladas.

Precauciones y Advertencias:

Iximab® (Rituximab) tiene las siguientes precauciones:

Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP): Se debe tener presente que el Rituximab presenta riesgo potencial de ocasionar infecciones, incluyendo Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP). Se han reportado casos raros de muerte por LMP asociados al uso de Rituximab. Se recomienda que los pacientes sean monitorizados con el propósito de detectar signos o síntomas neurológicos

sospechosos de LMP. En caso de tener sospecha al respecto, se recomienda suspender la administración de Rituximab, hasta tanto no se descarte esta posibilidad. Si se considera pertinente, se recomienda en estos casos consultar o apoyarse en la valoración por un especialista en Neurología y exámenes complementarios, incluyendo resonancia magnética preferiblemente con contraste. En caso de confirmarse el diagnóstico de LPM, se debe suspender el tratamiento con Rituximab en forma indefinida.

Reacción a la perfusión: Los pacientes con gran masa tumoral o con un elevado número de células tumorales circulantes ($\geq 25 \times 10^9/L$) como en los casos de leucemia linfática crónica (LLC), que pueden tener un mayor riesgo de desarrollar un síndrome de liberación de citoquinas grave, el cual podría manifestarse con disnea grave, broncoespasmo, hipoxia, fiebre, escalofríos, rigidez, urticaria y angioedema. En estos pacientes, se recomienda realizar monitorización muy estrecha, especialmente, durante la primera perfusión y se recomienda reducir la velocidad de la primera perfusión o un fraccionamiento de la dosis durante más de dos días en el primer ciclo y/o en algún ciclo posterior (si el recuento de linfocitos es aún $>25 \times 10^9/L$). Este síndrome puede estar asociado con algunas características del síndrome de lisis tumoral, tales como hiperuricemia, hiperpotasemia, hipocalcemia, hiperfosfatemia, falla renal aguda, incremento de la Lactato dehidrogenasa (LDH), falla respiratoria aguda e incluso muerte. La falla respiratoria aguda puede estar acompañada de infiltración intersticial o edema pulmonar (visibles los Rx de Tórax). El síndrome se manifiesta frecuentemente dentro de la primera o segunda hora después de iniciar la primera perfusión. Los pacientes con antecedentes de insuficiencia pulmonar o con infiltración tumoral pulmonar, pueden tener un mayor riesgo. En aquellos pacientes. En caso de presentarse el síndrome, se debe interrumpir la perfusión inmediatamente e instaurar el tratamiento sintomático correspondiente. Se debe tener en cuenta que en ocasiones luego de la mejoría inicial, podría una recidiva, por lo cual se recomienda continuar con la monitorización. Una vez se resuelve, de forma infrecuente se repite en un tratamiento posterior.

Por otra parte, se han notificado otras reacciones adversas relacionadas con la perfusión (incluyendo hipotensión y broncoespasmo en el 10 % de los pacientes). Generalmente, estos síntomas son reversibles al suspender la administración de Rituximab y la administración de tratamientos de soporte con un fármaco antipirético, un antihistamínico, y otras medidas de soporte como oxígeno, solución salina intravenosa y/o broncodilatadores, y/o glucocorticoides.

Se debe tener presente que pueden producirse reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilácticas, después de la administración intravenosa de proteínas, incluyendo Rituximab. Se recomienda un manejo similar a lo anteriormente mencionado, incluyendo la posibilidad de emplear adrenalina, antihistamínicos, glucocorticoides y otras medidas de soporte. Además de lo anotado, también se han reportado casos de infarto de miocardio, fibrilación auricular, edema pulmonar y

trombocitopenia reversible aguda, cuyo enfoque y manejo deberá ser acorde a cada caso. Debido a que el Rituximab podría ocasionar hipotensión asociada a la infusión, se recomienda considerar suspender los tratamientos antihipertensivos 12 horas antes de dicha perfusión.

Trastornos cardiacos: Se han reportado casos de angina de pecho, arritmias cardiacas incluyendo aleteo auricular y fibrilación, insuficiencia cardiaca y/o infarto de miocardio. Por lo anterior, los pacientes con antecedentes o enfermedad actual cardiaca deben ser estrechamente vigilados.

Infecciones: Dado el mecanismo de acción de Rituximab y su efecto sobre las células B, los pacientes podrían tener un mayor riesgo de infección. Se han reportado casos de infecciones graves, incluyendo casos de muerte. Se contraindica la administración de Rituximab en pacientes con infección activa grave: algunos ejemplos son, tuberculosis, sepsis, infecciones oportunistas y en general, pacientes con inmunodeficiencia grave.

Infecciones Hepatitis B: Se han reportado casos de reactivación de hepatitis B, algunos con desenlace mortal. Se recomienda entonces realizar pruebas para detección de hepatitis B (VHB-Virus de Hepatitis B) y, en aquellos pacientes portadores de hepatitis B o en aquellos con antecedentes de hepatitis B, se recomienda una vigilancia estrecha, incluyendo exámenes de laboratorio periódicos.

Neutropenia tardía: Dado el riesgo de neutropenia, se recomienda realizar medición periódica del nivel de neutrófilos, hasta al menos 6 meses luego de finalizado el tratamiento.

Reacciones de la piel: Se han reportado reacciones adversas en piel, incluyendo casos de reacciones cutáneas graves tales como Necrosis Epidérmica Tóxica (Síndrome de Lyell) y Síndrome de Stevens-Johnson, algunas de ellas con desenlace mortal.

Vacunación: Se recomienda verificar el estado de vacunación de los pacientes antes de iniciar el tratamiento con Rituximab y en caso de requerirse, el esquema de vacunación debe ser completado al menos 4 semanas antes de iniciar el tratamiento con Rituximab. No se recomienda la vacunación con vacunas de virus vivos durante el tratamiento con Rituximab o mientras haya depleción de células B periféricas.

Uso concomitante y/o secuencial con otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad en Artritis Reumatoidea: No está recomendado el uso concomitante de Rituximab y otros tratamientos antirreumáticos distintos a los incluidos en la indicación y la posología de Artritis Reumatoidea. Se recomienda una monitorización estrecha de los pacientes en relación a signos y síntomas de infección, en caso de utilizar terapias biológicas y/o fármacos modificadores de la enfermedad.

Neoplasias malignas: Se debe tener presente que los fármacos inmunomoduladores pueden aumentar el riesgo de neoplasias malignas.

Advertencias:

Iximab® (Rituximab) tiene las siguientes advertencias:

Los pacientes deben ser advertidos sobre el riesgo potencial de Rituximab de ocasionar infecciones, incluyendo Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP). Se recomienda realizar una monitorización periódica de los pacientes y estar atento a signos o síntomas indicativos de LMP, especialmente en relación a aquellos que el paciente pudiera no advertir: por ejemplo, síntomas cognitivos, neurológicos o psiquiátricos. Se recomienda aconsejar al paciente que informe a su pareja o a la persona que le cuide, acerca de su tratamiento, y posibles signos o síntomas de alarma sobre los cuales pudiera no ser consiente.

Reacción a la perfusión: Debido a que los pacientes con gran masa tumoral o con un elevado número de células tumorales circulantes ($\geq 25 \times 10^9/L$, como en los casos de leucemia linfática crónica), podrían tener un mayor riesgo de desarrollar síndrome de liberación de citoquinas grave e incluso asociarse con un síndrome de lisis tumoral (u otras reacciones adversas asociadas a la perfusión), se recomienda realizar monitorización muy estrecha, especialmente, durante la primera perfusión y reducir la velocidad de la primera perfusión o un fraccionamiento de la dosis durante más de dos días en el primer ciclo y/o en algún ciclo posterior (si el recuento de linfocitos es aún $>25 \times 10^9/L$).

Reacciones adversas:

Iximab® (Rituximab) puede ocasionar los siguientes Eventos Adversos:

Los eventos adversos graves asociados con la administración del medicamento son:

- Reacciones relacionadas con la infusión (incluyendo Síndrome de liberación de citoquinas, Síndrome de lisis tumoral). Algunos signos y/o síntomas que pueden presentarse son: hipertensión o hipotensión, náuseas, erupción, fiebre, prurito, urticaria, irritación de garganta, con sensación de sofoco, rinitis, rigidez, taquicardia, fatiga, dolor orofaríngeo, edema periférico generalizado, eritema, broncoespasmo, sibilancias, edema laríngeo, edema angioneurótico, anafilaxis, reacción anafilactoide.
- Infecciones.
- Eventos cardiovasculares.

- Otros eventos adversos graves, incluyendo reactivación de la hepatitis B y leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP).

Otros eventos adversos que pueden presentarse son:

Las frecuencias se definen de la siguiente manera:

- Muy frecuentes: $\geq 1/10$
- Frecuentes: $\geq 1/100$ a $< 1/10$
- Poco frecuentes: $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$
- Raras: $\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$
- Muy raras: $< 1/10.000$.

Infecciones: Muy frecuentes: infecciones bacterianas y/o virales. Frecuentes: Sepsis, neumonía, infección febril, herpes zoster, infección del tracto respiratorio, infección por hongos, infecciones de etiología desconocida, bronquitis aguda, sinusitis, hepatitis B, gastroenteritis. Raras: Infecciones virales graves, pneumocystis jiroveci. Muy raras: leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), reactivación de hepatitis B.

Trastornos de la sangre y del sistema inmunológico: Muy frecuentes: neutropenia, leucopenia, neutropenia febril, trombocitopenia, reacciones relacionadas con la perfusión, angioedema. Frecuentes: anemia, pancitopenia, granulocitopenia, hipersensibilidad. Poco frecuentes: Trastornos en la coagulación, anemia aplásica, anemia hemolítica, linfadenopatía. Raras: anafilaxis. Muy raras: aumento transitorio en los niveles séricos de IgM, Síndrome de lisis tumoral, síndrome de liberación de citoquinas, enfermedad del suero. Frecuencia no conocida: neutropenia tardía, trombocitopenia grave.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: Frecuentes: hiperglucemia, pérdida de peso, edema periférico, edema facial, aumento de LDH, hipocalcemia, hipercolesterolemia.

Trastornos psiquiátricos: Poco frecuentes: Depresión, nerviosismo, ansiedad. insomnio.

Trastornos del sistema nervioso: Frecuentes: Cefalea, parestesia, hipoestesia, agitación, insomnio, vasodilatación, vértigos, ansiedad. Frecuentes: migraña, parestesias, mareos. Poco frecuentes: Disgeusia. Muy raras: neuropatía periférica con parálisis del nervio facial. Frecuencia no conocida: neuropatía craneal, pérdida o alteración de otros sentidos no mencionados.

Trastornos oculares: Frecuentes: trastornos del lagrimeo, conjuntivitis. Muy raras: Pérdida grave de la visión.

Trastornos del oído y del laberinto: Frecuentes: tinnitus, dolor de oído. Frecuencia no conocida: Pérdida de audición.

Trastornos cardiovasculares: Frecuentes: hipertensión, hipotensión ortostática, hipotensión, infarto de miocardio, arritmia, fibrilación auricular, taquicardia, trastornos cardiacos. Poco frecuentes: fallo ventrículo izquierdo, taquicardia supraventricular, taquicardia ventricular, angina, isquemia miocárdica, bradicardia. Raras: Acontecimientos cardiacos graves. Muy raros: Insuficiencia cardiaca, vasculitis, incluyendo vasculitis leucocitoclástica.

Trastornos respiratorios y mediastínicos: Frecuentes: broncoespasmo, enfermedad respiratoria, dolor torácico, disnea, aumento de tos, rinitis. Poco frecuentes: asma, bronquiolitis obliterante, alteración pulmonar, hipoxia. Raras: afección pulmonar intersticial. Muy raras: Insuficiencia respiratoria. Frecuencia no conocida: Infiltración pulmonar.

Trastornos gastrointestinales: Muy frecuentes: náuseas. Frecuentes: vómitos, diarrea, dolor abdominal, disfagia, estomatitis, estreñimiento, dispepsia, anorexia, irritación de garganta, diarrea, reflujo, úlceras en la boca. Poco frecuentes: aumento abdominal. Muy raras: perforación gastrointestinal.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Muy frecuentes: prurito, erupción, alopecia. Frecuentes: urticaria, sudación, sudores nocturnos, trastornos de la piel. Muy raros: reacciones graves de la piel, Síndrome de Stevens-Johnson, necrosis epidérmica tóxica (Síndrome de Lyell).

Trastornos musculoesqueléticos: Frecuentes: hipertonía, mialgia, artralgia, dolor de espalda, dolor de cuello, dolor.

Trastornos renales y urinarios: Muy raros: Insuficiencia renal.

Otros eventos adversos: Muy frecuentes: fiebre, escalofrío, astenia, cefalea. Frecuentes: dolor del tumor, rubefacción, malestar general, síndrome catarral, fatiga, temblores, insuficiencia multiorgánica. Poco frecuentes: Dolor en el lugar de la aplicación.

Dosificación y grupo etario:

Iximab® (Rituximab) debe ser administrado por un médico con experiencia y bajo supervisión estrecha, en un sitio que disponga de los elementos y el equipo completo para una reanimación

Iximab®(Rituximab) puede administrarse por vía subcutánea (SC), durante aproximadamente 5 minutos, o por vía intravenosa (IV) en infusión lenta.

Para infusión intravenosa, se recomienda la siguiente pauta de administración: En la primera perfusión, se recomienda una velocidad de infusión de 50 mg/h, y después de los primeros 30 minutos se puede aumentar, en incrementos de 50 mg/h cada 30 minutos, hasta un máximo de 400 mg/h; para la segunda infusión, la velocidad inicial es de 100 mg/h, y aumentar, en incrementos de 100 mg/h cada 30 minutos, hasta un máximo de 400 mg/h.

Para la vía subcutánea, se recomienda la pared abdominal y cada aplicación debe ser en un sitio diferente, en áreas en donde la piel no esté enrojecida, con equimosis, sensible, dura, ni en áreas donde haya lunares o cicatrices. Se recomienda administrar premedicación con un analgésico/antipirético (por ejemplo: paracetamol) y un antihistamínico (por ejemplo: difenhidramina) antes de cada infusión/administración, IV/SC.

También se recomienda la premedicación con glucocorticoides cuando se administre con un esquema de quimioterapia que incluya corticoides.

Linfoma no-Hodgkin (Linfoma folicular):

Como terapia de inducción y en forma combinada con quimioterapia, se recomienda una dosis de 375mg/m² de superficie corporal por ciclo, hasta por 8 ciclos. Se recomienda administrar el día 1 de cada ciclo de quimioterapia, luego de la administración del corticoide, si procede.

Como terapia de mantenimiento y en Linfoma Folicular previamente no tratado y que haya respondido a la terapia de inducción, se recomienda una dosis de 375mg/m² de superficie corporal una vez cada 2 meses, iniciando dos meses después de la última dosis de la terapia de inducción. En Linfoma Folicular en recaída o refractario y que haya respondido a la terapia de inducción, se recomienda una dosis de 375mg/m² de superficie corporal una vez cada 3 meses, iniciando tres meses después de la última dosis de la terapia de inducción. La terapia de mantenimiento se recomienda administrar hasta la progresión de la enfermedad o hasta máximo 2 años.

Como Monoterapia y en pacientes con Linfoma Folicular estadio III-IV que sean quimiorresistentes o estén en su segunda o subsiguientes recidivas tras quimioterapia, la dosis recomendada es de 375mg/m² de superficie corporal una vez por semana, por cuatro semanas.

Linfoma no-Hodgkin (Linfoma no-Hodgkin difuso de células B grandes:) Se recomienda en combinación con quimioterapia CHOP. La dosis recomendada es de 375mg/m² de superficie corporal por ciclo, hasta por 8 ciclos. Se recomienda administrar el día 1 de cada ciclo de quimioterapia, luego de la administración del corticoide.

Leucemia Linfocítica Crónica: La dosis recomendada es de 375 mg/m² de superficie corporal administrada el día 0 del primer ciclo de tratamiento seguido de 500 mg/m² de superficie corporal administrada el día 1 de los siguientes ciclos hasta llegar a 6 ciclos en total. Se recomiendan algunas medidas de profilaxis tales como una adecuada hidratación, uricostáticos 48 horas antes y en aquellos pacientes con recuentos de linfocitos > 25 x 10⁹/L se recomienda administrar 100 mg de prednisona/prednisolona intravenosa antes de la infusión.

Artritis Reumatoidea: Se recomienda administrar 1000 mg en perfusión intravenosa, seguida posteriormente de una segunda perfusión intravenosa de 1000 mg. La respuesta clínica usualmente se alcanza entre las semanas 16 y 24, por lo cual la necesidad de ciclos de tratamiento adicional debe evaluarse en ese momento.

Vasculitis Activa - Granulomatosis con poliangéitis y poliangéitis microscópica: La dosis recomendada es de 375mg/m² de superficie corporal una vez por semana, por cuatro semanas. Además de la profilaxis recomendada con un analgésico/antipirético (por ejemplo: paracetamol) y un antihistamínico (por ejemplo: difenhidramina), antes de cada infusión/administración, IV/SC, también se recomienda la premedicación con metilprednisolona 1.000 mg/día vía intravenosa entre 1 y 3 días antes, siendo la última dosis el mismo día previo a la infusión de Rituximab.

Vía de Administración: Intravenosa; Subcutánea

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 01-2016

-Información para prescribir versión 01-2016

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe presentar un plan de gestión del riesgo que permita hacer un seguimiento poscomercialización del producto incluyendo lo relacionado con inmunogenicidad.

3.1.3.7. SOLIQUA®

Expediente : 20111469
 Radicado : 2016086732
 Fecha : 28/06/2016
 Interesado : Sanofi-Aventis de Colombia S.A.
 Fabricante : Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Composición:

Insulina Glargina 100 U/mL + Lixisenatida 50 µg/mL
 Insulina Glargina 100 U/mL + Lixisenatida 33 µg/mL

Forma farmacéutica: Solución estéril

Indicaciones: Soliqua® está indicado para el tratamiento de adultos con diabetes mellitus tipo 2 para mejorar el control glucémico cuando los medicamentos hipoglucemiantes orales solos o combinados con insulina basal, o insulina basal sola, no proporcionan el control glucémico adecuado.

Contraindicaciones: Soliqua® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a lixisenatida, insulina glargina o a cualquiera de los ingredientes inactivos en la formulación.

Precauciones y advertencias:

Advertencias:

1 Uso de Soliqua®

Soliqua® no se deberá utilizar en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o para el tratamiento de cetoacidosis diabética.

No se ha estudiado el cambio de agonista del receptor de GLP-1.

Soliqua® no se ha estudiado en combinación con inhibidores de DPP-4, sulfonilureas, glinidas, pioglitazona, e inhibidores de SGLT-2.

2 Riesgo de pancreatitis

El uso de agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) se ha asociado con un riesgo de desarrollar pancreatitis aguda. Se han reportado pocos eventos de pancreatitis aguda con lixisenatida, aunque no se ha establecido una relación causal. Se deberá informar a los pacientes de los síntomas característicos de pancreatitis aguda: dolor abdominal persistente e intenso. Si se sospecha de pancreatitis, se deberá suspender Soliqua®; si se confirma pancreatitis aguda, no se deberá reiniciar Soliqua®. Utilice con precaución en pacientes con antecedentes de pancreatitis.

Precauciones:

1 Hipoglucemia

La hipoglucemia fue la reacción adversa no deseable observada que se reportó con mayor frecuencia durante el tratamiento con Soliqua®. Puede ocurrir hipoglucemia si la dosis de Soliqua® es más alta que la requerida. Los factores que aumenten la susceptibilidad a hipoglucemia requieren de monitorización estrecha en particular y puede ser necesario el ajuste de dosis. Los factores incluyen:

- Cambio en el área de inyección
- Mejor sensibilidad a la insulina (p. ej., eliminación de factores de estrés)
- Actividad física no acostumbrada, en exceso o prolongada.
- Enfermedad intercurrente (p. ej., vómito y diarrea)
- Ingesta alimentaria inadecuada
- Comidas omitidas
- Consumo de alcohol
- Ciertos trastornos endocrinos descompensados (p. ej., en el hipotiroidismo y en la insuficiencia de la pituitaria anterior o adrenocortical)
- Tratamiento concomitante con otros productos medicinales.

La dosis de Soliqua® se debe personalizar con base en la respuesta clínica y titular con base en la necesidad de insulina del paciente.

El efecto prolongado de insulina glargina subcutánea puede retrasar la recuperación de la hipoglucemia.

2 Uso en pacientes con gastroparesia grave

El uso de agonistas del receptor de GLP-1 se puede asociar con reacciones adversas gastrointestinales. Soliqua® no se ha estudiado en pacientes con enfermedad gastrointestinal grave, incluida la gastroparesia grave y, por lo tanto, no se recomienda el uso de Soliqua® en estos pacientes.

3 Daño renal

No hay experiencia terapéutica en pacientes con deterioro renal grave (depuración de creatinina < 30 ml/min) o enfermedad en etapa terminal. No se recomienda el uso en pacientes con daño renal grave o con enfermedad.

4 Productos medicinales concomitantes

El retraso en el vaciamiento gástrico con lixisenatida puede reducir la tasa de absorción de los productos medicinales administrados por vía oral. Soliqua® se deberá utilizar con precaución en pacientes que reciban productos medicinales orales que requieran de absorción gastrointestinal rápida, que requieran de la monitorización clínica cuidadosa o que tengan una proporción terapéutica estrecha (vea la sección 7.2 Interacciones-Lixisenatida).

5 Deshidratación

Se deberá advertir a los pacientes tratados con Soliqua® del riesgo potencial de deshidratación en relación con las reacciones gastrointestinales adversas y de que tomen precauciones para evitar la depleción de líquidos.

6 Formación de anticuerpos

La administración de Soliqua® puede provocar la formación de anticuerpos contra insulina glargina y lixisenatida. En casos raros, la presencia de tales anticuerpos puede necesitar del ajuste de la dosis de Soliqua® a fin de corregir la tendencia de hiperglucemia e hipoglucemia.

Embarazo:

No hay datos clínicos sobre los embarazos expuestos de los estudios clínicos controlados con el uso de Soliqua®, insulina glargina o lixisenatida.

Se desconoce el riesgo potencial para los humanos. Soliqua® no se deberá utilizar durante el embarazo.

Si una paciente desea embarazarse, o si ocurre el embarazo, se deberá suspender Soliqua®.

Los estudios de animales con lixisenatida o insulina glargina, no indican efectos directos nocivos en el embarazo.

Insulina glargina:

Una gran cantidad de datos en mujeres embarazadas (más de 1000 desenlaces de embarazos) con insulina glargina no indican efectos adversos específicos de insulina glargina en el embarazo ni malformaciones específicas, o toxicidad del feto o neonatal con insulina glargina. Los datos de animales no indican toxicidad reproductiva con insulina glargina.

Lixisenatida:

Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva.

Fertilidad:

Los estudios en animales con lixisenatida o insulina glargina no indican efectos negativos directos respecto a la fertilidad.

Lactancia:

Se desconoce si Soliqua® se excreta en la leche humana. Debido a la falta de experiencia, Soliqua® no se deberá utilizar durante la lactancia.

No se prevén efectos metabólicos de la insulina glargina ingerida en los recién nacidos/bebés amamantados ya que la insulina glargina, como péptido, se digiere en aminoácidos en el tracto gastrointestinal humano.

Conducción de un vehículo o realización de otras tareas peligrosas:

La capacidad del paciente para concentrarse y reaccionar se puede deteriorar como resultado de, por ejemplo, la hipoglucemia o hiperglucemia o, por ejemplo, como resultado del deterioro visual. Esto puede constituir un riesgo en situaciones en las que estas capacidades sean de importancia especial (p. ej., conducir un auto u operar maquinaria).

Se deberá advertir a los pacientes que tomen precauciones para evitar la hipoglucemia mientras manejan. Esto es particularmente importante en aquellos en los que el conocimiento reducido o la falta de este sobre los síntomas de alerta de hipoglucemia, o que tengan episodios frecuentes de hipoglucemia. Se deberá tener prudencia al conducir en estas circunstancias.

Reacciones adversas:

Se utiliza siguiente calificación de frecuencia del CIOMS, cuando aplique:

Muy comunes $\geq 10\%$; comunes ≥ 1 y $< 10\%$; poco comunes $\geq 0,1$ y $< 1\%$; raros $\geq 0,01$ y $< 0,1\%$; muy raros $< 0,01\%$; se desconoce (no se puede estimar con los datos disponibles).

Insulina glargina y lixisenatida:

Resumen del perfil de seguridad:

Los estudios clínicos fase 3 de Soliqua® incluyeron 834 pacientes tratados con SOLIQUA®.

Las reacciones adversas no deseables reportadas con mayor frecuencia con SOLIQUA® fueron hipoglucemia y reacciones adversas gastrointestinales (vea la sección «Descripción de las reacciones adversas seleccionadas siguientes»).

Lista tabulada de reacciones adversas:

Clase de sistemas y órganos	Frecuencia de la incidencia		
	Muy común	Común	Poco común
Infecciones e infestaciones			Nasofaringitis Infección de vías respiratorias superiores
Trastornos del sistema inmune			Urticaria
Trastornos metabólicos y de la nutrición	Hipoglucemia		
Trastornos del sistema nervioso		Mareo	Cefalea
Trastornos gastrointestinales		Náusea Diarrea Vómito	Dispepsia Dolor abdominal
Trastornos generales y molestias en el sitio de administración			Fatiga Reacciones en el sitio de inyección

Hipoglucemia:

Los ataques graves de hipoglucemia, especialmente si son recurrentes, pueden producir daño neurológico. Los episodios prolongados o graves de hipoglucemia pueden ser de riesgo para la vida.

En muchos pacientes, los signos y síntomas de neuroglucopenia son precedidos por signos de contrarregulación adrenérgica. En general, entre mayor y más rápida sea la disminución de glucosa en sangre, más notable es el fenómeno de contrarregulación y de sus síntomas.

Reacciones adversas sintomáticas o graves documentadas de hipoglucemia

	Pacientes sin tratamiento previo con insulina			Cambio de insulina basal	
	SOLIQUA®	Insulina glargina	Lixisenatida	SOLIQUA®	Insulina glargina
N	469	467	233	365	365
Hipoglucemia sintomática documentada*					
Pacientes con evento, n (%)	120 (25,6 %)	110 (23,6 %)	15 (6,4 %)	146 (40,0)	155 (42,5)
Eventos por paciente - año, n	1,44	1,22	0,34	3,03	4,22
Hipoglucemia grave**					
Eventos por paciente - año, n	0	< 0,01	0	0,02	< 0,01

** La hipoglucemia sintomática documentada fue un evento en el que los síntomas típicos de hipoglucemia estuvieron acompañados de una concentración medida de glucosa en plasma ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L).

** La hipoglucemia sintomática grave fue un evento que requirió de la ayuda de otra persona para administrar de forma activa carbohidratos, glucagón, u otras acciones de resucitación.

Trastornos gastrointestinales:

Las reacciones gastrointestinales adversas (náusea, vómito y diarrea) fueron reacciones adversas reportadas con frecuencia durante el período de tratamiento. En pacientes tratados con Soliqua®, la incidencia de náusea, diarrea y vómito relacionados fue del 8,4 %, 2,2 % y 2,2 %, respectivamente. Las reacciones gastrointestinales adversas fueron en su mayoría de naturaleza leve y transitoria. En los pacientes tratados con lixisenatida, la incidencia de náusea, diarrea y vómito relacionados fue del 22,3 %, 3% y 3,9 %, respectivamente.

Lipodistrofia:

La administración subcutánea de productos inyectables que contienen insulina podría resultar en lipoatrofia (depresión en la piel) o lipohipertrofia (agrandamiento o engrosamiento del tejido) en el sitio de inyección. Los sitios de inyección se deberán rotar en la misma región (abdomen, muslos o deltoides) de una inyección a la otra para disminuir el riesgo de lipodistrofia.

Trastornos del sistema inmune:

Se han reportado reacciones alérgicas (urticaria) posiblemente relacionadas con Soliqua® en el 0,3 % de los pacientes. Se han reportado de casos de reacción alérgica generaliza, incluida reacción anafiláctica y angioedema durante el uso de insulina glargina y lixisenatida comercializadas.

Reacciones en el sitio de inyección

Algunos pacientes con terapia de insulina, incluyendo Soliqua®, han experimentado eritema, edema local y prurito en el lugar de aplicación de la inyección. Estas condiciones normalmente fueron autolimitantes.

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacción con Soliqua®.

Varias sustancias afectan el metabolismo de glucosa y pueden requerir del ajuste de dosis de Soliqua®.

1. Insulina glargina

Varias sustancias afectan el metabolismo de glucosa y pueden requerir del ajuste de dosis de insulina y particularmente de la monitorización estrecha.

Los siguientes son ejemplos de las sustancias que pueden aumentar el efecto hipoglucemiante en sangre y la susceptibilidad a la hipoglucemia:

Antidiabéticos orales, inhibidores de la ECA, salicilatos, disopiramida; fibratos; fluoxetina, inhibidores de la MAO; pentoxifilina; propoxifeno; y antibióticos sulfonamidas. Los siguientes son ejemplos de sustancias que pueden reducir el efecto hipoglucemiante en sangre: corticosteroides; danazol; diazóxido; diuréticos; agentes simpaticomiméticos (tales como epinefrina, salbutamol, y terbutalina); glucagón; isoniazida; derivados de fenotiazina; somatropina; hormonas tiroideas; estrógenos, progestágenos (p. ej., anticonceptivos orales), inhibidores de la proteasa y medicamentos antipsicóticos atípicos (p. ej., olanzapina y clozapina).

Los bloqueadores beta, clonidina, sales de litio y alcohol pueden potenciar o debilitar el efecto hipoglucemiante en sangre de insulina. Pentamidina puede provocar hipoglucemia, que en ocasiones puede ser seguida por hiperglucemia.

Además, bajo la influencia de productos medicinales simpaticolíticos tales como bloqueadores beta, clonidina, guanetidina y reserpina, los signos de la contrarregulación adrenérgica se pueden reducir o estar ausentes.

2 Lixisenatida

Lixisenatida es un péptido y no lo metaboliza el citocromo P450. En los estudios in vitro, lixisenatida no afectó la capacidad de las isoenzimas del citocromo P450 ni de los transportadores analizados.

Efecto del vaciamiento gástrico en los medicamentos orales

Lixisenatida retrasa el vaciamiento gástrico que puede reducir la tasa de absorción de los medicamentos administrados por vía oral. Utilice con precaución cuando se administre de forma concomitante con medicamentos orales con una proporción terapéutica estrecha o que requieran de la monitorización clínica cuidadosa. Si tales medicamentos se administran con alimentos, se debe alertar a los pacientes que los tomen con alguna comida o colación cuando no se administre lixisenatida.

Los medicamentos orales que son particularmente dependientes en concentraciones umbrales para eficacia, tales como antibióticos, se deberán administrar al menos 1 hora antes u 11 horas después de la inyección de Soliqua®.

Paracetamol (acetaminofén)

Se utilizó como producto medicinal modelo para evaluar el efecto de lixisenatida en el vaciamiento gástrico. Lixisenatida 10 mcg no cambió la exposición total (AUC) de acetaminofén después de la administración de una dosis única de acetaminofén 1000 mg, ya sea antes o después de lixisenatida. No se observaron efectos en la $C_{máx}$ y $t_{máx}$ de acetaminofén cuando se administró acetaminofén una hora antes de lixisenatida. Cuando se administra 1 a 4 horas después de 10 mcg de lixisenatida, la $C_{máx}$ de acetaminofén disminuyó en 29 % y 31 %, respectivamente, y la mediana de $t_{máx}$ se retrasó en 2,0 y 1,75 horas, respectivamente. Con base en estos resultados, no se requiere de ajuste de la dosis de acetaminofén.

Ramipril:

Después de la administración concomitante de lixisenatida 20 mcg y ramipril 5 mg durante 6 días, el AUC de ramipril incrementó en 21 %, mientras que la $C_{m\acute{a}x}$ se redujo en 63 %. El AUC y la $C_{m\acute{a}x}$ del metabolito activo (ramiprilat) no fueron afectados. La $t_{m\acute{a}x}$ de ramipril y de ramiprilat se retrasó en aproximadamente 2,5 horas.

Con base en estos resultados, no se requiere del ajuste de dosis de ramipril cuando se administre de forma concomitante con Soliqua®.

Dosificación y Grupo Etario:

Posología:

Soliqua® es titlable y se encuentra disponible en dos plumas/lapiceras, que brindan diferentes opciones de dosificación. La diferenciación entre las concentraciones de las plumas/lapiceras se basa en el rango de dosis de la pluma/lapicera:

- Soliqua® 100 unidades/ml y 50 mcg/ml: pluma/lapicera de 10 - 40
 - 1 unidad de Soliqua® contiene una unidad de insulina glargina y 0,5 mcg de lixisenatida.
 - Permite dosis diarias entre 10 y 40 unidades de Soliqua® (10 a 40 unidades de insulina glargina en combinación con 5 a 20 mcg de lixisenatida).
- Soliqua® 100 unidades/ml y 33 mcg/ml: pluma/lapicera de 30 - 60
 - 1 unidad de Soliqua® contiene 1 unidad de insulina glargina y 0,33 mcg de lixisenatida.
 - Permite dosis diarias entre 30 y 60 unidades de Soliqua® (30 a 60 unidades de insulina glargina/10 a 20 mcg de lixisenatida).

Para evitar errores en la medicación, asegúrese de que la pluma/lapicera correcta de Soliqua®, pluma/lapicera de (10 - 40) o pluma/lapicera de (30 - 60) se indique en la fórmula médica. La dosis diaria máxima de Soliqua® es de 60 unidades de Soliqua® (60 unidades de insulina glargina y 20mcg de lixisenatida).

Soliqua® se deberá administrar por vía subcutánea una vez al día durante la hora previa a cualquier comida. Es preferible que la inyección prandial de Soliqua® se realice antes de la misma comida diaria, cuando se haya elegido la comida más conveniente. Si se omite la dosis de Soliqua®, se deberá inyectar dentro de la hora previa a la próxima comida.

La dosis de Soliqua® se debe individualizar con base en la respuesta clínica y se titula con base en la necesidad de insulina del paciente. La dosis de lixisenatida se incrementa o se reduce junto con la dosis de insulina glargina y también depende de qué pluma/lapicera se utilice.

El ajuste de la dosis de Soliqua® en los pacientes debe hacerse bajo supervisión médica y con la monitorización adecuada de la glucosa.

1 Inicio de Soliqua®

Dosis de inicio de Soliqua®

La dosis de inicio de Soliqua® se selecciona con base en el tratamiento previo contra la diabetes y a fin de no exceder la dosis de inicio recomendada de lixisenatida de 10 mcg:

Dosis de inicio de SOLIQUA®

		Tratamiento previo			
		Medicamentos orales antidiabéticos (pacientes sin tratamiento previo con insulina)	Insulina glargina (U100)** < 20 unidades	Insulina glargina (U100)** ≥ 20 a < 30 unidades	Insulina glargina (U100)** ≥ 30 a ≤ 60 unidades
Dosis de inicio y pluma/lapicera	SOLIQUA® pluma/lapicera (10 - 40)	10 unidades (10 unidades/ 5 mcg)*		20 unidades (20 unidades/ 10 mcg)*	
	SOLIQUA® pluma/lapicera (30 - 60)				30 unidades (30 unidades/ 10 mcg)*

* Unidades de insulina glargina (100 unidades/mL)/mcg de lixisenatida

** Si se tomó alguna insulina basal diferente:

- Para la insulina basal dos veces al día o Insulina Glargina U300 - Toujeo®, la dosis total diaria que previamente se tomó se deberá reducir en 20 % para elegir la dosis de inicio de SOLIQUA®.
- Para cualquier otra insulina basal en una dosis única al día, se deberá aplicar la misma regla que para la insulina glargina (U100).

2 Titulación de la dosis de Soliqua®

Soliqua® se administrará de acuerdo a las necesidades individuales de insulina del paciente. Se recomienda optimizar el control glucémico mediante el ajuste de dosis basado en la monitorización de la glucosa en plasma en ayunas. (Vea la sección 15.2 Eficacia Clínica / Estudios Clínicos).

Se recomienda la monitorización estrecha de glucosa durante el inicio y en las siguientes semanas.

- Si el paciente comienza con la pluma/lapicera de 10 - 40 de Soliqua®, la dosis se puede titular hasta 40 unidades diarias con esta pluma/lapicera.
- Para dosis totales diarias > 40 unidades/día cambie a la pluma/lapicera de 30 – 60 de Soliqua®.
- Si el paciente comienza con la pluma/lapicera de 30 – 60 de Soliqua® la dosis se puede titular hasta 60 unidades diarias con esta pluma/lapicera.
- Para las dosis totales diarias > 60 unidades/día, no utilice Soliqua®.

4 Administración

La administración es una inyección subcutánea en el abdomen, deltoides, o muslo. La velocidad de absorción, y por consecuencia el inicio de la duración de acción, pueden verse afectados por el ejercicio y otras variables tales como, estrés, enfermedad intercurrente, o cambios en los medicamentos administrados de forma concomitante o régimen alimenticio.

Los sitios de inyección se deberán rotar dentro de la misma región (abdomen, muslo o deltoides) de una inyección a otra para disminuir el riesgo de lipodistrofia.

5 Poblaciones Especiales:

Niños:

La seguridad y la eficacia de Soliqua® en pacientes pediátricos menores de 18 años de edad no se ha establecido.

Ancianos (≥ 65 años de edad)

Soliqua® se puede utilizar en pacientes ancianos. La dosis se deberá ajustar de forma individual, con base en la monitorización de glucosa. La experiencia terapéutica en pacientes ≥ 75 años de edad es limitada.

Daño hepático:

El efecto del daño hepático en la farmacocinética de Soliqua® no se ha estudiado. Lixisenatida se depura principalmente a través del riñón, no se espera que la disfunción hepática afecte la farmacocinética de lixisenatida. En pacientes con daño hepático, los requisitos de insulina pueden disminuir debido a la capacidad reducida de gluconeogénesis y la disminución en el metabolismo de insulina. Puede ser necesaria la monitorización frecuente de glucosa y el ajuste de dosis para Soliqua® en pacientes con daño hepático.

Daño renal:

No hay experiencia terapéutica con el uso de lixisenatida en pacientes con daño renal grave (depuración de creatinina < 30 ml/min) o enfermedad renal en etapa terminal y, por lo tanto, no se recomienda usar lixisenatida en estas poblaciones. En pacientes con deterioro renal, los requisitos de insulina pueden disminuir debido a la reducción en el metabolismo de insulina. Puede ser necesaria la moni.

Vía de administración: Subcutánea

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva asociación
- Inserto versión Insulin glargine + Lixisenatide - CCDSV1.0LRC-11-February-2016. Revision May 2016
- Información para prescribir Insulin glargine + Lixisenatide - CCDS V1.0 LRC-11-February-2016. Revision May 2016
- Instructivos de uso Insulin glargine+Lixisenatide SoloStar-CCDM-v1-LRC-01-Feb-2016 .doc. Revisión fecha: Mayo 2016

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

Composición:

Insulina Glargina 100 U/mL + Lixisenatida 50 µg/mL
 Insulina Glargina 100 U/mL + Lixisenatida 33 µg/mL

Forma farmacéutica: Solución estéril

Indicaciones: Soliqua® está indicado para el tratamiento de adultos con diabetes mellitus tipo 2 para mejorar el control glucémico cuando los medicamentos hipoglucemiantes orales solos o combinados con insulina basal, o insulina basal sola, no proporcionan el control glucémico adecuado.

Contraindicaciones: Soliqua® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a lixisenatida, insulina glargina o a cualquiera de los ingredientes inactivos en la formulación.

Precauciones y advertencias:

Advertencias:

1 Uso de Soliqua®

Soliqua® no se deberá utilizar en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o para el tratamiento de cetoacidosis diabética.

No se ha estudiado el cambio de agonista del receptor de GLP-1.

Soliqua® no se ha estudiado en combinación con inhibidores de DPP-4, sulfonilureas, glinidas, pioglitazona, e inhibidores de SGLT-2.

2 Riesgo de pancreatitis

El uso de agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) se ha asociado con un riesgo de desarrollar pancreatitis aguda. Se han reportado pocos eventos de pancreatitis aguda con lixisenatida, aunque no se ha establecido una relación causal. Se deberá informar a los pacientes de los síntomas característicos de pancreatitis aguda: dolor abdominal persistente e intenso. Si se sospecha de pancreatitis, se deberá suspender Soliqua®; si se confirma pancreatitis aguda, no se deberá reiniciar Soliqua®. Utilice con precaución en pacientes con antecedentes de pancreatitis.

Precauciones:

1 Hipoglucemia

La hipoglucemia fue la reacción adversa no deseable observada que se reportó con mayor frecuencia durante el tratamiento con Soliqua®. Puede ocurrir hipoglucemia si la dosis de Soliqua® es más alta que la requerida. Los factores que aumenten la susceptibilidad a hipoglucemia requieren de monitorización estrecha en particular y puede ser necesario el ajuste de dosis. Los factores incluyen:

- Cambio en el área de inyección
- Mejor sensibilidad a la insulina (p. ej., eliminación de factores de estrés)
- Actividad física no acostumbrada, en exceso o prolongada.
- Enfermedad intercurrente (p. ej., vómito y diarrea)
- Ingesta alimentaria inadecuada
- Comidas omitidas
- Consumo de alcohol
- Ciertos trastornos endocrinos descompensados (p. ej., en el hipotiroidismo y en la insuficiencia de la pituitaria anterior o adrenocortical)
- Tratamiento concomitante con otros productos medicinales.

La dosis de Soliqua® se debe personalizar con base en la respuesta clínica y titular con base en la necesidad de insulina del paciente.

El efecto prolongado de insulina glargina subcutánea puede retrasar la recuperación de la hipoglucemia.

2 Uso en pacientes con gastroparesia grave

El uso de agonistas del receptor de GLP-1 se puede asociar con reacciones adversas gastrointestinales. Soliqua® no se ha estudiado en pacientes con enfermedad gastrointestinal grave, incluida la gastroparesia grave y, por lo tanto, no se recomienda el uso de Soliqua® en estos pacientes.

3 Daño renal

No hay experiencia terapéutica en pacientes con deterioro renal grave (depuración de creatinina < 30 ml/min) o enfermedad en etapa terminal. No se recomienda el uso en pacientes con daño renal grave o con enfermedad.

4 Productos medicinales concomitantes

El retraso en el vaciamiento gástrico con lixisenatida puede reducir la tasa de absorción de los productos medicinales administrados por vía oral. Soliqua® se deberá utilizar con precaución en pacientes que reciban productos medicinales orales que requieran de absorción gastrointestinal rápida, que requieran de la monitorización clínica cuidadosa o que tengan una proporción terapéutica estrecha.

5 Deshidratación

Se deberá advertir a los pacientes tratados con Soliqua® del riesgo potencial de deshidratación en relación con las reacciones gastrointestinales adversas y de que tomen precauciones para evitar la depleción de líquidos.

6 Formación de anticuerpos

La administración de Soliqua® puede provocar la formación de anticuerpos contra insulina glargina y lixisenatida. En casos raros, la presencia de tales anticuerpos puede necesitar del ajuste de la dosis de Soliqua® a fin de corregir la tendencia de hiperglucemia e hipoglucemia.

Embarazo:

No hay datos clínicos sobre los embarazos expuestos de los estudios clínicos controlados con el uso de Soliqua®, insulina glargina o lixisenatida.

Se desconoce el riesgo potencial para los humanos. Soliqua® no se deberá utilizar durante el embarazo.

Si una paciente desea embarazarse, o si ocurre el embarazo, se deberá suspender Soliqua®.

Los estudios de animales con lixisenatida o insulina glargina, no indican efectos directos nocivos en el embarazo.

Insulina glargina:

Una gran cantidad de datos en mujeres embarazadas (más de 1000 desenlaces de embarazos) con insulina glargina no indican efectos adversos específicos de insulina glargina en el embarazo ni malformaciones específicas, o toxicidad del feto o neonatal con insulina glargina. Los datos de animales no indican toxicidad reproductiva con insulina glargina.

Lixisenatida:

Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva.

Fertilidad:

Los estudios en animales con lixisenatida o insulina glargina no indican efectos negativos directos respecto a la fertilidad.

Lactancia:

Se desconoce si Soliqua® se excreta en la leche humana. Debido a la falta de experiencia, Soliqua® no se deberá utilizar durante la lactancia.

No se prevén efectos metabólicos de la insulina glargina ingerida en los recién nacidos/bebés amamantados ya que la insulina glargina, como péptido, se digiere en aminoácidos en el tracto gastrointestinal humano.

Conducción de un vehículo o realización de otras tareas peligrosas:

La capacidad del paciente para concentrarse y reaccionar se puede deteriorar como resultado de, por ejemplo, la hipoglucemia o hiperglucemia o, por ejemplo, como resultado del deterioro visual. Esto puede constituir un riesgo en situaciones en las que estas capacidades sean de importancia especial (p. ej., conducir un auto u operar maquinaria).

Se deberá advertir a los pacientes que tomen precauciones para evitar la hipoglucemia mientras manejan. Esto es particularmente importante en aquellos en los que el conocimiento reducido o la falta de este sobre los síntomas de alerta de hipoglucemia, o que tengan episodios frecuentes de hipoglucemia. Se deberá tener prudencia al conducir en estas circunstancias.

Reacciones adversas:

Se utiliza siguiente calificación de frecuencia del CIOMS, cuando aplique:

Muy comunes $\geq 10\%$; comunes ≥ 1 y $< 10\%$; poco comunes $\geq 0,1$ y $< 1\%$; raros $\geq 0,01$ y $< 0,1\%$; muy raros $< 0,01\%$; se desconoce (no se puede estimar con los datos disponibles).

Insulina glargina y lixisenatida:

Resumen del perfil de seguridad:

Los estudios clínicos fase 3 de Soliqua® incluyeron 834 pacientes tratados con Soliqua®.

Las reacciones adversas no deseables reportadas con mayor frecuencia con Soliqua® fueron hipoglucemia y reacciones adversas gastrointestinales (vea la sección «Descripción de las reacciones adversas seleccionadas siguientes»).

Lista tabulada de reacciones adversas:

Clase de sistemas y órganos	Frecuencia de la incidencia		
	Muy común	Común	Poco común
Infecciones e infestaciones			Nasofaringitis Infección de vías respiratorias superiores
Trastornos del sistema inmune			Urticaria
Trastornos metabólicos y de la nutrición	Hipoglucemia		
Trastornos del sistema nervioso		Mareo	Cefalea
Trastornos gastrointestinales		Náusea Diarrea Vómito	Dispepsia Dolor abdominal
Trastornos generales y molestias en el sitio de administración			Fatiga Reacciones en el sitio de inyección

Hipoglucemia:

Los ataques graves de hipoglucemia, especialmente si son recurrentes, pueden producir daño neurológico. Los episodios prolongados o graves de hipoglucemia pueden ser de riesgo para la vida.

En muchos pacientes, los signos y síntomas de neuroglucopenia son precedidos por signos de contrarregulación adrenérgica. En general, entre mayor y más rápida sea la disminución de glucosa en sangre, más notable es el fenómeno de contrarregulación y de sus síntomas.

Reacciones adversas sintomáticas o graves documentadas de hipoglucemia

	Pacientes sin tratamiento previo con insulina			Cambio de insulina basal	
	SOLIQUA®	Insulina glargina	Lixisenatida	SOLIQUA®	Insulina glargina
N	469	467	233	365	365
Hipoglucemia sintomática documentada*					
Pacientes con evento, n (%)	120 (25,6 %)	110 (23,6 %)	15 (6,4 %)	146 (40,0)	155 (42,5)
Eventos por paciente - año, n	1,44	1,22	0,34	3,03	4,22
Hipoglucemia grave**					
Eventos por paciente - año, n	0	< 0,01	0	0,02	< 0,01

**** La hipoglucemia sintomática documentada fue un evento en el que los síntomas típicos de hipoglucemia estuvieron acompañados de una concentración medida de glucosa en plasma ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L).**

**** La hipoglucemia sintomática grave fue un evento que requirió de la ayuda de otra persona para administrar de forma activa carbohidratos, glucagón, u otras acciones de resucitación.**

Trastornos gastrointestinales:

Las reacciones gastrointestinales adversas (náusea, vómito y diarrea) fueron reacciones adversas reportadas con frecuencia durante el período de tratamiento. En pacientes tratados con Soliqua®, la incidencia de náusea, diarrea y vómito relacionados fue del 8,4 %, 2,2 % y 2,2 %, respectivamente. Las reacciones gastrointestinales adversas fueron en su mayoría de naturaleza leve y transitoria. En los pacientes tratados con lixisenatida, la incidencia de náusea, diarrea y vómito relacionados fue del 22,3 %, 3% y 3,9 %, respectivamente.

Lipodistrofia:

La administración subcutánea de productos inyectables que contienen insulina podría resultar en lipoatrofia (depresión en la piel) o lipohipertrofia (agrandamiento o engrosamiento del tejido) en el sitio de inyección. Los sitios de inyección se deberán rotar en la misma región (abdomen, muslos o deltoides) de una inyección a la otra para disminuir el riesgo de lipodistrofia.

Trastornos del sistema inmune:

Se han reportado reacciones alérgicas (urticaria) posiblemente relacionadas con Soliqua® en el 0,3 % de los pacientes. Se han reportado de casos de reacción alérgica generaliza, incluida reacción anafiláctica y angioedema durante el uso de insulina glargina y lixisenatida comercializadas.

Reacciones en el sitio de inyección

Algunos pacientes con terapia de insulina, incluyendo Soliqua®, han experimentado eritema, edema local y prurito en el lugar de aplicación de la inyección. Estas condiciones normalmente fueron autolimitantes.

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacción con Soliqua®.

Varias sustancias afectan el metabolismo de glucosa y pueden requerir del ajuste de dosis de Soliqua®.

1. Insulina glargina

Varias sustancias afectan el metabolismo de glucosa y pueden requerir del ajuste de dosis de insulina y particularmente de la monitorización estrecha.

Los siguientes son ejemplos de las sustancias que pueden aumentar el efecto hipoglucemiante en sangre y la susceptibilidad a la hipoglucemia:

Antidiabéticos orales, inhibidores de la ECA, salicilatos, disopiramida; fibratos; fluoxetina, inhibidores de la MAO; pentoxifilina; propoxifeno; y antibióticos sulfonamidas.

Los siguientes son ejemplos de sustancias que pueden reducir el efecto hipoglucemiante en sangre: corticosteroides; danazol; diazóxido; diuréticos; agentes simpaticomiméticos (tales como epinefrina, salbutamol, y terbutalina); glucagón; isoniazida; derivados de fenotiazina; somatropina; hormonas tiroideas; estrógenos, progestágenos (p. ej., anticonceptivos orales), inhibidores de la proteasa y medicamentos antipsicóticos atípicos (p. ej., olanzapina y clozapina).

Los bloqueadores beta, clonidina, sales de litio y alcohol pueden potenciar o debilitar el efecto hipoglucemiante en sangre de insulina. Pentamidina puede provocar hipoglucemia, que en ocasiones puede ser seguida por hiperglucemia. Además, bajo la influencia de productos medicinales simpaticolíticos tales como bloqueadores beta, clonidina, guanetidina y reserpina, los signos de la contrarregulación adrenérgica se pueden reducir o estar ausentes.

2 Lixisenatida

Lixisenatida es un péptido y no lo metaboliza el citocromo P450. En los estudios in vitro, lixisenatida no afectó la capacidad de las isoenzimas del citocromo P450 ni de los transportadores analizados.

Efecto del vaciamiento gástrico en los medicamentos orales

Lixisenatida retrasa el vaciamiento gástrico que puede reducir la tasa de absorción de los medicamentos administrados por vía oral. Utilice con precaución cuando se administre de forma concomitante con medicamentos orales con una proporción terapéutica estrecha o que requieran de la monitorización clínica cuidadosa. Si tales medicamentos se administran con alimentos, se debe alertar a los pacientes que los tomen con alguna comida o colación cuando no se administre lixisenatida.

Los medicamentos orales que son particularmente dependientes en concentraciones umbrales para eficacia, tales como antibióticos, se deberán administrar al menos 1 hora antes u 11 horas después de la inyección de Soliqua®.

Paracetamol (acetaminofén)

Se utilizó como producto medicinal modelo para evaluar el efecto de lixisenatida en el vaciamiento gástrico. Lixisenatida 10 mcg no cambió la exposición total (AUC) de acetaminofén después de la administración de una dosis única de acetaminofén 1000 mg, ya sea antes o después de lixisenatida. No se observaron efectos en la $C_{máx}$ y $t_{máx}$ de acetaminofén cuando se administró acetaminofén una hora antes de lixisenatida. Cuando se administra 1 a 4 horas después de 10 mcg de lixisenatida, la $C_{máx}$ de acetaminofén disminuyó en 29 % y 31 %, respectivamente.

respectivamente, y la mediana de $t_{\max}$ se retrasó en 2,0 y 1,75 horas, respectivamente. Con base en estos resultados, no se requiere de ajuste de la dosis de acetaminofén.

Anticonceptivos orales:

Después de la administración de una dosis única de algún producto anticonceptivo oral (etinilestradiol 0,03 mg/levonorgestrel 0,15 mg) 1 hora antes u 11 horas después de 10 mcg de lixisenatida, la $C_{\max}$, AUC, $t_{1/2}$ y $t_{\max}$ de etinilestradiol y levonorgestrel no cambiaron.

La administración del anticonceptivo oral 1 o 4 horas después de lixisenatida no afectó el AUC ni la $t_{1/2}$ de etinilestradiol y levonorgestrel, mientras que la $C_{\max}$ de etinilestradiol disminuyó en 52 % y 39 %, respectivamente, y la $C_{\max}$ de levonorgestrel disminuyó en 46 % y 20 %, respectivamente, y la mediana de la $t_{\max}$ se retrasó en 1 a 3 horas.

Con base en estos resultados, no se requiere del ajuste de dosis de los anticonceptivos orales. Se recomienda administrar los anticonceptivos orales al menos 1 hora antes o al menos 11 horas después de la administración de Soliqua®.

Atorvastatina:

Cuando lixisenatida 20 mcg y atorvastatina 40 mg se administraron de forma concomitante en la mañana por 6 días, no se afectó la exposición de atorvastatina, aunque la $C_{\max}$ se disminuyó en 31 % y la $t_{\max}$ se retrasó en 3,25 horas. No se observó tal incremento para la $t_{\max}$ cuando se administró atorvastatina en la noche y lixisenatida en la mañana, pero el AUC y la $C_{\max}$ de atorvastatina aumentaron en 27 % y 66 %, respectivamente.

Estos cambios no son clínicamente relevantes y, por lo tanto, no se requiere del ajuste de la dosis para atorvastatina cuando se administra de forma concomitante con Soliqua®. No obstante, debido al retraso en la $t_{\max}$, se deberá alertar a los pacientes que tomen atorvastatina que tomen atorvastatina al menos 1 hora antes u 11 horas después de la administración de Soliqua®.

Warfarina y otros derivados de cumarina:

Después de la administración concomitante de warfarina 25 mg con la administración repetida de lixisenatida 20 mcg, no hubo efectos en el AUC ni en la proporción normalizado internacional (INR), aunque la $C_{\max}$ se redujo en 19 % y la $t_{\max}$ se retrasó 7 horas.

Con base en estos resultados, no se requiere del ajuste de dosis para warfarina cuando se administra con Soliqua®.

Digoxina

Después de la administración concomitante de lixisenatida 20 mcg y de digoxina 0,25 mg en estado de equilibrio, el AUC de digoxina no fue afectada. La $t_{m\acute{a}x}$ de digoxina se retrasó 1,5 horas y la $C_{m\acute{a}x}$ se redujo en 26 %.

Con base en estos resultados, no se requiere de ajuste de dosis para digoxina cuando se administra de forma concomitante con Soliqua®.

Ramipril:

Después de la administración concomitante de lixisenatida 20 mcg y ramipril 5 mg durante 6 días, el AUC de ramipril incrementó en 21 %, mientras que la $C_{m\acute{a}x}$ se redujo en 63 %. El AUC y la $C_{m\acute{a}x}$ del metabolito activo (ramiprilat) no fueron afectados. La $t_{m\acute{a}x}$ de ramipril y de ramiprilat se retrasó en aproximadamente 2,5 horas.

Con base en estos resultados, no se requiere del ajuste de dosis de ramipril cuando se administre de forma concomitante con Soliqua®.

Dosificación y Grupo Etario:

Posología:

Soliqua® es titlable y se encuentra disponible en dos plumas/lapiceras, que brindan diferentes opciones de dosificación. La diferenciación entre las concentraciones de las plumas/lapiceras se basa en el rango de dosis de la pluma/lapicera:

- Soliqua® 100 unidades/ml y 50 mcg/ml: pluma/lapicera de 10 - 40
 - 1 unidad de Soliqua® contiene una unidad de insulina glargina y 0,5 mcg de lixisenatida.
 - Permite dosis diarias entre 10 y 40 unidades de Soliqua® (10 a 40 unidades de insulina glargina en combinación con 5 a 20 mcg de lixisenatida).
- Soliqua® 100 unidades/ml y 33 mcg/ml: pluma/lapicera de 30 - 60
 - 1 unidad de Soliqua® contiene 1 unidad de insulina glargina y 0,33 mcg de lixisenatida.
 - Permite dosis diarias entre 30 y 60 unidades de Soliqua® (30 a 60 unidades de insulina glargina/10 a 20 mcg de lixisenatida).

Para evitar errores en la medicación, asegúrese de que la pluma/lapicera correcta de Soliqua®, pluma/lapicera de (10 - 40) o pluma/lapicera de (30 - 60) se indique en la fórmula médica. La dosis diaria máxima de Soliqua® es de 60 unidades de Soliqua® (60 unidades de insulina glargina y 20mcg de lixisenatida).

Soliqua® se deberá administrar por vía subcutánea una vez al día durante la hora previa a cualquier comida. Es preferible que la inyección prandial de Soliqua® se realice antes de la misma comida diaria, cuando se haya elegido la comida más

conveniente. Si se omite la dosis de Soliqua®, se deberá inyectar dentro de la hora previa a la próxima comida.

La dosis de Soliqua® se debe individualizar con base en la respuesta clínica y se titula con base en la necesidad de insulina del paciente. La dosis de lixisenatida se incrementa o se reduce junto con la dosis de insulina glargina y también depende de qué pluma/lapicera se utilice.

El ajuste de la dosis de Soliqua® en los pacientes debe hacerse bajo supervisión médica y con la monitorización adecuada de la glucosa.

1 Inicio de Soliqua®

Dosis de inicio de Soliqua®

La dosis de inicio de Soliqua® se selecciona con base en el tratamiento previo contra la diabetes y a fin de no exceder la dosis de inicio recomendada de lixisenatida de 10 mcg:

Dosis de inicio de SOLIQUA®

		Tratamiento previo			
		Medicamentos orales antidiabéticos (pacientes sin tratamiento previo con insulina)	Insulina glargina (U100)** < 20 unidades	Insulina glargina (U100)** ≥ 20 a < 30 unidades	Insulina glargina (U100)** ≥ 30 a ≤ 60 unidades
Dosis de inicio y pluma/lapicera	SOLIQUA® pluma/lapicera (10 - 40)	10 unidades (10 unidades/ 5 mcg)*	20 unidades (20 unidades/ 10 mcg)*		
	SOLIQUA® pluma/lapicera (30 - 60)			30 unidades (30 unidades/ 10 mcg)*	

* Unidades de insulina glargina (100 unidades/mL)/mcg de lixisenatida

** Si se tomó alguna insulina basal diferente:

- Para la insulina basal dos veces al día o Insulina Glargina U300 - Toujeo®, la dosis total diaria que previamente se tomó se deberá reducir en 20 % para elegir la dosis de inicio de Soliqua®.
- Para cualquier otra insulina basal en una dosis única al día, se deberá aplicar la misma regla que para la insulina glargina (U100).

2 Titulación de la dosis de Soliqua®

Soliqua® se administrará de acuerdo a las necesidades individuales de insulina del paciente. Se recomienda optimizar el control glucémico mediante el ajuste de dosis basado en la monitorización de la glucosa en plasma en ayunas. (Vea la sección 15.2 Eficacia Clínica / Estudios Clínicos).

Se recomienda la monitorización estrecha de glucosa durante el inicio y en las siguientes semanas.

- Si el paciente comienza con la pluma/lapicera de 10 - 40 de Soliqua[®], la dosis se puede titular hasta 40 unidades diarias con esta pluma/lapicera.
- Para dosis totales diarias > 40 unidades/día cambie a la pluma/lapicera de 30 – 60 de Soliqua[®].
- Si el paciente comienza con la pluma/lapicera de 30 – 60 de Soliqua[®] la dosis se puede titular hasta 60 unidades diarias con esta pluma/lapicera.
- Para las dosis totales diarias > 60 unidades/día, no utilice Soliqua[®].

4 Administración

La administración es una inyección subcutánea en el abdomen, deltoides, o muslo. La velocidad de absorción, y por consecuencia el inicio de la duración de acción, pueden verse afectados por el ejercicio y otras variables tales como, estrés, enfermedad intercurrente, o cambios en los medicamentos administrados de forma concomitante o régimen alimenticio.

Los sitios de inyección se deberán rotar dentro de la misma región (abdomen, muslo o deltoides) de una inyección a otra para disminuir el riesgo de lipodistrofia.

5 Poblaciones Especiales:

Niños:

La seguridad y la eficacia de Soliqua[®] en pacientes pediátricos menores de 18 años de edad no se ha establecido.

Ancianos (≥ 65 años de edad)

Soliqua[®] se puede utilizar en pacientes ancianos. La dosis se deberá ajustar de forma individual, con base en la monitorización de glucosa. La experiencia terapéutica en pacientes ≥ 75 años de edad es limitada.

Daño hepático:

El efecto del daño hepático en la farmacocinética de Soliqua[®] no se ha estudiado. Lixisenatida se depura principalmente a través del riñón, no se espera que la disfunción hepática afecte la farmacocinética de lixisenatida. En pacientes con daño hepático, los requisitos de insulina pueden disminuir debido a la capacidad reducida de gluconeogénesis y la disminución en el metabolismo de insulina. Puede ser necesaria la monitorización frecuente de glucosa y el ajuste de dosis para Soliqua[®] en pacientes con daño hepático.

Daño renal:

No hay experiencia terapéutica con el uso de lixisenatida en pacientes con daño renal grave (depuración de creatinina < 30 ml/min) o enfermedad renal en etapa

terminal y, por lo tanto, no se recomienda usar lixisenatida en estas poblaciones. En pacientes con deterioro renal, los requisitos de insulina pueden disminuir debido a la reducción en el metabolismo de insulina. Puede ser necesaria la moni.

Vía de administración: Subcutánea

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 8.2.3.0.N20

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión Insulin glargine + Lixisenatide - CCDSV1.0LRC-11-February-2016. Revision May 2016, información para prescribir Insulin glargine + Lixisenatide - CCDS V1.0 LRC-11-February-2016. Revision May 2016 y el instructivos de uso Insulin glargine+Lixisenatide SoloStar-CCDM-v1-LRC-01-Feb-2016 .doc. Revisión fecha: Mayo 2016

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

3.1.4. NUEVAS ASOCIACIONES

3.1.4.1. LIPOMEGA 40

Expediente : 20109856
Radicado : 2016068419
Fecha : 23/05/2016
Interesado : Procaps S.A.
Fabricante : Procaps S.A.

Composición:

Cada Cápsula Blanda de Gelatina contiene ácidos omega 3 etil ester al 84% (equivalente a 840 mg de EPA + DHA) 1 g, atorvastatina cálcica equivalente a atorvastatina base 40 mg

Forma farmacéutica: Cápsula blanda de gelatina con forma de dosificación Unigel™

Indicaciones: Hipolipemiante para pacientes con hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia que están siendo controlados con ambos principios activos e igual concentración de manera separada.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a atorvastatina, aceites de pescado o a cualquiera de los componentes del producto. Embarazo.

Precauciones y advertencias:

No se ha establecido la seguridad de atorvastatina en niños menores de 10 años. Por ésta misma razón se desaconseja amamantar bebés mientras se recibe este medicamento.

Reacciones adversas:

Se han reportado raros casos de rabdomiólisis con el uso de estatinas, especialmente si se administran en forma concomitante con ciclosporina, fibratos, eritromicina, niacina o antimicóticos azólicos. Cantidades elevadas (> 10 g/día) de aceite de pescado se asocian con molestias digestivas en algunos individuos.

Interacciones:

Las concentraciones de atorvastatina pueden elevarse considerablemente en presencia de inhibidores potentes del citocromo P450 3A4, como eritromicina, ciclosporina u otros, generando el riesgo potencial de efectos adversos sobre el músculo estriado (rabdomiólisis). No se han demostrado interacciones con los etil ésteres de Omega 3

Dosificación y Grupo Etario:

Se sugiere en general una cápsula diaria con la cena. La dosis máxima recomendada de atorvastatina es de 80 mg/día.

Vía de administración: Oral

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar la concentración propuesta (ácidos omega 3 etil ester al 84% (equivalente a 840 mg de EPA + DHA) 1 g, atorvastatina cálcica equivalente a atorvastatina base 40 mg) por cuanto no hay información científica y bibliográfica suficiente que muestre la utilidad de las concentraciones propuestas frente a las ya aprobadas,

por cuanto en la información presentada se mencionan diferentes artículos aislados que no permiten concluir su verdadera eficacia por lo que sería necesario información clínica con el producto de la referencia.

3.1.4.2. TAZAROTENE 0.1%, DAPSONA 5%

Expediente : 20112091
Radicado : 2016095684
Fecha : 15/07/2016
Interesado : Lafranco S.A.S.
Fabricante : Lafranco S.A.S.

Composición:

Cada 100 g de gel contienen tazarotene 0.1% equivalentes a 100 mg, Dapsona 5% equivalentes a 5 g.

Forma farmacéutica: Gel

Indicaciones: Tratamiento tópico del acné vulgar leve o moderado

Contraindicaciones: La combinación de Tazarotene 0.1%-Dapsona 5% no debe usarse en personas con hipersensibilidad conocida o sospechada a cualquiera de los principios activos. Embarazo y lactancia. Niños menores de doce años.

Precauciones y advertencias:

Embarazo: La combinación en gel de Dapsona 5%-Tazarotene 0.1% se encuentra contraindicada durante la gestación ya que estudios en animales han demostrado teratogenicidad tipo retinoide. Si se utiliza este fármaco durante el embarazo, o si la paciente se queda embarazada mientras toma este medicamento, el tratamiento debe interrumpirse y el paciente debe ser informada del daño potencial para el feto.

Lactancia: No existen estudios que determinen con fiabilidad la transferencia de los dos 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: Se recomienda el uso de anticoncepción efectiva y regular en todas las mujeres que reciben el tratamiento. Las mujeres con potencial de procrear deben ser advertidas del riesgo potencial y el uso adecuado de planificación familiar.

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: Uso Institucional

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

- Evaluación farmacológica de la nueva asociación
- Información para prescribir radicada bajo número 2016095684

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar el producto de la referencia por cuanto la información presentada no permite concluir sobre las ventajas de la asociación frente a los productos por separado dado que en los estudios presentados no se muestran resultados con la asociación correspondiente que permitan evaluar la real utilidad del producto.

3.1.4.3. IBEROL C JARABE

Expediente : 20103626
 Radicado : 2015168146
 Fecha : 15/12/2015
 Interesado : Abbott Laboratories de Colombia S.A.
 Fabricante : Abbott laboratorios de Argentina

Composición: Cada 100 ml de jarabe contienen:

Vitamina	Nombre	Indicación de etiqueta para ingredientes activos (cada 100 mL)
A	Vitamina A (como palmitato 1.700.000 IU/g)	60,000 IU
B1	Clorhidrato de tiamina	30 mg
B2	Riboflavina 5 fosfato de sodio	32.9 mg
B3	Nicotinamida	200 mg

B5	Alcohol D-pantotenílico	100 mg
B6	Clorhidrato de piridoxina	20 mg
C	Ácido ascórbico	1,000 mg
D	Vitamina D3 (como vitamina D3 en aceite de maíz 1000 IU/g)	8,000 IU
	Inositol	100 mg

Forma farmacéutica: Jarabe

Indicaciones: IBEROL C jarabe es un suplemento multivitamínico con minerales añadidos que está indicado para la prevención y tratamiento de las deficiencias de vitaminas A, D y C. Es particularmente útil en las distintas situaciones clínicas que demandan un aporte suplementario de vitaminas y minerales tales como procesos infecciosos, periodo postoperatorio, quemaduras, fracturas severas y traumatismos importantes, estados continuos de tensión (estrés), regímenes dietéticos restrictivos, trastornos de la absorción intestinal de nutrientes etc.

IBEROL C está enriquecido particularmente con estas vitaminas A, D y C superando los requerimientos diarios establecidos para la población colombiana y nunca superando los umbrales máximos permitidos que podrían llegar a presentar toxicidad

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes. Hipercalcemia y/o hipercalcemia. Hipervitaminosis C o D. Productos que contengan más de 10.000 UI de vitamina A están contraindicados en embarazo. La terapia con hierro está contraindicada en pacientes con talasemia, anemia sideroblástica y hemocromatosis. La administración de dosis mayores de 25.000 unidades de vitamina A está contraindicada en pacientes con enfermedad hepática crónica e hiperlipidemia

Precauciones y Advertencias:

Dosificación y Grupo Etario: La dosis diaria recomendada para el jarabe de IBEROL C en niños desde los 4 años de edad es de 10 ml.

Vía de Administración: Oral

Interacciones: Con el uso concomitante de alcohol, se ha notificado delirium y acidosis láctica.

Se ha reportado con el uso concomitante de Niacina y nicotina enrojecimiento y mareo. No se espera que este efecto se presente con niacinamida, pero los pacientes deben tener la precaución que estos agentes pueden tener efectos aditivos.

Como la piridoxina puede tener efectos sobre la dopamina, la interacción con estos medicamentos es posible. Una interacción con levodopa se ha notificado pero puede ser evitada si la levodopa se administra en combinación con un inhibidor de decarboxilasa.

Se ha reportado una disminución en los niveles de fenitoina y fenobarbital en pacientes que reciben 80 a 200 mg/día de piridoxina.

Los tiempos de protrombina se disminuyen cuando el ácido ascórbico se utiliza concomitantemente con anticoagulantes.

Los anticonceptivos orales pueden conducir a un incremento en los niveles plasmáticos de vitamina A.

El uso concomitante de tetraciclina y hierro puede resultar en alteraciones de la absorción

Estos medicamentos se deben administrar con dos o tres horas de diferencia. La absorción del hierro puede ser impedida por el uso concomitante de antiácidos y colestiramina

Efectos Adversos: Reacciones alérgicas incluyendo rash, prurito y anafilaxis se han reportado con el uso de vitaminas.

Algunos componentes se han asociado a efectos gastrointestinales como pirosis, dolor abdominal, diarrea, vómito, náuseas y anorexia.

Disfunción hepática con test de función anormal, incluyendo hiperbilirrubinemia se han reportado.

Deterioro del acné vulgaris o un exantema acneiforme se han notificado con algunos componentes.

Una decoloración de la orina se ha reportado con el uso de riboflavina.

Neuropatía sensorial periférica se ha notificado con el uso de piridoxina.

En la literatura se ha reportado la formación de cálculos, cristaluria y oxalosis con el uso de ácido ascórbico.

Decoloración de las heces fecales se han reportado con el uso de hierro.

El uso a largo plazo de vitamina A mayor de 10.000 UI puede causar falla renal aguda debido a necrosis tubular, uñas quebradizas, cambios en la pigmentación, cambios en las membranas de mucosas y piel, disminución del contenido de fluido cerebroespinal, disminución de la tolerancia a la luz del sol, resequedad, hemorragias y fisuras en los labios, edema, enuresis, fatiga, pérdida del cabello, cefalea, hipercalcemia, hipercalciuria, hiperglicemia, hiperqueratosis, hipoproteinemia, hipoprotrombinemia, incremento de la fosfatasa alcalina, colesterol, triglicéridos, hipertensión intracraneal, disminución de los niveles de ácido ascórbico, papiledema, poliuria, angiomas, hipersensibilidad y dolor en huesos y articulaciones, incontinencia urinaria y vértigo.

La administración crónica de vitamina A (20,000 IU por día), cuando se toma por periodos prolongados puede causar daño hepático significativo incluyendo cirrosis. La dosis total acumulada puede ser un factor crítico. La manifestación crónica de la intoxicación por vitamina D puede causar hipercalcemia y depósitos de sales de calcio en varios tejidos.

Condición de Venta: Venta Libre

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

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
- Evaluación farmacológica de la nueva concentración
- La inclusión en las Normas Farmacológicas
- Información para prescribir

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el producto de referencia cumple con las concentraciones para ser clasificado como suplemento dietario y no encuentra soporte clínico para las indicaciones propuestas que justifique su clasificación como medicamento.

3.1.4.4. IBEROL C TABLETA

Expediente : 20103633
Radicado : 2015168160
Fecha : 15/12/2015

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

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

Acta No. 25 de 2016 SEMPB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V0 01/04/2015



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1

Interesado : Abbott Laboratories de Colombia S.A.

Composición: Cada tableta contiene:

Vitaminas	Nombre	Indicación de etiqueta para ingredientes activos (cada tableta)
A	Vitamina A (como vitamina A acetato 500M U/g)	5,000 IU
B1	Tiamina mononitrato	10 mg
B2	Riboflavina	10 mg
B3	Nicotinamida	35 mg
B5	Pantotenato de calcio	5 mg
B6	Clorhidrato de piridoxina	1.5 mg (1.23 mg*)
B9	Ácido fólico	0.250 mg
B12	Vitamina B12^	5 mcg
C	Ascorbato de sodio	168.727 mg (150mg**)
D	Vitamina D (como vitamina D3 seca 100M U/g)	1,000 IU

* Equivalente a piridoxina

** Equivalente a ácido ascórbico

^ Como vitamina B12 en lactosa (1000 mcg/mg)

Nombre	Indicación de etiqueta por ingredientes activos (por tableta)	Contenido equivalente de mineral (por tableta)
Pantotenato de calcio ¹	339.45 mg equivalente a calcio 100mg	Ca total 100.42 mg (0.42mg ¹ + 99,98mg ² +0.02mg ³) P 77.3 mg I 130 mcg
Fosfato de calcio dibásico	339.45mg (100mg*)	
Yodato de calcio monohidratado	0.201mg**	
Sulfato ferroso seco factor 87%	34 mg^	Fe 6.83mg
Sulfato cúprico anhidro	2.8mg#	Cu 0.72mg
Sulfato de cobalto	0.49mg	Co 0.10mg
Sulfato de manganeso monohidratado	3mg	Mn 0.98mg
Sulfato de magnesio anhidro	40mg<	Mg 3.94mg
Sulfato de zinc	3.9mg+	Zn 0.89mg
Molibdato de sodio	0.45mg&	Mb 0.45mg
Carboximetilcelulosa de sodio ⁴		Na total 24.36mg (4.54mg ⁴ +19.6mg ⁵ +0.22mg ⁶)
Ascorbato de sodio ⁵	168mg Equivalente a ácido ascórbico 150mg	
Molibdato de sodio ⁶	0.45mg	
Sulfato de potasio	11mg	K 4.93mg

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:

Iberol C tableta es un suplemento multivitamínico con minerales añadidos que está indicado para la prevención y tratamiento de las deficiencias de vitaminas A, D y C. Es particularmente útil en las distintas situaciones clínicas que demandan un aporte suplementario de vitaminas y minerales tales como procesos infecciosos, periodo postoperatorio, quemaduras, fracturas severas y traumatismos importantes, estados continuos de tensión (estrés), regímenes dietéticos restrictivos, trastornos de la absorción intestinal de nutrientes etc.

Iberol C está enriquecido particularmente con estas vitaminas A, D y C superando los requerimientos diarios establecidos para la población colombiana y nunca superando los umbrales máximos permitidos que podrían llegar a presentar toxicidad.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes. Hipercalcemia y/o hipercalciuria. Hipervitaminosis C o D. Productos que contengan más de 10.000 UI de vitamina A están contraindicados en embarazo. Iberol C tabletas no se recomienda en pacientes pediátricos. La terapia con hierro está contraindicada en pacientes con talasemia, anemia sideroblástica y hemocromatosis. La administración de dosis mayores de 25.000 unidades de vitamina A está contraindicada en pacientes con enfermedad hepática crónica e hiperlipidemia.

Reacciones adversas: Reacciones alérgicas incluyendo rash, prurito y anafilaxis se han reportado con el uso de vitaminas.

Algunos componentes se han asociado a efectos gastrointestinales como pirosis, dolor abdominal, diarrea, vómito, náuseas y anorexia.

Disfunción hepática con test de función anormal, incluyendo hiperbilirrubinemia se han reportado.

Deterioro del acné vulgaris o un exantema acneiforme se han notificado con algunos componentes.

Una decoloración de la orina se ha reportado con el uso de riboflavina.

Neuropatía sensorial periférica se ha notificado con el uso de piridoxina.

En la literatura se ha reportado la formación de cálculos, cristaluria y oxalosis con el uso de ácido ascórbico.

Decoloración de las heces fecales se han reportado con el uso de hierro.

El uso a largo plazo de vitamina A mayor de 10.000 UI puede causar falla renal aguda debido a necrosis tubular, uñas quebradizas, cambios en la pigmentación, cambios en las membranas de mucosas y piel, disminución del contenido de fluido cerebroespinal, disminución de la tolerancia a la luz del sol, resequedad, hemorragias y fisuras en los labios, edema, enuresis, fatiga, pérdida del cabello, cefalea, hipercalcemia, hipercalciuria, hiperglicemia, hiperqueratosis, hipoproteinemia, hipoprotrombinemia, incremento de la fosfatasa alcalina, colesterol, triglicéridos, hipertensión intracraneal, disminución de los niveles de ácido ascórbico, papiledema, poliuria, angiomas, hipersensibilidad y dolor en huesos y articulaciones, incontinencia urinaria y vértigo.

La administración crónica de vitamina A (20,000 IU por día), cuando se toma por periodos prolongados puede causar daño hepático significativo incluyendo cirrosis. La dosis total acumulada puede ser un factor crítico. La manifestación crónica de la intoxicación por vitamina D puede causar hipercalcemia y depósitos de sales de calcio en varios tejidos.

Interacciones: Con el uso concomitante de alcohol, se ha notificado delirium y acidosis láctica.

Se ha reportado con el uso concomitante de Niacina y nicotina enrojecimiento y mareo. No se espera que este efecto se presente con niacinamida, pero los pacientes deben tener la precaución que estos agentes pueden tener efectos aditivos.

Como la piridoxina puede tener efectos sobre la dopamina, la interacción con estos medicamentos es posible. Una interacción con levodopa se ha notificado pero puede ser evitada si la levodopa se administra en combinación con un inhibidor de decarboxilasa.

Se ha reportado una disminución en los niveles de fenitoina y fenobarbital en pacientes que reciben 80 a 200 mg/día de piridoxina.

Los tiempos de protrombina se disminuyen cuando el ácido ascórbico se utiliza concomitantemente con anticoagulantes.

Los anticonceptivos orales pueden conducir a un incremento en los niveles plasmáticos de vitamina A.

El uso concomitante de tetraciclina y hierro puede resultar en alteraciones de la absorción

Estos medicamentos se deben administrar con dos o tres horas de diferencia. La absorción del hierro puede ser impedida por el uso concomitante de antiácidos y colestiramina.

Vía de administración: Oral

Dosificación de grupo etario: La dosis diaria recomendada en personas mayores de 12 años y adultos es de 1 tableta diaria.

Condición de venta: Venta libre.

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el producto de referencia cumple con las concentraciones para ser clasificado como suplemento dietario y no encuentra soporte clínico para las indicaciones propuestas que justifique su clasificación como medicamento.

3.1.4.5. MEFAXINA® 800/400

Expediente : 20112099
Radicado : 2016095724
Fecha : 15/07/2016
Interesado : Laboratorios Legrand S.A.
Fabricante : Laboratorios Legrand S.A.

Composición: Granulado para suspensión Oral

Cada sachet con granulado para reconstituir a suspensión oral, contiene: Mesalazina 800 mg + Rifaximina 400 mg

Forma farmacéutica: Granulado para suspensión oral

Indicaciones: Mefaxina® 800/400 (Mesalazina 800mg + Rifaximina 400mg), está indicado como tratamiento coadyuvante de los síntomas asociados a la diverticulitis, cuando se han agotado otras alternativas de tratamiento.

Contraindicaciones:

Mefaxina® 800/400 está contraindicado en:

o Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los componentes del medicamento.

o Hipersensibilidad al ácido salicílico o sus derivados.

- o Alteración de la función renal.
- o Obstrucción intestinal
- o Alteración de la función hepática.
- o Úlcera duodenal y/o gástrica
- o Diátesis hemorrágica (predisposición al sangrado)
- o Embarazo y lactancia: Debido a que no se dispone de estudios adecuados en humanos, no se recomienda la administración durante el embarazo y/o la lactancia.

Precauciones y advertencias:

Mefaxina® 800/400 tiene las siguientes precauciones:

- Durante tratamientos prolongados a altas dosis y cuando existan lesiones de la mucosa intestinal, una pequeña parte del producto puede ser absorbida (1%) produciendo coloración roja de la orina mientras se hace la eliminación total del producto.
- Eventos adversos cardiacos de hipersensibilidad han sido reportados con la mesalazina (pericarditis o miocarditis), por lo cual se debe tener precaución en pacientes con patologías a este nivel o predisposición a las mismas.
- Se han reportado diversos tipos de reacciones de hipersensibilidad a la mesalazina, por lo cual se debe tener precaución en pacientes con factores de riesgo, explicar signos de alarma y suspender la administración inmediatamente e instaurar las medidas pertinentes en caso necesario.
- Debido a que la mesalazina puede ocasionar alteración de la función renal, se recomienda realizar pruebas de función renal antes del tratamiento y de forma periódica durante el mismo.
- El uso prolongado de Rifaximina podría incrementar el riesgo de sobreinfección micótica o bacteriana, incluyendo colitis pseudomembranosa.

Reacciones adversas:

Los eventos adversos más frecuentes al usar Mefaxina® 800/400 son: náuseas, vómito, diarrea, dispepsia, sensación de distensión y/o flatulencia, cefalea y reacciones de tipo alérgico incluyendo rash.

Otros eventos adversos que pueden presentarse son: fiebre, dolor abdominal, estreñimiento, dolores musculares, artralgias o dolores articulares, mareos, vértigo, lipotimia o desmayo, síncope, palpitaciones, taquicardia, astenia, adinamia, síntomas

relacionados con rinitis, exacerbación la colitis, sangrado gastrointestinal o melenas, dolor o molestia anorectal, tenesmo, gastroenteritis, colitis pseudomembranosa, alteraciones hematológicas (incluyendo leucopenia, neutropenia, agranulocitosis, anemia, anemia aplásica, trombocitopenia, eosinofilia), pancreatitis, alteración de la función hepática o hepatitis, reacciones similares al lupus eritematoso, alteración renal (incluyendo alteración de la función renal, nefritis intersticial, nefropatía, glomerulonefritis, proteinuria, nefrolitiasis), edema periférico, vasodilatación, hipertensión, migraña, ansiedad, nerviosismo, parestesias, alteraciones del sueño (incluyendo insomnio), diaforesis, prurito, acné, eczema, alteraciones de triglicéridos, alteraciones visuales, tinnitus, oligospermia, fotosensibilidad, reacciones de hipersensibilidad incluyendo síndrome de Stevens Johnson, anafilaxis, casos de miocarditis, pericarditis y discrasias sanguíneas.

Interacciones:

Mefaxina® 800/400 puede tener las siguientes interacciones:

- Se puede incrementar el riesgo de eventos adversos renales cuando la mesalazina se utiliza concomitantemente con fármacos potencialmente nefrotóxicos: por ejemplo, AINEs, azatioprina, etc.
- La mesalazina podría incrementar los eventos adversos (particularmente, hematológicos) de fármacos como azatioprina o mercaptopurina.
- La mesalazina puede reducir la actividad de los fármacos anticoagulantes (por ejemplo, warfarina).
- La administración concomitante con antiácidos puede reducir el efecto terapéutico de la mesalazina.
- Los antagonistas H2 podrían reducir el efecto de la mesalazina.
- Los inhibidores de la bomba de protones podrían reducir los efectos de la mesalazina.
- Fármacos o metabolitos derivados del ácido salicílico podrían reducir la concentración plasmática de los glucósidos cardíacos.
- Los derivados del ácido salicílico podrían incrementar los eventos adversos de la heparina.
- La ciclosporina podría incrementar las concentraciones de Rifaximina.

Dosificación y Grupo Etario:

La dosis recomendada de Mefaxina® 800/400 en pacientes adultos es de 1 sachet cada 12 horas durante 7 a 10 días, vía oral.

Vía de administración: Oral

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva asociación
- Inserto versión 01-2016 Junio / 2016
- Información para prescribir versión 01-2016 Junio / 2016

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar estudios clínicos con la asociación propuesta que permitan demostrar real utilidad en la indicación propuesta por cuanto lo presentado corresponde únicamente a información bibliográfica de los principios activos por separado.

3.1.5. NUEVAS FORMAS FARMACÉUTICAS

3.1.5.1. NUEVA FÓRMULA DE UN MULTIVITAMÍNICO CON BISGLICINATO DE ZINC

Expediente : 20102571
 Radicado : 2015159780 / 2016031897
 Fecha : 30/11/2015
 Interesado : Tecnoquímicas S.A.
 Fabricante : Tecnoquímicas S.A.

Composición:

Cada cuchara por 10 g de Granulado contiene:

Tiamina Mononitrato (Vitamina B1)	2,5 mg
Riboflavina (Vitamina B2)	2,5 mg
Nicotinamida (Niacinamida) (Vitamina B3)	35 mg
Pantotenato de Calcio (Vitamina B5)	10 mg
Piridoxina Base (Vitamina B6)	1,5 mg
Cianocobalamina (Vitamina B12)	7 mcg
Vitamina A	5.300 UI

Ácido Ascórbico (Vitamina C)	100 mg
Zinc (como Bisglicinato de Zinc)	15 mg

Forma farmacéutica: Granulado

Indicaciones: Suplemento multivitamínico con minerales y oligoelementos.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al Zinc o a cualquiera de los componentes de la fórmula. Pacientes con alteraciones severas de la función renal. El uso prolongado de dosis altas de suplementos de zinc por vía oral, puede conducir a una deficiencia de cobre.

Precauciones y Advertencias: Ninguna conocida

Reacciones adversas:

Muy rara vez se produce toxicidad en personas con función renal y hepática normal y a las dosis adecuadas. Son de incidencia muy rara el rash cutáneo y prurito. La administración de dosis altas de Zinc, puede producir deficiencia de Cobre y la aparición de una anemia sideroblástica. La aparición de Diarrea, cefalea, náusea, vómitos, gastralgias, nefritis intersticial, necrosis tubular aguda, fiebre, gastralgia, letargia y neuropatía son eventos raros, pero pueden aparecer por el consumo de dosis elevadas.

Interacciones:

Vitamina C: El uso simultáneo de barbitúricos o primidona puede aumentar la excreción de ácido ascórbico en la orina. La acidificación de la orina que produce el uso de grandes dosis de ácido ascórbico puede acelerar la excreción renal de mexiletina. La prescripción conjunta con salicilatos aumenta la excreción urinaria de ácido ascórbico. El uso de ciertos medicamentos ocasiona depleción sérica de vitamina C (estrógenos, nicotina, ácido acetilsalicílico, alcohol, hierro, tetraciclinas). Se puede incrementar el riesgo de toxicidad por aluminio cuando se utiliza concomitantemente con los antiácidos, esto no es recomendado especialmente en pacientes con insuficiencia renal, si esto ocurre y no puede evitarse debe monitorearse el paciente para detectar posibles síntomas y signos de toxicidad aguda del aluminio (encefalopatía o coma) y proceder a retirar o ajustar su dosis.

Zinc: Dosis muy altas de Zinc pueden interferir en la absorción de Cobre y Magnesio, este fenómeno puede deberse a una competencia por un transportador común o por la inducción de metalotioneína en el intestino por parte del Zinc.

El Zinc y la Vitamina A interaccionan de muchas formas. El Zinc hace parte de la

proteína de unión del retinol, un transportador absolutamente necesario para el transporte de la Vitamina A en la sangre. El Zinc además es requerido por la enzima que convierte el retinol en retinal y más adelante es necesario para la síntesis de rodopsina; de tal manera que la deficiencia de Zinc se ha relacionado con ceguera nocturna. La biodisponibilidad del folato proveniente de la dieta se aumenta por una enzima dependiente de Zinc, sugiriendo una posible interacción; estudios realizados en el pasado han demostrado que ingestas bajas de Zinc producen una absorción baja de ácido fólico.

A las concentraciones y dosis del Multivitamínico con Bisglicinato de Zinc no se espera encontrar interacciones medicamentosas importantes y en las vitaminas son de escasa importancia clínica. Los antiácidos como el hidróxido de aluminio, pueden precipitar los ácidos biliares en el intestino delgado y disminuir la absorción de las vitaminas liposolubles, sobre todo de la vitamina A. No usar anticoagulantes con altas dosis de vitamina A, por posible hipoprotrombinemia. La colestiramina o el aceite mineral y la neomicina por vía oral pueden interferir en la absorción de la vitamina A. El tocoferol puede facilitar la absorción, almacenamiento hepático y utilización de la vitamina A. Algunas sustancias pueden actuar como antagonistas de la piridoxina y producir anemia o neuritis periférica, o aumento de su excreción urinaria: cloranfenicol, cicloserina, hidralazina, adrenocorticoides, azatioprina, clorambucilo, ciclofosfamida, ciclosporina, mercaptopurina, isoniácida o penicilamina. Los estrógenos pueden incrementar las necesidades de piridoxina, pueden revertir los efectos parkinsonianos de la levodopa por lo cual nos e recomienda su uso concomitante.

Dosificación y Grupo Etario:

Niños entre 2 y 8 años, se recomienda tomar 5 g (una cucharadita) al día.

Niños mayores de 9 años se recomienda tomar 10 g (una cucharada) al día.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta Libre

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el producto de referencia cumple con las concentraciones para ser clasificado como suplemento dietario, sin embargo dado el grupo etario propuesto es necesario que se allegue soporte clínico para niños menores de 4 años que justifique su clasificación como medicamento.

3.1.5.2. LEVETIRACETAM JUSTE 250 mg GRANULADO RECUBIERTO EN SOBRE
LEVETIRACETAM JUSTE 500 mg GRANULADO RECUBIERTO EN SOBRE
LEVETIRACETAM JUSTE 750 mg GRANULADO RECUBIERTO EN SOBRE
LEVETIRACETAM JUSTE 1000 mg GRANULADO RECUBIERTO EN SOBRE

Expediente : 20108651
 Radicado : 2016055355
 Fecha : 27/04/2016
 Interesado : Juste S.A.Q.F
 Fabricante : Desitin arzneimittel GMBH

Composición: Cada sobre contiene 250 mg, 500 mg, 750 mg, 1000 mg de levetiracetam

Forma farmacéutica: Granulado recubierto en sobre

Indicaciones: Levetiracetam Juste está indicado como monoterapia en el tratamiento de las crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en adultos y adolescentes mayores de 16 años con un nuevo diagnóstico de epilepsia.

Levetiracetam Juste está indicado como terapia concomitante:

- en el tratamiento de las crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en adultos, adolescentes, niños y lactantes desde 1 mes de edad con epilepsia.
- en el tratamiento de las crisis mioclónicas en adultos y adolescentes mayores de 12 años con Epilepsia Mioclónica Juvenil.
- en el tratamiento de las crisis tónico-clónicas generalizadas primarias en adultos y adolescentes mayores de 12 años con Epilepsia Generalizada Idiopática.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo, a otros derivados de la pirrolidona o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6 de la ficha técnica.

Precauciones y Advertencias:

Insuficiencia renal:

La administración de levetiracetam a pacientes con insuficiencia renal puede requerir el ajuste de la dosis. En pacientes con insuficiencia hepática grave se recomienda valorar la función renal antes de la selección de la dosis (ver la sección 4.2).

Suicidio:

Se han notificado casos de suicidio, intento de suicidio y pensamientos y comportamientos suicidas en pacientes tratados con fármacos antiepilépticos (incluyendo levetiracetam). Un metanálisis de ensayos controlados con placebo, aleatorizados, con medicamentos antiepilépticos ha mostrado un pequeño aumento del riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas. Se desconoce el mecanismo de este riesgo.

Por tanto, los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos de depresión y/o pensamientos y comportamientos suicidas y debe considerarse el tratamiento adecuado. Se debe aconsejar a los pacientes (y a sus cuidadores) que consulten con su médico si aparecen signos de depresión y/o pensamientos suicidas.

Población pediátrica:

La formulación en granulado recubierto no está adaptada para su administración en lactantes y en niños menores de 6 años.

Los datos disponibles en niños no sugieren ningún efecto en el crecimiento ni en la pubertad. No obstante, siguen sin conocerse los efectos a largo plazo sobre el aprendizaje, inteligencia, crecimiento, función endocrina, pubertad y fertilidad en niños.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes fueron nasofaringitis, somnolencia, cefalea, fatiga y mareo. El perfil de reacciones adversas que se muestra más abajo se basa en el análisis del conjunto de los ensayos clínicos controlados con placebo en todas las indicaciones estudiadas, con un total de 3.416 pacientes tratados con levetiracetam. Estos datos se complementan con el uso de levetiracetam en los correspondientes ensayos de extensión abierta, así como con la experiencia post-comercialización. El perfil de seguridad de levetiracetam es, en general, similar en todos los grupos de edad (adultos y pacientes pediátricos) y en todas las indicaciones aprobadas en epilepsia.

Lista tabulada de reacciones adversas

A continuación se incluye una tabla de las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos (en adultos, adolescentes, niños y lactantes > 1 mes) y en la experiencia post-comercialización de acuerdo al sistema de clasificación de órganos y por frecuencia. Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad y su frecuencia se define de la siguiente manera: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) y muy raras ($< 1/10.000$).

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Frecuencia			
	Muy frecuente	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Infecciones e infestaciones	Nasofaringitis	---	---	Infección
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	---	---	Trombocitopenia, leucopenia	Pancitopenia, neutropenia, agranulocitosis
Trastornos del sistema inmunológico	---	---	---	Reacción de hipersensibilidad al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), hipersensibilidad (incluyendo angioedema y anafilaxis)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	---	Anorexia	Pérdida de peso, aumento de peso	Hiponatremia
Trastornos psiquiátricos	---	Depresión, hostilidad/agresividad, ansiedad ¹ , insomnio, nerviosismo/irritabilidad	Intento de suicidio ¹ , ideación suicida, alteraciones psicóticas ¹ , comportamiento anormal, alucinaciones, cólera, estado confusional, ataque de pánico, inestabilidad emocional/cambios de humor, agitación.	Suicidio completado, trastornos de la personalidad, pensamiento anormal.
Trastornos del sistema nervioso	Somnolencia, cefalea	Convulsión, trastorno del equilibrio, mareo, letargo, temblor	Amnesia, deterioro de la memoria, coordinación anormal/ataxia, parestesia ¹ , alteración	Coreoatetosis, discinesia, hipercinesia

			de la atención	
<u>Trastornos oculares</u>	---	---	Diplopía, visión borrosa	---
<u>Trastornos del oído y del laberinto</u>	---	Vértigo	---	---
<u>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</u>	---	Tos	---	---
<u>Trastornos gastrointestinales</u>	---	Dolor abdominal, diarrea, dispepsia, vómitos, náuseas	---	Pancreatitis
<u>Trastornos hepatobiliares</u>	---	---	Pruebas anormales de la función hepática	Fallo hepático, hepatitis
<u>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</u>	---	Rash	Alopecia ¹ , eczema, prurito	Necrosis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme
<u>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</u>	---	---	Debilidad muscular, mialgia	---
<u>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</u>	---	Astenia/fatiga	---	---
<u>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</u>	---	---	Lesión	---

Descripción de algunas reacciones adversas seleccionadas:

El riesgo de anorexia es mayor cuando levetiracetam se administra junto con topiramato. En varios casos de alopecia, se observó una recuperación al suspender el tratamiento con levetiracetam.

En algunos de los casos de pancitopenia se identificó supresión de la médula ósea.

Población pediátrica:

En pacientes de 1 mes a menos de 4 años de edad, un total de 190 pacientes han sido tratados con levetiracetam en los ensayos de extensión abierta y controlados con placebo. Sesenta de estos pacientes fueron tratados con levetiracetam en los ensayos controlados con placebo. En pacientes de 4-16 años de edad, un total de 645 pacientes han sido tratados con levetiracetam en los ensayos controlados con placebo y de extensión abierta. 233 de estos pacientes fueron tratados con levetiracetam en los ensayos controlados con placebo. En ambos rangos de edad pediátricos, estos datos se complementan con la experiencia post-comercialización del uso de levetiracetam.

Además, 101 lactantes menores de 12 años han sido expuestos en un estudio de seguridad post-autorización. No se identificó ningún problema de seguridad nuevo con levetiracetam para lactantes menores de 12 meses de edad con epilepsia.

El perfil de reacciones adversas de levetiracetam es, en general, similar en todos los grupos de edad y en todas las indicaciones aprobadas en epilepsia. Los resultados de seguridad en los ensayos clínicos controlados con placebo en pacientes pediátricos coincidieron con el perfil de seguridad de levetiracetam en adultos excepto por las reacciones adversas psiquiátricas y de comportamiento, las cuales fueron más frecuentes en niños que en adultos. En niños y adolescentes de 4 a 16 años de edad, vómitos (muy frecuente, 11,2%), agitación (frecuente, 3,4 %), cambios de humor (frecuente, 2,1%), inestabilidad emocional (frecuente, 1,7%), agresividad (frecuente, 8,2%), comportamiento anormal (frecuente, 5,6%) y letargo (frecuente, 3,9%) fueron notificados más frecuentemente que en otros rangos de edad o que en el perfil de seguridad global. En lactantes y niños de 1 mes a menos de 4 años de edad, irritabilidad (muy frecuente, 11,7%) y coordinación anormal (frecuente, 3,3%) fueron notificados más frecuentemente que en otros grupos de edad o que en el perfil de seguridad global.

Un estudio de seguridad pediátrica doble ciego controlado con placebo con diseño de no inferioridad ha evaluado los efectos cognitivos y neuropsicológicos de levetiracetam en niños de 4 a 16 años de edad con crisis de inicio parcial. Se concluyó que levetiracetam no era diferente (no era inferior) a placebo con respecto al cambio en la puntuación de base en la escala “Leiter-R Attention and Memory, Memory Screen Composite” en la población por protocolo. Los resultados relacionados con la función emocional y el comportamiento, medidos de forma estandarizada y sistemática usando un instrumento validado (cuestionario CBCL de Achenbach), indicaron un empeoramiento del comportamiento agresivo en los pacientes tratados con levetiracetam.

Sin embargo los sujetos que tomaron levetiracetam en el ensayo de seguimiento a largo plazo abierto no experimentaron un empeoramiento, en promedio, en su comportamiento y función emocional; en concreto, las medidas del comportamiento agresivo no empeoraron con respecto al inicio.

Interacciones:

Medicamentos antiepilépticos:

Los datos de los estudios clínicos, realizados en adultos antes de la comercialización, indican que levetiracetam no influye en las concentraciones séricas de los medicamentos antiepilépticos conocidos (fenitoína, carbamazepina, ácido valproico,

fenobarbital, lamotrigina, gabapentina y primidona) y que estos medicamentos antiepilépticos no influyen en la farmacocinética de levetiracetam.

Como en adultos, no hay una evidencia clara de interacciones farmacológicas clínicamente significativas en pacientes pediátricos que hayan tomado hasta 60 mg/kg/día de levetiracetam. Una evaluación retrospectiva de las interacciones farmacocinéticas en niños y adolescentes con epilepsia (de 4 a 17 años) confirmó que la terapia coadyuvante con levetiracetam administrado por vía oral, no tuvo influencia en las concentraciones séricas en estado de equilibrio de carbamazepina y valproato administrados concomitantemente. Sin embargo los datos sugieren un 20% de incremento del aclaramiento de levetiracetam en niños que toman medicamentos antiepilépticos que sean inductores enzimáticos. No es necesario ajuste de dosis.

Probenecid:

Se ha comprobado que probenecid (500 mg cuatro veces al día), un agente bloqueante de la secreción tubular renal, inhibe el aclaramiento renal del metabolito primario pero no el de levetiracetam. De cualquier modo, los niveles de este metabolito se mantienen bajos.

Metotrexato:

Se ha notificado que la administración concomitante de levetiracetam y metotrexato disminuye el aclaramiento de metotrexato, lo que conduce a un aumento/prolongación de la concentración plasmática de metotrexato a niveles potencialmente tóxicos. Se deben vigilar cuidadosamente los niveles plasmáticos de metotrexato y levetiracetam en pacientes tratados de forma concomitante con estos dos medicamentos.

Anticonceptivos orales y otras interacciones farmacocinéticas:

Dosis diarias de 1.000 mg de levetiracetam no influenciaron la farmacocinética de los anticonceptivos orales (etinilestradiol y levonorgestrel); no se modificaron los parámetros endocrinos (hormona luteinizante y progesterona). Dosis diarias de 2.000 mg de levetiracetam no influenciaron la farmacocinética de digoxina y de warfarina; no se modificó el tiempo de protrombina. La coadministración con digoxina, anticonceptivos orales y warfarina no tuvo influencia sobre la farmacocinética del levetiracetam.

Laxantes:

Al administrar de forma concomitante el laxante osmótico macrogol con levetiracetam por vía oral, se han notificado casos aislados de disminución de la eficacia de levetiracetam. Por ello, no se debe tomar macrogol por vía oral al menos durante una hora antes o una hora después de tomar levetiracetam.

Alimentos y alcohol:

El grado de absorción del levetiracetam no se alteró por los alimentos, aunque la velocidad de absorción se redujo ligeramente.

No se dispone de datos sobre la interacción del levetiracetam con alcohol.

Dosificación y Grupo Etario:

Posología:

Monoterapia en adultos y adolescentes mayores de 16 años

La dosis inicial recomendada es de 250 mg dos veces al día, la cual debe aumentarse hasta la dosis terapéutica inicial de 500 mg dos veces al día tras dos semanas de tratamiento. La dosis puede aumentarse en función de la respuesta clínica con 250 mg dos veces al día cada 2 semanas. La dosis máxima es de 1.500 mg dos veces al día.

Terapia concomitante en adultos (≥ 18 años) y adolescentes (de 12 a 17 años) con un peso de 50 kg o superior

La dosis terapéutica inicial es de 500 mg dos veces al día. Esta dosis se puede instaurar desde el primer día de tratamiento. Dependiendo de la respuesta clínica y de la tolerabilidad, la dosis diaria se puede incrementar hasta 1.500 mg dos veces al día. La modificación de la dosis se puede realizar con aumentos o reducciones de 500 mg dos veces al día cada dos a cuatro semanas.

Poblaciones especiales:

Pacientes de edad avanzada (65 años y mayores)

Se recomienda ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada con función renal comprometida.

Supresión del tratamiento:

Si se ha de suspender la medicación con levetiracetam se recomienda retirarlo de forma gradual (p. ej., en adultos y adolescentes que pesen más de 50 kg: reducciones de 500 mg dos veces al día cada dos a cuatro semanas; en lactantes mayores de 6 meses, niños y adolescentes que pesen menos de 50 kg: las reducciones de dosis no deben exceder de los 10 mg/kg dos veces al día, cada dos semanas; en lactantes menores de 6 meses: las reducciones de dosis no deben exceder de los 7 mg/kg dos veces al día cada dos semanas).

Insuficiencia renal:

La dosis diaria se debe individualizar de acuerdo con la función renal.

Para pacientes adultos, referirse a la siguiente tabla y ajustar la dosis según se indica. Para utilizar esta tabla de dosificación se necesita una estimación del aclaramiento de creatinina (CLcr), en ml/min, del paciente. El CLcr, en ml/min, se puede estimar a partir de la determinación de la creatinina sérica (mg/dl) para adultos y adolescentes que pesen 50 kg o más utilizando la fórmula siguiente:

$$\text{CLcr (ml/min)} = \frac{[140 - \text{edad(años)}] \times \text{peso (kg)}}{72 \times \text{creatinina sérica (mg/dl)}} \quad (\times 0,85 \text{ para mujeres})$$

Entonces se ajusta el CLcr para el área de la superficie corporal (ASC) como sigue:

$$\text{CLcr (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{\text{CLcr (ml/min)}}{\text{ASC del sujeto (m}^2\text{)}} \times 1,73$$

Tabla 1: Ajuste de la dosificación en pacientes adultos y adolescentes con un peso superior a 50kg con insuficiencia renal

Grupo	Aclaramiento de creatinina (ml/min/1,73 m ²)	Dosis y frecuencia
Normal	> 80	500 a 1.500 mg dos veces al día
Leve	50-79	500 a 1.000 mg dos veces al día
Moderada	30-49	250 a 750 mg dos veces al día
Grave	< 30	250 a 500 mg dos veces al día
Pacientes con enfermedad renal terminal bajo diálisis ⁽¹⁾	---	500 a 1.000 mg una vez al día ⁽²⁾

⁽¹⁾ Se recomienda una dosis de carga de 750 mg en el primer día de tratamiento con levetiracetam.

⁽²⁾ Después de la diálisis se recomienda una dosis suplementaria de 250 a 500 mg.

En niños con insuficiencia renal, la dosis de levetiracetam debe ser ajustada en base a la función renal, puesto que el aclaramiento de levetiracetam está relacionado con la

función renal. Esta recomendación se basa en un estudio en pacientes adultos con insuficiencia renal.

El CLcr en ml/min/1,73 m2 se puede estimar a partir de la determinación de la creatinina sérica (mg/dl) para adolescentes jóvenes, niños y lactantes utilizando la siguiente fórmula (fórmula Schwartz):

$$\text{CLcr (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{\text{Altura (cm)} \times k_s}{\text{Creatinina s\acute{e}rica (mg/dl)}}$$

ks= 0,45 en recién nacidos a término hasta 1 año de edad; ks= 0,55 en niños menores de 13 años y en adolescentes femeninas; ks= 0,7 en adolescentes varones

Tabla 2: Ajuste de la dosificación en lactantes, niños y adolescentes con un peso inferior a 50 kg con insuficiencia renal

Grupo	Aclaramiento de creatinina (ml/min/1,73 m ²)	Dosis y frecuencia ⁽¹⁾	
		Lactantes de 1 a menos de 6 meses de edad	Lactantes de 6 a 23 meses de edad, niños y adolescentes que pesen menos de 50 kg
Normal	> 80	7 a 21 mg/Kg (0,07 a 0,21 ml/kg) dos veces al día	10 a 30 mg/kg (0,10 a 0,30 ml/kg) dos veces al día
Leve	50-79	7 a 14 mg/kg (0,07 a 0,14 ml/kg) dos veces al día	10 a 20 mg/kg (0,10 a 0,20 ml/kg) dos veces al día
Moderada	30-49	3,5 a 10,5 mg/kg (0,035 a 0,105 ml/kg) dos veces al día	5 a 15 mg/kg (0,05 a 0,15 ml/kg) dos veces al día
Grave	< 30	3,5 a 7 mg/kg (0,035 a 0,07 ml/kg) dos veces al día	5 a 10 mg/kg (0,05 a 0,10 ml/kg) dos veces al día
Pacientes con enfermedad renal terminal bajo diálisis	---	7 a 14 mg/kg (0,07 a 0,14 ml/kg) una vez al día ^{(2) (4)}	10 a 20 mg/kg (0,10 a 0,20 ml/kg) una vez al día ^{(3) (5)}

- (1) Levetiracetam solución oral se debe utilizar para administrar dosis por debajo de 250mg, para administrar dosis que no sean múltiplo de 250mg cuando la recomendación de la dosis no se alcanza tomando varios sobres
- (2) Se recomienda una dosis de carga de 10,5 mg/kg (0,105 ml/kg) en el primer día de tratamiento con levetiracetam.
- (3) Se recomienda una dosis de carga de 15 mg/kg (0,15 ml/kg) en el primer día de tratamiento con levetiracetam
- (4) Después de la diálisis se recomienda una dosis suplementaria de 3,5 a 7 mg/kg (0,035 a 0,07 ml/kg).
- (5) Después de la diálisis se recomienda una dosis suplementaria de 5 a 10mg/kg (0,05 a 0,10 ml/kg).

Insuficiencia hepática:

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. En pacientes con insuficiencia hepática grave, el aclaramiento de creatinina puede subestimar el grado de insuficiencia renal. Por lo tanto, se recomienda una reducción del 50 % de la dosis de mantenimiento diario cuando el aclaramiento de creatinina es $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$.

Población pediátrica:

El médico debe prescribir la forma farmacéutica, presentación y concentración más apropiada de acuerdo con el peso y la dosis.

La formulación en granulado recubierto no está adaptada para su administración en lactantes y niños menores de 6 años. Levetiracetam solución oral es la formulación más adecuada para su administración en esta población. Además, las concentraciones de granulados recubiertos en sobres no son apropiadas para el tratamiento inicial en niños que pesen menos de 25 kg o para la administración de dosis por debajo de 250 mg. En estos casos se debe utilizar Levetiracetam solución oral.

Monoterapia:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de levetiracetam como monoterapia en niños y adolescentes menores de 16 años.

No hay datos disponibles.

Terapia concomitante en lactantes de 6 a 23 meses, niños (de 2 a 11 años) y adolescentes (de 12 a 17 años) con un peso inferior a 50 kg

Levetiracetam solución oral es la formulación más adecuada para su administración en lactantes y niños menores de 6 años.

En niños a partir de 6 años de edad se debe utilizar levetiracetam en solución oral para administrar dosis por debajo de 250mg, para administrar dosis que no sean múltiplo de 250mg cuando la recomendación de la dosis no se alcanza tomando varios sobres.

Se debe utilizar la dosis menor eficaz.

La dosis en niños con un peso de 50 kg o superior es la misma que en adultos.

Terapia concomitante en lactantes desde 1 mes a menos de 6 meses de edad:

La solución oral es la formulación que debe usarse en lactantes.

Forma de administración:

Los gránulos recubiertos se administran por vía oral, tragados con una cantidad suficiente de líquido y pueden administrarse con o sin alimentos. La dosis diaria se divide en dosis iguales repartidas en dos tomas al día.

Los gránulos recubiertos pueden también suspenderse en al menos 10 ml de agua, agitando un mínimo de 2 minutos y ser administrados por alimentación a través de sonda, que debe aclararse dos veces con 10 ml de agua inmediatamente después de la administración. Si se utiliza este método de administración, la suspensión debe prepararse justo antes de su administración.

Cada sobre es para una sola dosis.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

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

3.1.6. NUEVAS CONCENTRACIONES

3.1.6.1. LAFAXIN®

Expediente : 20112109

Radicado : 2016095801
Fecha : 15/07/2016
Interesado : Laboratorios Legrand S.A.
Fabricante : Laboratorios Liconsa S.A.

Composición: Tabletas de liberación prolongada

Tabletas de liberación prolongada que contienen Venlafaxina clorhidrato equivalente a venlafaxina 225 mg.

Tabletas de liberación prolongada que contienen Venlafaxina clorhidrato equivalente a venlafaxina 150 mg.

Tabletas de liberación prolongada que contienen Venlafaxina clorhidrato equivalente a venlafaxina 75 mg.

Tabletas de liberación prolongada que contienen Venlafaxina clorhidrato equivalente a venlafaxina 37.5 mg.

Forma farmacéutica: Tabletas de liberación prolongada

Indicaciones:

Lafaxin® está indicado para el tratamiento de la depresión asociada con ansiedad. Para la prevención y recaída y para la recurrencia de la depresión. Tratamiento de la ansiedad generalizada, incluyendo el tratamiento a largo plazo. Tratamiento del trastorno de pánico, incluyendo el tratamiento a largo plazo.

Contraindicaciones:

Lafaxin® está contraindicado en:

Hipersensibilidad al medicamento, embarazo, lactancia y menores de 18 años. Tratamiento concomitante con inhibidores de la MAO. Hipertensión persistente o no controlada. Debe administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal y/o hepática, los cuales requieren ajustes en la dosificación. Después de administrar el medicamento durante varios días, su supresión requiere un descenso gradual de la medicación. No administrar antes de 14 días después de haber suspendido los inhibidores de la MAO, ni administrar inhibidores MAO antes de 7 días de haber suspendido la venlafaxina. Debe establecerse un monitoreo periódico de la presión arterial.

Precauciones y Advertencias:

Suicidio / pensamientos suicidas o empeoramiento clínico:

La depresión se asocia con un mayor riesgo de pensamientos suicidas, autolesiones y suicidio (acontecimientos relacionados con el suicidio). Este riesgo persiste hasta que se produzca una remisión significativa. Dado que la mejoría puede no producirse durante las primeras semanas o más de tratamiento, los pacientes deben ser estrechamente monitorizados hasta que se produzca dicha mejoría. La experiencia clínica indica que el riesgo de suicidio puede aumentar en las primeras etapas de la recuperación.

Otras enfermedades psiquiátricas para las que se prescribe venlafaxina también pueden estar asociados con un mayor riesgo de acontecimientos relacionados con el suicidio. Además, estas condiciones pueden ser comórbidas con un trastorno depresivo mayor. Las mismas precauciones observadas en el tratamiento de pacientes con trastorno depresivo mayor debe ser observado, por tanto, al tratar a pacientes con otros trastornos psiquiátricos.

Los pacientes con antecedentes de acontecimientos relacionados con el suicidio, o aquellos que presentan un grado significativo de ideación suicida antes de comenzar el tratamiento, son conocidos por tener un mayor riesgo de pensamientos suicidas o intentos de suicidio, y deben recibir una monitorización cuidadosa durante el tratamiento. Un meta-análisis de ensayos clínicos controlados con placebo de fármacos antidepresivos en pacientes adultos con trastornos psiquiátricos mostró un aumento del riesgo de comportamiento suicida con antidepresivos en comparación con placebo en pacientes menores de 25 años de edad.

Seguimiento a los pacientes y, en particular aquellos con alto riesgo, debe acompañar a la terapia con medicamentos, especialmente al inicio del tratamiento y tras cambio de dosis. Los pacientes (y cuidadores de los pacientes) deben ser alertados sobre la necesidad de vigilar cualquier empeoramiento, comportamiento o pensamientos suicidas clínica y cambios inusuales en el comportamiento y buscar consejo médico inmediatamente si se presentan estos síntomas.

Población pediátrica: La venlafaxina no debe utilizarse en el tratamiento de niños y adolescentes menores de 18 años. Los comportamientos suicidas (intentos de suicidio y pensamientos suicidas) y hostilidad (predominantemente agresión, comportamiento de confrontación e irritación) se observaron con mayor frecuencia en ensayos clínicos con niños y adolescentes tratados con antidepresivos en comparación con los tratados con placebo. Si, sobre la base de la necesidad clínica, una decisión de tratar se adoptase no obstante, el paciente debe ser monitoreado cuidadosamente la aparición de síntomas de suicidio. Además, los datos de seguridad a largo plazo en niños y adolescentes en relación con el crecimiento, la maduración y el desarrollo cognitivo y conductual.

Síndrome de serotonina:

Al igual que con otros agentes serotoninérgicos, el síndrome de la serotonina, una condición potencialmente peligrosa para vida, puede ocurrir con el tratamiento con venlafaxina, particularmente con el uso concomitante de otros agentes que pueden afectar el sistema de neurotransmisión serotoninérgica (incluyendo triptanos, ISRS,

IRSN, litio, sibutramina, St. hierba de San Juan [*Hypericum perforatum*], fentanil y sus análogos, tramadol, dextrometorfano, tapentadol, petidina, metadona y pentazocina), con agentes medicinales que afectan al metabolismo de la serotonina (tales como inhibidores de la MAO por ejemplo, azul de metileno), con precursores de serotonina (tales como suplementos de triptófano) o con antipsicóticos u otros antagonistas de la dopamina.

Síntomas del síndrome de la serotonina pueden incluir cambios en el estado mental (por ejemplo, agitación , alucinaciones, coma), inestabilidad autónoma (por ejemplo , taquicardia , presión arterial lábil , hipertermia) , aberraciones neuromusculares (por ejemplo , hiperreflexia , falta de coordinación) y / o síntomas gastrointestinales (por ejemplo , náuseas , vómitos , diarrea) .

El síndrome de serotonina en su forma más severa, puede parecerse a NMS , que incluye hipertermia, rigidez muscular , inestabilidad autonómica con posibles fluctuaciones rápida de los signos vitales y cambios del estado mental .

Si el tratamiento concomitante con venlafaxina y otros agentes que pueden afectar a los sistemas de neurotransmisores serotoninérgicos y / o dopaminérgicos se justifica clínicamente, se recomienda la observación cuidadosa del paciente, especialmente al inicio del tratamiento y aumenta la dosis.

No se recomienda el uso concomitante de venlafaxina con precursores de serotonina (como los suplementos de triptófano).

Glaucoma de ángulo estrecho:

Midriasis puede ocurrir en asociación con venlafaxina. Se recomienda que los pacientes con presión intraocular elevada o pacientes con riesgo de glaucoma agudo de ángulo estrecho (glaucoma de ángulo cerrado) ser estrechamente monitorizados.

Presión sanguínea:

Incrementos relacionados con la dosis en la presión arterial se han notificado con frecuencia con venlafaxina. En algunos casos, gravemente presión arterial elevada que requiere tratamiento inmediato ha sido reportado en la experiencia post-comercialización. Todos los pacientes deben ser examinados cuidadosamente para la hipertensión arterial y la hipertensión preexistente deben ser controlados antes de iniciación del tratamiento. La presión arterial debe ser revisado periódicamente, tras el inicio del tratamiento y después de aumentar la dosis. Se debe tener precaución en pacientes cuyas condiciones subyacentes puedan verse comprometidas por aumentos en la presión arterial, por ejemplo, aquellos con deterioro de la función cardíaca.

Ritmo cardiaco:

El aumento de la frecuencia cardíaca puede ocurrir, en particular con dosis más altas. Se debe tener precaución en pacientes cuyas condiciones subyacentes puedan verse comprometidas por aumentos en la frecuencia cardíaca.

Enfermedad cardíaca y el riesgo de arritmia:

La venlafaxina no ha sido evaluada en pacientes con antecedentes recientes de infarto de miocardio o cardiopatía inestable. Por lo tanto, debe utilizarse con precaución en estos pacientes.

En la experiencia post-comercialización, se han notificado casos de prolongación del intervalo QTc, torsade de pointes (TdP), taquicardia ventricular y arritmias cardíacas fatales con el uso de venlafaxina, especialmente en caso de sobredosis o en pacientes con otros factores de riesgo de prolongación del intervalo QTc / TdP. El balance de riesgos y beneficios debe ser considerado antes de prescribir venlafaxina a pacientes con alto riesgo de arritmia cardíaca grave o prolongación de convulsiones QTc.

Las convulsiones pueden ocurrir con el tratamiento con venlafaxina. Al igual que con todos los antidepresivos, venlafaxina debe introducirse con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones, y los pacientes afectados debe vigilarse estrechamente. El tratamiento se debe interrumpir en cualquier paciente que desarrolle convulsiones.

Hiponatremia:

Los casos de hiponatremia y / o síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH) pueden ocurrir con venlafaxina. Esta mayor frecuencia se ha reportado en pacientes con depleción de volumen o deshidratados. Los pacientes ancianos, pacientes que toman diuréticos, y los pacientes que de otro modo son agotados-volumen pueden estar en mayor riesgo para este evento.

Sangrado anormal:

Los medicamentos que inhiben la recaptación de serotonina pueden conducir a la reducción de la función plaquetaria. Eventos relacionados con ISRS y IRSN uso sangrado ha situado entre los equimosis, hematomas, epistaxis, petequias y hemorragias gastrointestinales y hasta mortales. El riesgo de hemorragia puede aumentar en los pacientes que toman venlafaxina. Al igual que con otros inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, venlafaxina debe utilizarse con precaución en pacientes con predisposición a la hemorragia, incluidos los pacientes tratados con anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios.

Colesterol sérico:

Los aumentos clínicamente relevantes en el colesterol sérico se registraron en el 5,3% de los pacientes tratados con venlafaxina y el 0,0% de los pacientes tratados con placebo durante al menos 3 meses en los ensayos clínicos controlados con placebo. La medición de los niveles de colesterol en suero se debe considerar durante el tratamiento a largo plazo.

Administración conjunta con agentes para la pérdida de peso

La seguridad y la eficacia de la terapia con venlafaxina en combinación con agentes de pérdida de peso, incluyendo fentermina, no se han establecido. No se recomienda la

co-administración de venlafaxina y agentes de pérdida de peso. La venlafaxina no está indicado para la pérdida de peso solo o en combinación con otros productos.

Manía / hipomanía:

Mania / hipomanía se puede producir en una pequeña proporción de pacientes con trastornos del estado de ánimo que han recibido antidepresivos, incluyendo venlafaxina. Al igual que con otros antidepresivos, venlafaxina debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes personales o familiares de trastorno bipolar.

Agresión:

La agresión puede ocurrir en un pequeño número de pacientes que han recibido antidepresivos, incluyendo venlafaxina. Esto ha sido reportado en virtud de iniciación, los cambios de dosis y la interrupción del tratamiento.

Al igual que con otros antidepresivos, venlafaxina debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de agresión.

Interrupción del tratamiento:

Los síntomas de abstinencia cuando se interrumpe el tratamiento, son frecuentes, especialmente cuando se interrumpe de forma brusca. En los ensayos clínicos, los eventos adversos observados al interrumpir el tratamiento (se estrecha y post-Reducción) ocurrieron en aproximadamente el 31% de los pacientes tratados con venlafaxina y el 17% de los pacientes que tomaron placebo.

El riesgo de síntomas de retirada puede depender de varios factores, incluyendo la duración y la dosis del tratamiento y la tasa de reducción de la dosis. Mareos, alteraciones sensoriales (incluyendo parestesia), alteraciones del sueño (incluyendo insomnio y sueños intensos), agitación o ansiedad, náuseas y / o vómitos, temblores y dolor de cabeza son las reacciones notificadas con más frecuencia. Generalmente, estos síntomas son leves a moderados; sin embargo, en algunos pacientes pueden ser graves en intensidad. Por lo general ocurren dentro de los primeros días de interrupción del tratamiento, pero ha habido informes muy raros de estos síntomas en pacientes que han perdido inadvertidamente una dosis. Generalmente, estos síntomas son autolimitados y normalmente se resuelven en 2 semanas, aunque en algunos individuos pueden prolongarse (2-3 meses o más). Por lo tanto, se aconseja que la venlafaxina se disminuya gradualmente cuando se interrumpe el tratamiento durante un período de varias semanas o meses, de acuerdo con las necesidades del paciente.

Acatisia / inquietud psicomotora:

El uso de venlafaxina se ha asociado con el desarrollo de acatisia, caracterizada por una inquietud subjetivamente desagradable o preocupante, y la necesidad de

movimiento, a menudo acompañada por la incapacidad para sentarse o permanecer de pie. Esto es más probable que ocurra dentro de las primeras semanas de tratamiento. En los pacientes que desarrollan estos síntomas, el aumento de la dosis puede ser perjudicial.

Boca seca:

La boca seca se informó en el 10% de los pacientes tratados con venlafaxina. Esto puede aumentar el riesgo de caries, y los pacientes deben ser advertidos sobre la importancia de la higiene dental.

Diabetes:

En los pacientes con diabetes, el tratamiento con un ISRS o venlafaxina puede alterar el control glucémico. pueden necesitar ser ajustada de insulina y / o la dosis antidiabética oral.

Interacciones de prueba de laboratorio-drogas:

Pruebas de detección de inmunoensayo orina positivos falsos de la fenciclidina (PCP) y las anfetaminas han sido reportados en pacientes que toman venlafaxina. Esto es debido a la falta de especificidad de las pruebas de detección. Pueden esperarse resultados falsos positivos durante varios días después de la discontinuación de la terapia con venlafaxina. Pruebas de confirmación, como la cromatografía de gases / espectrometría de masas, distinguirán venlafaxina de PCP y las anfetaminas.

Potencial de obstrucción gastrointestinal

Debido a que el comprimido de liberación prolongada Venlafaxina AGP es indeformable y no cambia de forma perceptiblemente en el tracto gastrointestinal (GI), no debería normalmente ser administrado a pacientes con GI severa pre-existentes estrechamiento pacientes (patológicas o iatrogénicas) o en con disfagia o dificultad significativa para tragar los comprimidos. Se han notificado casos raros de síntomas obstructivos en pacientes con estenosis conocida, asociados con la ingestión de fármacos en formulaciones de liberación prolongada no deformables.

Debido al diseño de liberación prolongada del comprimido, Venlafaxina AGP comprimidos de liberación prolongada sólo deben usarse en pacientes que puedan tragar el comprimido entero

Venlafaxina AGP comprimidos de liberación prolongada contienen lactosa.

Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa o malabsorción de glucosa o galactosa LAPP no deben tomar este medicamento.

Reacciones Adversas:

Lafaxin® Las reacciones adversas que más comúnmente ($> 1/10$) se reportaron en los ensayos clínicos fueron: náuseas, sequedad de boca, dolor de cabeza y sudoración (incluyendo sudores nocturnos).

Las reacciones adversas se enumeran a continuación según la clasificación de órganos y frecuencia.

Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1 / 10$), frecuentes ($\geq 1 / 100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1 / 1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1 / 10.000$ a $< 1 / 1.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

	Muy frecuente	Frecuente	Poco Frecuente	Raro	Frecuencia no conocida
Sistema corporal					
sangre y sistema linfático					Trombocitopenia , enfermedad de la sangre , incluyendo agranulocitosis , anemia aplásica, neutropenia, pancitopenia
Trastornos del sistema inmunológico					Reacción anafiláctica
Desórdenes endocrinos					Síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH)
Trastornos metabólicos y nutricionales		Disminución del apetito			Hiponatremia
Desórdenes siquiátricos		estado de confusión, despersonalización , anorgasmia , disminución de la libido , nerviosismo, insomnio, sueños anormales	Alucinación, desrealización, agitación , orgasmo anormal (hembra) , apatía , hipomanía , bruxismo		idea suicida y comportamiento suicida * , delirio , Agresión**

Desórdenes del sistema nervioso	Mareos , dolor de cabeza ***	Somnolencia, temblores, parestesia , hipertonía	Acatisia / Inquietud psicomotora , Síncope , mioclono , Coordinación, trastorno anormal Equilibrio, disgeusia	Convulsión	Síndrome neuroléptico maligno (SNM) , síndrome serotoninérgico , trastornos extrapiramidales , incluyendo distonía y discinesia , discinesia tardía
Enfermedad visual		Deficiencia visual , incluyendo visión borrosa , midriasis , trastornos de la acomodación			glaucoma de ángulo cerrado
Trastornos del oído y del laberinto		Tinnitus			Vértigo
Enfermedad cardíaca		Palpitaciones	Taquicardia		Fibrilación ventricular , taquicardia ventricular (incluyendo torsade de pointes)
Enfermedad vascular		Hipertensión, vasodilatación (en su mayoría de color)	Hipotensión ortostática		Hipotensión , sangrado (sangrado de las mucosas)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Bostezo	Disnea		eosinofilia pulmonar
Trastornos gastrointestinales	Nausea, boca seca	Vómito, Diarrea, costipación	Hemorragia gastrointestinal		Pancreatitis
Trastornos hepatobiliares					Hepatitis, función anormal en test de hígado
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Hiperhidrosis incluyendo sudor nocturno		Angioedema , reacción de fotosensibilización , equimosis ,		síndrome de Stevens - Johnson , eritema multiforme ,

			erupción cutánea, alopecia		necrólisis epidérmica tóxica , prurito, urticaria
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Disuria (principalmente dificultad para orinar), Polaquiuria	Retención urinaria	Incontinencia urinaria	
Aparato reproductor y trastornos mamarios		trastornos menstruales asociados con el aumento de la hemorragia o sangrado irregular (por ejemplo, la menorragia , metrorragia) , trastornos de la eyaculación , disfunción eréctil			
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Astenia, fatiga , escalofríos			
En investigación		Incremento de Colesterol en sangre	Aumento o disminución de peso		Electrocardiograma QT prolongado , Tiempo de sangrado prolongado , prolactina en sangre aumentó

Interacciones:

Inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO)

- Irreversible IMAO no selectivo

La venlafaxina no debe ser utilizado en combinación con inhibidores de la MAO irreversible no selectivo. Venlafaxina no debe iniciarse durante al menos 14 días tras la interrupción del tratamiento con un IMAO irreversible no selectivo. Venlafaxina debe interrumpirse durante al menos 7 días antes de iniciar el tratamiento con un IMAO irreversible no selectivo.

- Reversible, selectivo inhibidor de la MAO-A (moclobemida)

Debido al riesgo de síndrome serotoninérgico, la combinación de venlafaxina con un IMAO reversible y selectiva, como la moclobemida, no se recomienda. Después del tratamiento con un inhibidor de la MAO reversibles, un tiempo de espera inferior a 14 días se puede utilizar antes de iniciar el tratamiento con venlafaxina. Se recomienda que la venlafaxina debe interrumpirse durante al menos 7 días antes de iniciar el tratamiento con un IMAO reversible.

- Reversible, no selectivo IMAO (linezolid)

El antibiótico linezolid es un IMAO reversible y no selectiva débil y no se debe administrar a los pacientes tratados con venlafaxina.

Reacciones adversas graves se han reportado en pacientes que habían interrumpido recientemente el tratamiento con un IMAO y empezó con venlafaxina, o han tenido recientemente el tratamiento con venlafaxina suspenderse antes de iniciar el tratamiento con un IMAO. Estas reacciones incluyeron temblor, mioclonía, sudoración, náuseas, vómitos, rubor, mareos, e hipertermia con cuadros semejantes al síndrome neuroléptico maligno, convulsiones y muerte.

El síndrome de serotonina

Al igual que con otros agentes serotoninérgicos, el síndrome de la serotonina, una condición potencialmente peligrosa para la vida, puede ocurrir con el tratamiento con venlafaxina, particularmente con el uso concomitante de otros agentes que pueden afectar el sistema de neurotransmisión serotoninérgica (incluyendo triptanos, ISRS, IRSN, litio, sibutramina, St. hierba de San Juan [*Hypericum perforatum*]), fentanil y sus análogos, tramadol, dextrometorfano, tapentadol, petidina, metadona y pentazocina), con agentes medicinales que afectan al metabolismo de la serotonina (tales como inhibidores de la MAO por ejemplo, azul de metileno), con precursores de serotonina (tales como triptófano suplementos) o con antipsicóticos u otros antagonistas de la dopamina.

Si el tratamiento concomitante con venlafaxina y un ISRS, un SNRI o un agonista del receptor de la serotonina (triptanos) se justifica clínicamente, se recomienda la observación cuidadosa del paciente, especialmente al inicio del tratamiento y aumenta la dosis. No se recomienda el uso concomitante de venlafaxina con precursores de serotonina (como los suplementos de triptófano).

Sustancias activas sobre el SNC

El riesgo de usar venlafaxina en combinación con otras sustancias activas sobre el SNC no se ha evaluado de forma sistemática. En consecuencia, se recomienda precaución cuando se toma venlafaxina en combinación con otras sustancias activas sobre el SNC.

Etanol

La venlafaxina se ha demostrado no aumentar el deterioro de las habilidades motoras y mentales causados por etanol. Sin embargo, al igual que con todas las sustancias activas sobre el SNC, los pacientes deben ser advertidos de evitar el consumo de alcohol.

Los fármacos que prolongan el intervalo QT

El riesgo de prolongación del intervalo QTc y / o arritmias ventriculares (por ejemplo, TdP) se incrementa con el uso concomitante de otros medicamentos que prolongan el intervalo QTc. La coadministración de estos medicamentos debe evitarse.

clases relevantes incluyen:

- Clase Ia y III antiarrítmicos (por ejemplo, quinidina, amiodarona, sotalol, dofetilida)
- Algunos antipsicóticos (por ejemplo, tioridazina)
- Algunos macrólidos (por ejemplo, eritromicina)
- Algunos antihistamínicos
- Algunos antibióticos quinolonas (por ejemplo, moxifloxacina)

La lista anterior no es exhaustiva y otros medicamentos individuales que se sabe aumentan significativamente el intervalo QT debe ser evitado.

Efecto de otros medicamentos sobre la venlafaxina

Ketoconazol (inhibidor de CYP3A4)

Un estudio farmacocinético con ketoconazol rápidos de CYP2D6 (EM) y los metabolizadores lentos (PM) dio como resultado el valor de AUC de venlafaxina (70% y 21% en sujetos CYP2D6 PM y EM, respectivamente) y O-desmetilvenlafaxina (33% y 23% en CYP2D6 PM y EM sujetos, respectivamente) tras la administración de ketoconazol. El uso concomitante de inhibidores del CYP3A4 (por ejemplo, atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, voriconazol, posaconazol, ketoconazol, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina) y venlafaxina pueden aumentar los niveles de venlafaxina y O-desmetilvenlafaxina. Por lo tanto, se recomienda precaución si la terapia de un paciente incluye un inhibidor de CYP3A4 y venlafaxina de forma concomitante.

Efecto de venlafaxina sobre otros medicamentos

Litio

El síndrome serotoninérgico puede ocurrir con el uso concomitante de venlafaxina y litio.

Diazepam

La venlafaxina no tiene efectos sobre la farmacocinética y farmacodinamia de diazepam y su metabolito activo, desmetildiazepam. El diazepam no parece afectar a la farmacocinética de venlafaxina u O-desmetilvenlafaxina. No se sabe si existe una farmacocinética y / o interacción farmacodinámica con otras benzodiazepinas.

Imipramina

La venlafaxina no afectó a la farmacocinética de la imipramina y 2-OH-imipramina. Hubo un aumento dependiente de la dosis del AUC 2-OH-desipramina proporción de 2,5 a 4,5 veces cuando se administró venlafaxina 75 mg a 150 mg al día. La imipramina no afectó a la farmacocinética de venlafaxina y O-desmetilvenlafaxina. La importancia clínica de esta interacción es desconocido. Se debe tener precaución con la coadministración de venlafaxina y la imipramina.

Haloperidol

Un estudio farmacocinético realizado con haloperidol mostró una reducción del 42% en el aclaramiento total oral, un aumento del 70% en el AUC, un incremento del 88% en la

Cmáx, pero no hubo cambios en la vida media para el haloperidol. Esto debe tenerse en cuenta en los pacientes tratados con haloperidol y venlafaxina de forma concomitante. La importancia clínica de esta interacción es desconocida.

Risperidona

La venlafaxina aumentó el AUC de risperidona en un 50%, pero no alteró significativamente el perfil farmacocinético de la fracción total activa (risperidona más 9-hidroxi-risperidona). La importancia clínica de esta interacción es desconocido.

Metoprolol

La administración concomitante de venlafaxina y metoprolol a voluntarios sanos en un estudio de interacción farmacocinética tanto para los productos medicinales resultó en un aumento de las concentraciones plasmáticas de metoprolol en aproximadamente 30 a 40% sin alterar las concentraciones plasmáticas de su metabolito activo, α -hydroxymetoprolol. La relevancia clínica de este hallazgo en pacientes hipertensos es desconocido. Metoprolol no alteró el perfil farmacocinético de venlafaxina o de su metabolito activo, O-desmetilvenlafaxina. Se debe tener precaución con la coadministración de venlafaxina y metoprolol.

Indinavir:

Un estudio farmacocinético con indinavir ha mostrado una disminución del 28 % en el AUC y una disminución del 36% en la Cmax de indinavir . Indinavir no afectó a la farmacocinética de venlafaxina y O - desmetilvenlafaxina . La importancia clínica de esta interacción es desconocida.

Dosificación y Grupo Etario:

La dosis recomendada de Lafaxin® de acuerdo con la indicación a tratar es:

Posología:

Episodios depresivos mayores:

La dosis inicial recomendada de venlafaxina de liberación prolongada es de 75 mg administrados una vez al día. Los pacientes que no responden a la dosis inicial de 75 mg / día pueden beneficiarse de aumentos de dosis hasta una dosis máxima de 375 mg / día. Aumenta la dosificación pueden realizarse a intervalos de 2 semanas o más. Si está justificado clínicamente debido a la gravedad de los síntomas, aumenta la dosis pueden realizarse a intervalos más frecuentes, pero no menos de 4 días.

Debido al riesgo de efectos adversos relacionados con la dosis, aumentos de la dosis deben hacerse sólo después de una evaluación clínica. La dosis efectiva más baja se debe mantener.

Los pacientes deben ser tratados durante un periodo suficiente de tiempo, generalmente de varios meses o más. El tratamiento debe ser reevaluado

periódicamente sobre una base de caso por caso. El tratamiento a largo plazo también puede ser apropiado para la prevención de la recurrencia de episodios depresivos mayores (MDE). En la mayoría de los casos, la dosis recomendada en la prevención de la recurrencia de MDE es el mismo que el utilizado durante el episodio actual. Medicamentos antidepresivos deben continuar durante al menos seis meses tras la remisión.

Trastorno de ansiedad generalizada:

La dosis inicial recomendada de venlafaxina de liberación prolongada es de 75 mg administrados una vez al día. Los pacientes que no responden a la dosis inicial de 75 mg / día pueden beneficiarse de aumentos de dosis hasta una dosis máxima de 225 mg / día. Aumenta la dosificación pueden realizarse a intervalos de 2 semanas o más.

Debido al riesgo de efectos adversos relacionados con la dosis, aumentos de la dosis deben hacerse sólo después de una evaluación clínica. La dosis efectiva más baja se debe mantener.

Los pacientes deben ser tratados durante un periodo suficiente de tiempo, generalmente de varios meses o más. El tratamiento debe ser reevaluado regularmente, sobre una base de caso por caso.

Desorden de ansiedad social:

La dosis recomendada para la venlafaxina de liberación prolongada es de 75 mg administrados una vez al día. No hay evidencia de que las dosis mayores confieren ningún beneficio adicional.

Sin embargo, en pacientes individuales que no responden a la inicial 75 mg / día, aumenta hasta una dosis máxima de 225 mg / día puede ser considerado. Aumento de la dosificación pueden realizarse a intervalos de 2 semanas o más.

Debido al riesgo de efectos adversos relacionados con la dosis, aumentos de la dosis deben hacerse sólo después de una evaluación clínica. La dosis efectiva más baja se debe mantener.

Los pacientes deben ser tratados durante un periodo suficiente de tiempo, generalmente de varios meses o más. El tratamiento debe ser reevaluado regularmente, sobre una base de caso por caso.

Trastorno de pánico:

Se recomienda que una dosis de 37,5 mg / día de venlafaxina de liberación prolongada puede utilizar durante 7 días. La dosificación debe ser aumentada a 75 mg / día. Los pacientes que no responden a la dosis / día 75 mg puedan beneficiarse de aumentos de dosis hasta una dosis máxima de 225 mg / día. El aumento de la dosificación puede realizarse a intervalos de 2 semanas o más.

Debido al riesgo de efectos adversos relacionados con la dosis, aumentos de la dosis deben hacerse sólo después de una evaluación clínica. La dosis efectiva más baja se debe mantener.

Los pacientes deben ser tratados durante un periodo suficiente de tiempo, generalmente de varios meses o más. El tratamiento debe ser reevaluado regularmente, sobre una base de caso por caso.

Personas de edad avanzada:

Se considera necesario ningún ajuste específico de la dosis de venlafaxina en base a la edad del paciente. Sin embargo, se debe tener precaución en el tratamiento de las personas de edad (por ejemplo, debido a la posibilidad de insuficiencia renal, la posibilidad de cambios en la sensibilidad de neurotransmisores y la afinidad que ocurre con el envejecimiento). La dosis efectiva más baja se debe utilizar siempre, y los pacientes deben ser monitorizados cuidadosamente cuando se requiere un aumento de la dosis.

Población pediátrica:

La venlafaxina no está recomendada para uso en niños y adolescentes.

Los estudios clínicos controlados en niños y adolescentes con trastorno depresivo mayor no demostraron la eficacia y no apoyan el uso de venlafaxina en estos pacientes. No se ha establecido la eficacia y seguridad de la venlafaxina para otras indicaciones en niños y adolescentes menores de 18 años.

Uso en pacientes con insuficiencia hepática:

En pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada, en general, se debe considerar una reducción de la dosis del 50 %. Sin embargo, debido a la variabilidad interindividual en el aclaramiento, individualización de la dosificación puede ser deseable.

Existen datos limitados en pacientes con insuficiencia hepática grave. Se recomienda precaución, y una reducción de la dosis en más del 50 % debe ser considerado. El beneficio potencial debe sopesarse frente a los riesgos en el tratamiento de pacientes con insuficiencia hepática grave.

Uso en pacientes con insuficiencia renal:

Aunque es necesario que los pacientes con la tasa de filtración glomerular (TFG) entre 30-70 ml / minuto sin cambio en la dosis, se recomienda precaución. Para los pacientes que requieren hemodiálisis y en pacientes con insuficiencia renal grave (TFG < 30 ml / min), la dosis debe reducirse en un 50 %. Debido a la variabilidad interindividual en el aclaramiento en estos pacientes, individualización de la dosificación puede ser deseable.

Síntomas de abstinencia al interrumpir el tratamiento con venlafaxina:

La interrupción brusca debe ser evitada. Cuando se interrumpe el tratamiento con venlafaxina, la dosis debe ser reducida gradualmente durante un período de por lo menos una o dos semanas con el fin de reducir el riesgo de reacciones de retirada. Si los síntomas intolerables tras una disminución de la dosis o la interrupción del tratamiento, restablecer la dosis prescrita previamente puede ser considerado. Posteriormente, el médico puede continuar disminuyendo la dosis, pero a un ritmo más gradual.

Forma de administración:

Para uso oral.

Se recomienda que los comprimidos de venlafaxina de liberación prolongada tomarse con comida, aproximadamente a la misma hora cada día. Los comprimidos deben tragarse enteros con líquido y no se dividen, aplastados, se mastican o se disuelven. Los pacientes tratados con comprimidos de venlafaxina de liberación inmediata pueden cambiar a venlafaxina comprimidos de liberación prolongada en una dosis diaria equivalente más cercano. Por ejemplo, comprimidos de venlafaxina de liberación inmediata de 37,5 mg dos veces al día pueden cambiar a venlafaxina comprimidos de liberación prolongada de 75 mg una vez al día. los ajustes de dosis individuales pueden ser necesarios.

El comprimido de liberación prolongada no se deformará durante toda la digestión liberando el ingrediente activo y se elimina intacto en las heces.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración tabletas de liberación prolongada que contienen Venlafaxina 225 mg
- Estudios farmacocinéticos y los perfiles comparativos que soportan la validez de las formulaciones de las cuatro concentraciones del producto.
- Inserto 02.07.2015
- Información para prescribir 2.7.2015

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

3.1.9. NUEVA DOSIFICACIÓN

3.1.9.1. EMULSIÓN DE SCOTT SABORES TRADICIONAL, FRUTA, CEREZA Y NARANJA

Expediente : 20003504
Radicado : 2015171097
Fecha : 17/12/2015
Interesado : Glaxosmithkline Colombia S.A.

Composición:

Cada 100 mL de emulsión contiene: aceite de hígado de bacalao USP, vitamina A palmitato/vitamina D, que aportan vitamina A 26625,0 UI, Vitamina D 2662,5 UI.

Forma farmacéutica: Emulsión oral

Indicaciones: Deficiencias de vitaminas A Y D.

Contraindicaciones: No use si usted es alérgico al aceite de hígado de bacalao u otro ingrediente del producto.

Precauciones y advertencias:

No exceder la dosis recomendada. En caso de que se presente esta situación, consulte a su médico.

No use si usted tiene alergia al pescado

Consulte al médico antes del uso del producto si tiene problemas de hígado o riñón

Manténgase fuera de la vista y del alcance de los niños.

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

- Modificación de Grupo etario.
- Información para prescribir versión 7.0 (Diciembre 2015) GDS V.2.0
- Información para el consumidor (textos para incluir los empaques o para generar inserto) versión 7.0 (Diciembre 2015) GDS V.2.0.

Nuevo grupo etario:

Niños de 4 años en adelante, Adultos

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el producto de referencia cumple con las concentraciones para ser clasificado como suplemento dietario y no encuentra soporte clínico para las indicaciones propuestas que justifique su clasificación como medicamento.

3.2. ESTUDIOS DE BIOEQUIVALENCIA

3.2.1. DABIGATRAN CÁPSULA

Expediente : 20103350
 Radicado : 2015166036 / 2016091881
 Fecha : 08/07/2016
 Interesado : Laboratorios Legrand S.A.

Composición:

Cada cápsula contiene Dabigatran Etxilato mesilato equivalente a Dabigatran 150mg

Cada cápsula contiene Dabigatran Etxilato mesilato equivalente a Dabigatran 110mg

Cada cápsula contiene Dabigatran Etxilato mesilato equivalente a Dabigatran 75mg

Forma farmacéutica: Cápsula Dura.

Indicaciones: Prevención del accidente cerebro vascular y del embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular. Alternativo a la warfarina en el tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) aguda. Alternativo a la warfarina en la prevención de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) recurrente.

Contraindicaciones:

1. Hipersensibilidad conocida al Dabigatran o a alguno de los excipientes del producto.
2. Pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina < 30 ml/min).
3. Manifestaciones hemorrágicas, pacientes con diátesis hemorrágica o pacientes con alteración espontánea o farmacológica de la hemostasia.
4. Lesiones en órganos con riesgo de sangrado clínicamente significativo, incluyendo accidente cerebrovascular hemorrágico dentro de los últimos 6 meses.
5. Pacientes con intervención espinal o catéter epidural durante la primera hora después de su remoción.
6. Tratamiento sistémico concomitante con inhibidores fuertes de la glicoproteína P, por ejemplo: ketoconazol.
7. Pacientes con prótesis de válvulas cardíacas que requieran tratamiento anticoagulante.

8. Combinación con otros anticoagulante incluyendo:

Heparina no fraccionada, excepto a dosis usadas para mantener un catéter arterial o venoso central abierto.

Heparinas de bajo peso molecular como enoxaparina y dalteparina

Derivados de heparina

Agentes antitrombóticos

Anticoagulantes orales como warfarina, excepto en circunstancias como el cambio de terapia desde o hacia Dabigatran Etxilato.

9. Pacientes con prótesis de válvula cardíaca que requiera anticoagulación debido al estado de la válvula misma

Advertencias: Insuficiencia hepática: Los pacientes con elevación de enzimas hepáticas > 2 LSN se excluyeron de los ensayos clínicos controlados que investigan la prevención del TEV siguientes a la cirugía de reemplazo de cadera o rodilla.

No se dispone de experiencia en el tratamiento para esta subpoblación de pacientes y por lo tanto no se recomienda el uso de dabigatrán etexilato en esta población.

Riesgo hemorrágico: El dabigatrán etexilato se debe utilizar con precaución en condiciones con un aumento del riesgo de hemorragia y en situaciones con el uso concomitante de fármacos que afectan la hemostasia mediante la inhibición de la agregación plaquetaria. El sangrado puede ocurrir en cualquier sitio durante la terapia con dabigatrán etexilato. Una caída inexplicable en la hemoglobina y / o hematocrito o la presión sanguínea debe conducir a la búsqueda de un sitio de la hemorragia.

El uso concomitante de ticagrelor aumenta la exposición a dabigatrán y puede mostrar interacción farmacodinámica, que puede resultar en un aumento del riesgo de hemorragia.

El uso de ácido acetilsalicílico (ASA), clopidogrel o cualquier fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE), así como la presencia de esofagitis, gastritis o aumento del reflujo gastroesofágico incrementa el riesgo de sangrado gastrointestinal.

El riesgo de sangrado puede ser mayor en los pacientes tratados concomitantemente con la administración de inhibidores de la recaptación selectiva de serotonina o inhibidores selectivos de la recaptación de norepinefrina serotonina.

Se recomienda una estrecha monitorización clínica (en busca de signos de sangrado o anemia) durante todo el periodo de tratamiento, especialmente si se combinan los factores de riesgo.

La presencia de lesiones, condiciones, procedimientos y / o tratamiento farmacológico (como AINE, antiagregantes plaquetarios, que aumentan significativamente el riesgo de

sangrado mayor y requiere una evaluación beneficio -riesgo. Dabigatrán etexilato se debe dar solamente si los beneficios superan los riesgos de sangrado

Dabigatrán etexilato no requiere en general, una monitorización anticoagulante de rutina. Sin embargo, la medición de la anticoagulación relacionada con el dabigatran puede ser útil para evitar la excesiva exposición en presencia de factores de riesgo adicionales.

Los pacientes que desarrollan insuficiencia renal aguda deben discontinuar el dabigatrán etexilato.

No hay suficientes datos disponibles en pacientes con peso corporal inferior a 50 kg.

Cuando se producen sangrados severos el tratamiento debe interrumpirse y se debe investigar la razón de la hemorragia

Los medicamentos que pueden aumentar el riesgo de hemorragia no deben administrarse concomitante o se deben administrar con precaución al usar dabigatrán etexilato.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016005799 emitido mediante Acta No. 08 de 2016, numeral 3.2.10, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los estudios farmacocinéticos, perfiles de disolución y estudios de Bioequivalencia del producto Dabigatran Cápsulas versus el producto de referencia Pradaxa Cápsulas en las concentraciones por 150, 110 y 75mg.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presento respuesta al concepto emitido mediante Acta No. 08 de 2016, numeral 3.2.10., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia para dabigatrán 150 mg frente al producto de la referencia Pradaxa de Boeringer Ingelheim y negar los perfiles de disolución para la concentración de 75 mg ya que no se adjuntaron los resultados a pH 4.5 ni 6.8

3.2.2. TACROLIMUS 5.0 mg

Expediente : 20103299
 Radicado : 2015165605 / 2016091377
 Fecha : 07/07/2016
 Interesado : Veros Health S.A.S.
 Fabricante : Panacea Biotec Ltd

Composición: Cada Cápsula contiene 5.11mg de Tacrolimus monohidrato equivalente a 5mg de Tacrolimus.

Forma farmacéutica: Cápsula

Indicaciones: Tacrolimus está indicado para la profilaxis del rechazo de órganos en pacientes que reciben trasplantes renales, de hígado y corazón.

Tratamiento de rechazo de trasplante resistente al tratamiento con otros inmunosupresores

Contraindicaciones: Está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a tacrolimus

Una lista completa de contraindicaciones para tacrolimus sistémico y tópico en los adultos y los niños se publica en la sección "Contraindicaciones / Precauciones" de la siguiente manera:

- Lactancia materna
- Exposición ocular
- Hipersensibilidad a aceite de ricino polioxietilado
- Broncoespasmo agudo
- Pacientes negros
- Enfermedad cardíaca
- Cardiomiopatía
- Niños.
- Diabetes mellitus.
- Desequilibrio electrolítico.
- Dermatitis exfoliativa
- Infección micótica
- Insuficiencia cardíaca
- Enfermedad hepática
- La infección por herpes
- Hiperglucemia.
- Hiperpotasemia
- Hipertensión
- Hipotensión
- Ictiosis
- Inmunosupresión
- Bebés
- Infección
- La administración intravenosa
- Linfoma
- Mononucleosis
- Enfermedad neoplásica

- Vendaje oclusivo
- Oliguria
- Embarazo
- Prolongación del intervalo QT
- Enfermedad renal
- Insuficiencia renal
- Insuficiencia renal
- Trastorno de convulsiones
- Convulsiones
- Cáncer de piel
- La exposición al sol (UV)
- Vacunación
- Varicela
- Infección viral

Advertencias: Las advertencias más importantes para el uso sistémico de tacrolimus pueden ser compiladas de la siguiente manera:

Aumento de la susceptibilidad a la infección puede ocurrir con el uso ya sea sistémica o tópica. Infecciones bacterianas, virales, por protozoos y por hongos se producen habitualmente durante la terapia inmunosupresora y puede ser fatal. La reactivación de una infección viral latente, especialmente infección por herpes, puede ocurrir con la terapia inmunosupresora. El tratamiento con tacrolimus tópico puede ser asociado con un mayor riesgo de infección por varicela zoster (varicela o herpes) e infección de herpes simple. En la presencia de estas infecciones, el equilibrio de los riesgos y beneficios asociados con el tratamiento con tacrolimus tópico debe ser evaluado. Los pacientes deben ser instruidos para reportar signos de infección con prontitud. Sólo médicos con experiencia en terapia inmunosupresora y el trasplante de órganos deben utilizar tacrolimus sistémico, y el médico responsable de la terapia de mantenimiento debe tener completa información necesaria para el seguimiento del paciente. Los pacientes que inician el tratamiento con tacrolimus sistémico deben estar en centros equipados y dotados de laboratorio adecuado y servicios médicos de apoyo.

La inmunosupresión por la utilización de tacrolimus (sistémica o tópica) puede tener una influencia sobre el posible desarrollo de enfermedades neoplásicas, especialmente cáncer de piel, linfoma, u otros trastornos linfoproliferativos. Casos raros de tumores malignos (por ejemplo, la piel y linfoma) se han reportado, pero la relación causal no ha sido establecida.

El tratamiento con tacrolimus sistémico está asociado con nefrotoxicidad significativa. Los pacientes con enfermedad renal preexistente o insuficiencia renal deben ser vigilados cuidadosamente por un mayor deterioro de la función renal mientras reciben tacrolimus. En los pacientes con trasplante renal, el tratamiento con tacrolimus se debe

retrasar hasta 48 horas o más en pacientes con oliguria postoperatoria o insuficiencia renal (es decir, la creatinina sérica ≥ 4 mg / dl). Supervise cuidadosamente a estos pacientes; dosis de tacrolimus inferiores pueden estar justificadas. En los pacientes que desarrollan insuficiencia renal mientras reciben tacrolimus, la evaluación ecocardiográfica debe ser considerada. Evitar el uso concomitante de fármacos nefrotóxicos, especialmente ciclosporina (ver Interacciones medicamentosas). Niveles en sangre total de tacrolimus deben ser monitoreados con frecuencia en estos pacientes [Farmacología Clínica 2008].

Los pacientes con enfermedad hepática o deterioro y los que reciben otros medicamentos que pueden afectar al metabolismo de tacrolimus (ver Interacciones medicamentosas) tienen riesgo de toxicidad por tacrolimus. En pacientes con disfunción hepática grave (puntaje Pugh > 10), el aclaramiento medio de tacrolimus es sustancialmente menor, con independencia de la vía de administración, en comparación con los voluntarios sanos o pacientes con disfunción hepática leve (media Pugh 6.2). El uso de tacrolimus en pacientes con trasplante de hígado que sufren insuficiencia hepática después del trasplante puede estar asociada con un mayor riesgo de padecer insuficiencia renal relacionada con los altos niveles sanguíneos de tacrolimus.

Tacrolimus sistémico debe utilizarse con precaución en pacientes con hipertensión preexistente. El tratamiento con tacrolimus se asocia con hipertensión leve o moderada, pero también puede causar hipertensión grave. El tratamiento antihipertensivo puede ser requerido. Diuréticos ahorradores de potasio se debe evitar ya que tacrolimus puede causar hiperpotasemia. Además, usar bloqueadores de canal de calcio cautelosamente porque algunos pueden interferir con el metabolismo de tacrolimus (ver Interacciones medicamentosas). Para evitar el desequilibrio electrolítico, el potasio sérico, así como otros electrolitos séricos deben ser monitoreados durante el tratamiento con tacrolimus.

Utilice tacrolimus sistémico con precaución en pacientes con miocardiopatía preexistente u otra enfermedad cardíaca asociada con la disfunción ventricular izquierda (por ejemplo, insuficiencia cardíaca). Hipertrofia miocárdica inducida por Tacrolimus ha sido reportado en bebés, niños y adultos, y que parece ser reversible en la mayoría de los casos después de la reducción de la dosis o la interrupción de la terapia. En los pacientes que desarrollan insuficiencia renal o manifestaciones clínicas de disfunción ventricular mientras reciben tacrolimus, la evaluación ecocardiográfica debe ser considerado. Si se diagnostica la hipertrofia miocárdica, se debe considerar la reducción de la dosis o la suspensión del tacrolimus. Aunque la causalidad no ha sido establecida, se ha informado de algunos reportes de casos de prolongación del intervalo QT y torsade de pointes durante el tratamiento con tacrolimus [4049] [4050]. Hasta que se disponga de más datos, utilice tacrolimus con precaución en pacientes con riesgo de prolongación del intervalo QT (por ejemplo, el síndrome de QT largo congénito).

Los niveles altos de tacrolimus se asocian con la neurotoxicidad incluyendo convulsiones. Tacrolimus en todos los niveles en sangre deben ser controlados cuidadosamente en pacientes con un trastorno convulsivo, especialmente en pacientes con disfunción renal o hepática concurrente.

Diabetes mellitus postrasplante dependiente de insulina ha sido reportada en pacientes con trasplante renal tratados con tacrolimus. Los pacientes negros e hispanos con postrasplante renal estaban en un mayor riesgo de desarrollo de diabetes mellitus postrasplante. El riesgo de desarrollo de diabetes mellitus postrasplante se incrementó con el aumento de las concentraciones valle en sangre de tacrolimus y el aumento de las dosis de corticosteroides. Los pacientes con hiperglucemia preexistente pueden requerir alteraciones en la terapia hipoglucemiante.

Tacrolimus se clasifica como categoría C de riesgo de embarazo de FDA. Tacrolimus atraviesa la placenta y pasa a la leche materna. Estudios adecuados en mujeres embarazadas no se han llevado a cabo, pero el uso de tacrolimus durante el embarazo se ha asociado con hiperpotasemia neonatal y disfunción renal. La experiencia con tacrolimus tópico en las mujeres embarazadas es muy limitada para permitir la evaluación de la seguridad de su uso durante el embarazo. Tacrolimus debe utilizarse durante el embarazo sólo cuando sea claramente necesario. La lactancia debe interrumpirse mientras que los pacientes están recibiendo tacrolimus.

Los pacientes que reciben las vacunaciones durante el tratamiento inmunosupresor o en las 2 semanas antes de comenzar la terapia sistémica se deben considerar no inmunizados y deben ser revacunados al menos 3 meses después de suspender el tratamiento. Aquellos sometidos a terapia inmunosupresora no se deben exponer a otras personas que han recibido recientemente la vacuna antipoliomielítica oral. La vacunación contra el sarampión, las paperas y la rubéola no está contraindicada para los contactos cercanos de pacientes inmunocomprometidos, incluyendo profesionales de la salud. Inmunoprofilaxis pasiva con inmunoglobulinas puede estar indicada para personas inmunocomprometidas en lugar de o además de la vacunación. Cuando se expone a una enfermedad prevenible por vacunación, como el sarampión, los niños severamente inmunocomprometidos deben ser considerados susceptibles, independientemente de su historial de vacunación.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016005804 emitido mediante Acta No. 08 de 2016, numeral 3.2.7, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los estudios de bioequivalencia para Tacrolimus 5.0 mg cápsulas y Evaluación del inserto.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presento respuesta satisfactoria al concepto emitido mediante Acta No. 08 de 2016, numeral 3.2.7., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aceptar el estudio de bioequivalencia para el producto Tacrolimus cápsula de 5 mg fabricado por Panacea Biotec con domicilio en India, frente al medicamento de referencia Prograf de Astellas Pharma.

3.2.3. DOLVIO

Expediente : 20110178
 Radicado : 2016071977
 Fecha : 31/05/2016
 Interesado : RB Pharmaceuticals S.A.S.
 Fabricante : Alkem Laboratories LTD

Composición: Cada tableta de liberación modificada contiene:

Capa I: 332.500 mg de Paracetamol

Capa II: 332.500 mg de Paracetamol

Recubrimiento Tableta (Capa I y Capa II): Instacoat Universal IC-U-1308 (Blanco) 9.000 mg.

Forma farmacéutica: Tabletas de Liberación Modificada

Indicaciones: El paracetamol en tabletas de liberación modificada es efectivo para el alivio de dolor persistente asociado con osteoartritis y dolores musculares y de dolores tales como el dolor de espalda. El paracetamol en tabletas de liberación modificada también proporciona alivio efectivo y temporal del dolor y la molestia asociados con el dolor de cabeza, dolor de cabeza por tensión, dolores menstruales, dolor dental y dolor luego de procedimientos dentales, gripa y resfrío. Reduce la fiebre.

Contraindicaciones: El paracetamol en tabletas de liberación modificada es contraindicado en pacientes con una historia previa de hipersensibilidad o reacción idiosincrática al paracetamol o a cualquiera de sus excipientes.

Advertencias: La enfermedad subyacente de hígado aumenta el riesgo de daño a ese órgano relacionado con paracetamol. Los pacientes que hayan sido diagnosticados con insuficiencia de hígado o riñón deben buscar asesoramiento médico antes de tomar este medicamento.

Si los síntomas persisten, debe buscarse asesoramiento médico.

Mantener fuera de la vista y el alcance de los niños.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación del estudio de Bioequivalencia para el Paracetamol Tabletas de Liberación Modificada por 665 mg (DOLVIO) perteneciente a Alkem Laboratories LTD., INDIA; para solicitud de Registro Sanitario, adicionalmente solicita la aprobación del inserto versión 00, 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 indicar las razones por las cuales se utilizó como medicamento de referencia a Panadol® Osteo (paracetamol tabletas de liberación modificada 665 mg), se recuerda que debe utilizar un medicamento que haya demostrado seguridad y eficacia mediante estudios clínicos.

La Sala, considera que el interesado debe indicar la ventaja terapéutica del medicamento en evaluación frente al medicamento de liberación convencional, ya que la posología propuesta indica que se debe consumir dos tabletas tragadas completas tres veces al día cada 6 a 8 horas y máximo 6 tabletas en 24 horas, lo cual no difiere en gran medida de la posología de liberación convencional.

Adicionalmente, la Sala considera con este régimen posológico se estaría excediendo el límite establecido para Colombia, de acuerdo con lo conceptuado en el Acta No. 03 de 2014, numeral 3.6.1 y teniendo en cuenta que la concentración máxima por unidad posológica no debe exceder de 500 mg, se deben adjuntar los perfiles de disolución de la forma farmacéutica propuesta, de tal forma que se evidencie que la liberación del principio activo de cada capa inmediata y la capa de liberación prolongada se da en tiempos independientes.

Por último, la Sala considera que el interesado debe allegar la evidencia que demuestre que no se produce efecto de liberación abrupta (Dose dumping), indicar el tamaño del lote utilizado del test sobre el cual se realizó el estudio en condiciones post-prandiales y el tamaño del lote industrial y allegar el soporte que demuestre que el centro en el cual se desarrolló el estudio se encuentra certificado o reconocido por una autoridad sanitaria de referencia de acuerdo con lo establecido en el artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016.

3.2.4. TRATOBEN 2.5 mg

Expediente : 20099153
Radicado : 2015125561
Fecha : 26/05/2016

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

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

Acta No. 25 de 2016 SEMPB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V0 01/04/2015



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1

Interesado : Pisa Farmacéutica de Colombia S.A.
 Fabricante : Laboratorios pisa S.A. de C.V

Composición: Cada tableta contiene 2.5 mg de metotrexato.

Forma farmacéutica: Tabletas

Indicaciones: Enfermedades neoplásicas: Metotrexato está indicado solo o en combinación con otras drogas, en la terapia de mantenimiento de diferentes afecciones neoplásicas como leucemias linfoblásticas agudas, leucemias meníngeas, carcinosarcoma, tumores linfoblásticos, linfosarcomas, linfoma de Burkitt, sarcoma osteogénico y tumores de vejiga, cerebro, mama, cervix, cabeza y cuello, pulmón, ovario y testículo. Otras enfermedades: Psoriasis, Artritis reumatoide, incluyendo artritis reumatoide juvenil de curso poliarticular.

Contraindicaciones: Metotrexato está contraindicado en embarazo, lactancia, alveolitis pulmonar y disfunciones hepáticas y/o renales.

Advertencias: No se debe administrar Metotrexato durante el embarazo y la lactancia. Se debe evitar el embarazo durante un periodo mínimo de tres meses después de recibir tratamiento con metotrexato.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016004250 emitido mediante Acta No. 05 de 2016, numeral 3.2.25, con el fin de continuar con el proceso de aprobación del Estudio Farmacocinético de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria al concepto emitido mediante Acta No. 05 de 2016, numeral 3.2.25., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aceptar el estudio de bioequivalencia para el producto Tratoben frente al medicamento de referencia Ledertrexate tabletas 2,5 mg de Wyeth.

3.2.5. TOPIRAMATO TABLETAS 25mg TOPIRAMATO TABLETAS 50mg TOPIRAMATO TABLETAS 100mg

Expediente : 20102195
 Radicado : 2015155490 / 2016074632
 Fecha : 03/06/2016

Interesado : Willow Pharma S.A.S.
 Fabricante : Hangzhou Minsheng BinJiang Pharmaceutical Co., Ltd.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 25mg de Topiramate
 Cada tableta recubierta contiene 50mg de Topiramate
 Cada tableta recubierta contiene 100mg de Topiramate

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: Como coadyuvante en pacientes con crisis epilépticas parciales con o sin crisis secundarias generalizadas. Crisis parciales en niños. Síndrome Lennox-Gastaut en adultos y niños. Crisis convulsiva tónico – clónico generalizadas en adultos y niños. Monoterapia y migraña

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de sus componentes, embarazo y lactancia, niños menores de 12 años. Debe ser retirado gradualmente para minimizar el potencial incremento de la frecuencia de los ataques. Algunos pacientes con predisposición a la nefrolitiasis pueden incrementar el riesgo de formación de cálculos renales, por lo que se recomienda adecuada hidratación para reducir este riesgo. Produce ideas de autolesión o suicidio.

Miopía aguda y secundaria, cierre angular glaucoma, defectos del campo visual. Oligohidrosis e hipertermia, acidosis metabólica, conductas e ideas suicidas, reacciones adversas cognitivas / neuropsiquiátricas. Toxicidad fetal. Retiro de fármacos antiepilépticos (FAE), muerte súbita inexplicada en la epilepsia (súdep), hiperamonemia y encefalopatía (sin y con uso concomitante de ácido valproico), cálculos renales, hipotermia con uso concomitante de ácido valproico, parestesia.

Ajuste de la dosis en la insuficiencia renal, función hepática disminuida, monitoreo: pruebas de laboratorio

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016004252 emitido mediante Acta No. 05 de 2016, numeral 3.2.20, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los estudios de Biodisponibilidad para el Topiramato Tabletas y la aprobación del inserto en versión 1, para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presento respuesta al concepto emitido mediante Acta No. 05 de 2016, numeral 3.2.20., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia para la concentración de 25 mg frente al producto de referencia Topamax tabletas y

negar las concentraciones de 50 mg y 100 mg por cuanto no se presentaron los perfiles de disolución comparativos solicitados y no se justifica la elección de la concentración de 25 mg para el estudio *in vivo*.

3.2.6. CREATINON

Expediente : 20103659
Radicado : 2015168301 / 2016074221
Fecha : 03/06/2016
Interesado : Altadis Farmaceutica S.A.S.
Fabricante : West Pharma

Composición: Cada tableta recubierta contiene 2.5mg de Letrozole.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: Adyuvante en el tratamiento de mujeres post menopáusicas con receptores positivos de cáncer temprano de seno.

Coadyuvante prolongado en el tratamiento hormono-dependiente de cáncer temprano de seno en mujeres post menopáusicas que han recibido terapia estándar previa con tamoxifeno por 5 años.

Tratamiento de primera línea en mujeres post menopáusicas en tratamiento hormono-dependiente de cáncer de seno avanzado.

Tratamiento en cáncer de seno avanzado en mujeres con desvío de estado menopáusico o artificialmente inducido después de progresión de la enfermedad o recaída que han sido previamente tratadas con terapia antiestrógenos

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de sus excipientes. Estado endocrino premenopáusico Embarazo Lactancia.

Advertencias: En pacientes cuyo estado postmenopáusico sea confuso, deben evaluarse los niveles LH, FSH y/o de estradiol antes de iniciar el tratamiento con el fin de establecer claramente el estado menopáusico.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016004254 emitido mediante Acta No. 05 de 2016, numeral 3.2.13, con el fin de continuar con el proceso de aprobación del estudio clínico para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presento respuesta satisfactoria al concepto emitido mediante Acta No. 05 de 2016, numeral 3.2.13., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia para el producto Creatinon tabletas recubiertas 2.5 mg, frente al medicamento de referencia Femara de Novartis.

3.2.7. DOXICICLINA SR

Expediente : 20103615
 Radicado : 2015168108 / 2016075480
 Fecha : 07/06/2016
 Interesado : Laboratorios Synthesis S.A.S.
 Fabricante : Laboratorios Synthesis S.A.S.

Composición: Cada cápsula contiene 40 mg de doxiciclina (como monohidrato).

Forma farmacéutica: Cápsula dura de liberación modificada

Indicaciones: Está indicado para reducir las lesiones papulopustulosas en pacientes adultos con rosácea facial.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo, a otras tetraciclina o a alguno de los excipientes.

Bebés y niños hasta los 12 años.

Segundo y tercer trimestre del embarazo.

No se debe prescribir doxiciclina a los pacientes que se sabe o se cree que tienen aclorhidria, ni a aquellos que se hayan sometido a operaciones de derivación o exclusión del duodeno.

Advertencias: Oracea contiene doxiciclina en una formulación diseñada para inducir niveles plasmáticos inferiores al umbral antimicrobiano. Oracea no debe utilizarse para tratar infecciones provocadas por organismos sensibles (o presuntamente sensibles) a la doxiciclina.

Las formas farmacéuticas sólidas de las tetraciclinas pueden provocar irritación y ulceración esofágica. Para evitar la irritación y ulceración esofágica, hay que tomar líquidos adecuados (agua) con este medicamento. Los pacientes deben ingerir Oracea de pie o sentados en posición erguida.

Aunque durante los ensayos clínicos de Oracea no se observó proliferación de microorganismos oportunistas, tales como levaduras, el tratamiento con tetraciclinas a dosis más elevadas puede ocasionar un crecimiento excesivo de microorganismos no sensibles, incluidos los hongos. Aunque no se observó en los ensayos clínicos con Oracea, el uso de tetraciclinas a dosis más elevadas puede aumentar la incidencia de candidiasis vaginal. Oracea debe utilizarse con precaución en pacientes con un historial de predisposición a la proliferación de candidosis. Si se sospecha una sobreinfección, deben adoptarse medidas adecuadas, incluyendo la decisión de interrumpir la administración de Oracea.

El tratamiento con dosis más elevadas de tetraciclinas está asociado con la aparición de bacterias intestinales resistentes, tales como enterococos y enterobacterias. Aunque no se ha observado durante los ensayos clínicos llevados a cabo con doxiciclina a dosis baja (40 mg/día), no se puede excluir el riesgo de aparición de resistencia en la microflora normal en pacientes tratados con Oracea.

Los niveles sanguíneos de doxiciclina en pacientes tratados con Oracea son inferiores a los que presentan los paciente tratados con formulaciones antimicrobianas convencionales de doxiciclina. No obstante, como no existen datos que respalden la seguridad en la insuficiencia hepática a esta dosis baja, Oracea debe administrarse con precaución a pacientes con insuficiencia hepática o a aquellos pacientes que usan medicamentos potencialmente hepatotóxicos. La acción antianabolizante de las tetraciclinas puede provocar un aumento del Nitrógeno ureico en sangre (BUN). Los estudios realizados hasta la fecha indican que éste no se produce con el uso de doxiciclina en pacientes con insuficiencia renal.

Hay que tener precaución en el tratamiento de pacientes con miastenia grave, ya que pueden correr el riesgo de empeoramiento de la enfermedad.

Hay que recomendar a todos los pacientes que reciben doxiciclina, incluyendo Oracea, que eviten una exposición excesiva al sol, o a la luz ultravioleta artificial, mientras reciben doxiciclina, y que interrumpan el tratamiento si se produce fototoxicidad (p.ej., erupción cutánea, etc.). Hay que considerar el uso de un protector solar o filtro solar. Debe interrumpirse el tratamiento ante el primer signo de fotosensibilidad.

Frecuentemente, con el uso de medicamentos antimicrobianos en general, existe el riesgo de presentar colitis pseudomembranosa con el tratamiento con doxiciclina. En caso de presentar diarrea durante el tratamiento con Oracea, hay que considerar la posibilidad de que se trate de colitis pseudomembranosa, e iniciar un tratamiento adecuado. Éste puede incluir la interrupción de la administración de doxiciclina y la iniciación de un tratamiento antibiótico específico. En esta situación, no se deben emplear agentes inhibidores del peristaltismo.

No se debe utilizar Oracea en pacientes con manifestaciones oculares de rosácea (tales como rosácea ocular o blefaritis/orzuelo interno) ya que en esta población los datos acerca de la eficacia y de la seguridad son limitados. Si estas manifestaciones aparecen durante el tratamiento, debe interrumpirse la administración de Oracea y el paciente debe ser derivado a un oftalmólogo.

El uso de tetraciclinas en humanos durante el desarrollo dentario puede provocar una decoloración permanente de los dientes (amarillo-gris-pardo). Esta reacción es más frecuente durante el uso del medicamento a largo plazo, pero también se ha observado después de ciclos repetidos de corta duración. También se han notificado casos de hipoplasia del esmalte. Como otras tetraciclinas, la doxiciclina forma un complejo cálcico estable en cualquier tejido osteogénico. En bebés prematuros a los que se administró tetraciclina oral a dosis de 25 mg/kg cada 6 horas, se ha observado una reducción del crecimiento del peroné. Esta reacción demostró ser reversible cuando se interrumpió la administración del medicamento.

En caso de una reacción de hipersensibilidad aguda grave (esto es, anafilaxia), debe interrumpirse el tratamiento con Oracea, y se deben adoptar las medidas de urgencia habituales (esto es, administración de antihistamínicos, corticosteroides, simpaticomiméticos y, si es necesario, respiración artificial).

Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, problemas de absorción a la glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016004253 emitido mediante Acta No. 05 de 2016, numeral 3.2.10 con el fin de continuar con el proceso de aprobación del estudio de equivalencia in vitro, en el cual se compararon los perfiles de disolución a diferentes pHs (1.2; 4.5; 6.0 y; 6.8) del producto Doxiciclina SR cápsulas, que contiene doxiciclina 40 mg de liberación modificada, contra el productor innovador o referencia en el mercado, Oracea, que contiene 40 mg de doxiciclina de liberación modificada con registro INVIMA: 2015M-0016283 cuyo titular es Laboratorios Galderma S.A.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presento respuesta al concepto emitido mediante Acta No. 05 de 2016, numeral 3.2.10., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el producto Oracea es un medicamento de liberación modificada en el cual 30 mg de doxiciclina se liberan a pH ácido a partir de microgránulos y 10 mg se liberan en el intestino y que para establecer bioequivalencia frente a un producto de liberación modificada ya sea prolongada

o retardada no se aceptan bioexenciones y debe ser evaluada *in vivo* en ayuno y en condiciones postprandiales, por lo cual se recomienda negar el estudio de la referencia. Sin embargo dado que por el momento en Colombia no se están exigiendo estudios de bioequivalencia para los productos gastroresistentes, la Sala considera que el interesado puede continuar con la solicitud de Registro Sanitario.

3.2.8. RABICID 20

Expediente : 20110163
Radicado : 2016071743
Fecha : 31/05/2016
Interesado : RB Pharmaceuticals S.A.S.
Fabricante : Alkem Laboratories LTD

Composición: Cada tableta de liberación retardada contiene 20mg de Rabeprazol sódico.

Forma farmacéutica: Tabletas de Liberación Retardada.

Indicaciones: Curación de GERD erosivo o ulcerativo en adultos

El rabeprazol sódico tabletas de liberación retardada, se indica para el tratamiento a corto plazo (4 a 8 semanas) en la curación y el alivio sintomático de la enfermedad de reflujo gastroesofágico erosivo o ulcerativo (GERD). Para aquellos pacientes que no se han curado luego de 8 semanas de tratamiento, pueden considerarse 8 semanas adicionales de tabletas de rabeprazol sódico tabletas de liberación retardada

Mantenimiento de la curación de GERD erosivo o ulcerativo en adultos

El rabeprazol sódico tabletas de liberación retardada, se indica para mantener la curación y la reducción en la tasa de recurrencia de los síntomas de acidez en pacientes con enfermedad de reflujo gastroesofágico erosivo o ulcerativo (Mantenimiento de GERD).

Los estudios controlados no se extienden más allá de 12 meses.

Tratamiento de los síntomas de GERD en adultos

El rabeprazol sódico tabletas de liberación retardada, se indica para el tratamiento de la acidez diurna y nocturna y de otros síntomas asociados con el GERD en adultos por hasta cuatro semanas.

Curación de úlceras duodenales en adultos

El rabeprazol sódico tabletas de liberación retardada, se indica para el tratamiento a corto plazo (hasta 4 semanas) en la curación y alivio sintomático de úlceras duodenales. La mayoría de los pacientes sanan dentro de 4 semanas.

Erradicación de *Helicobacter pylori* para reducir el riesgo de recurrencia de úlceras duodenales en adultos.

El rabeprazol sódico tabletas de liberación retardada, en combinación con la amoxicilina y la claritromicina como parte de un régimen de tres medicamentos, es indicado para el tratamiento de pacientes con infección por *H. pylori* y enfermedad de úlcera duodenal (activa o sufrida en los 5 años anteriores) para erradicar el *H. pylori*. Se ha demostrado que la erradicación del *H. pylori* reduce el riesgo de recurrencia de úlcera duodenal.

En los pacientes en los que fracasa la terapia debe hacerse una prueba de susceptibilidad. Si se demuestra resistencia a la claritromicina o no es posible la prueba de susceptibilidad, debe instituirse una terapia antimicrobiana alternativa.

Tratamiento de condiciones hipersecretorias patológicas en adultos, incluyendo el síndrome Zollinger-Ellison

El rabeprazol sódico tabletas de liberación retardada, se indica para el tratamiento a largo plazo de las condiciones hipersecretorias patológicas, incluyendo el síndrome Zollinger-Ellison.

Tratamiento a corto plazo de los síntomas de GERD en pacientes adolescentes de 12 años de edad y mayores

El rabeprazol sódico tabletas de liberación retardada, se indica para el tratamiento de síntomas de GERD en pacientes adolescentes de 12 años de edad y mayores por 8 semanas.

Tratamiento de GERD en pacientes pediátricos de 1 a 11 años de edad

El rabeprazol sódico tabletas de liberación retardada, se indica en niños de 1 a 11 años de edad por hasta 12 semanas.

Contraindicaciones: El rabeprazol se contraindica en pacientes con hipersensibilidad conocida al rabeprazol, benzimidazoles sustituidos o a cualquier componente de la fórmula. Las reacciones de hipersensibilidad pueden incluir anafilaxis, choque anafiláctico, angioedema, broncoespasmo, nefritis intersticial aguda, y urticaria.

Advertencias: Presencia de malignidad gástrica

La respuesta sintomática a la terapia con rabeprazol no precluye la presencia de malignidad gástrica.

Los pacientes que se recuperaron de GERD fueron tratados por hasta 40 meses con rabeprazol y monitoreados con serias biopsias gástricas. Los pacientes sin infección por *H. pylori* (221 de 326 pacientes) no tuvieron cambios patológicos clínicamente importantes en la mucosa gástrica. Los pacientes con infección por *H. pylori* en la línea base (105 de 326 pacientes) tuvieron inflamación leve a moderada en el cuerpo gástrico o inflamación leve en el antro gástrico. Los pacientes con niveles leves de infección o inflamación del cuerpo gástrico tendieron a cambiar a moderada, mientras que aquellos de niveles moderados en la línea base tendieron a seguir estables. Los pacientes con niveles leves de inflamación o infección del antro gástrico tendieron a permanecer estables. En la línea base, el 8% de los pacientes tuvieron atrofia de las glándulas en el cuerpo gástrico y 15% tuvo atrofia en el antro gástrico. En el punto final, el 15% de los pacientes tuvo atrofia de las glándulas en el cuerpo gástrico y 11% tuvo atrofia en el antro gástrico. Aproximadamente el 4% de los pacientes tuvo metaplasia intestinal en algún momento durante el seguimiento, pero no se observaron cambios consistentes.

Uso concomitante con warfarina

Las interacciones en estado estable de rabeprazol y warfarina no han sido adecuadamente evaluadas en los pacientes. Ha habido reportes de elevación del índice internacional normalizado (INR, por sus siglas en inglés) - INR y tiempo de protrombina en los pacientes que recibieron un inhibidor de la bomba de protones y warfarina concomitantemente. Los incrementos del INR y el tiempo de protrombina pueden ocasionar sangrado anormal e incluso la muerte. Los pacientes tratados concomitantemente con una bomba inhibidora de protones y warfarina podrían necesitar ser monitoreados por elevaciones en INR y el tiempo de protrombina.

Nefritis intersticial aguda

Se ha observado nefritis intersticial aguda en pacientes que toman inhibidores de la bomba de protones (PPI por sus siglas en inglés) incluyendo el rabeprazol sódico tabletas de liberación retardada. La nefritis intersticial aguda puede ocurrir en cualquier momento durante la terapia con PPI y se atribuye generalmente a una reacción de hipersensibilidad idiopática. Debe discontinuarse el uso del rabeprazol sódico tabletas de liberación retardada si se desarrolla nefritis intersticial aguda.

Deficiencia de cianocobalamina (vitamina B-12)

El tratamiento diario con cualquier medicamento supresor de ácidos por un largo período de tiempo (más de 3 años por ejemplo) puede ocasionar la malabsorción de cianocobalamina (vitamina B-12) causada por hipo o aclorhidria. Se ha reportado la ocurrencia de raros casos de deficiencia de cianocobalamina en la literatura. Este diagnóstico debe ser considerado si son observados los síntomas clínicos consistentes con déficit de cianocobalamina.

Diarrea asociada al *Clostridium difficile*

Estudios observacionales publicados sugieren que la terapia con PPI, como el rabeprazol sódico tabletas de liberación retardada puede asociarse con un riesgo elevado de diarrea asociada al *Clostridium difficile*, especialmente en pacientes hospitalizados. Este diagnóstico debe considerarse para diarrea que no mejora [ver Reacciones adversas]. Los pacientes deben usar la dosis más baja y la duración más corta de la terapia con PPI apropiada para la condición que se esté tratando. Se ha reportado diarrea asociada al *Clostridium difficile* (CDAD) con el uso de todos los agentes antibacteriales.

Fractura ósea

Varios estudios observacionales en adultos publicados sugieran que la terapia con PPI puede estar asociada con un incremento en el riesgo por fracturas de cadera, muñeca o espina relacionadas con osteoporosis. El riesgo de fractura se incrementó en pacientes que recibieron altas dosis, definidas como múltiples dosis diarias, y una terapia con PPI prolongada (un año o más). Los pacientes deben usar la dosis más baja y la duración más corta de la terapia con PPI apropiada para la condición que se esté tratando. Los pacientes en riesgo de fracturas relacionadas con osteoporosis deben ser manejados de acuerdo a lo establecido por las directrices de tratamiento establecidas.

Hipomagnesemia

La hipomagnesemia, sintomática y asintomática, ha sido reportada raramente en pacientes tratados con PPI por lo menos por 3 meses, o un año en la mayoría de los casos. Los eventos adversos serios incluyen tetania, arritmia, y convulsiones. En la mayoría de los pacientes, el tratamiento de la hipomagnesemia requiere reposición del magnesio y discontinuación del PPI. Para pacientes a los que les espera un tratamiento prolongado o que toman PPI con medicamentos tales como digoxina o medicamentos que puedan causar hipomagnesemia (diuréticos por ejemplo), los profesionales del cuidado de la salud pueden considerar monitorear los niveles de magnesio antes del tratamiento con PPI y periódicamente.

Uso concomitante de rabeprazol sódico tabletas de liberación retardada con metotrexato

La literatura sugiere que el uso concomitante de los PPI con metotrexato (primordialmente en altas dosis; ver información de prescripción del metotrexato) puede elevar y prolongar los niveles séricos de metotrexato y/o su metabolito, posiblemente ocasionando toxicidades por metotrexato. Cuando se administren altas dosis de metotrexato, debe considerarse un retiro temporal de los PPI en algunos pacientes

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de Estudio de Bioequivalencia para el Rabeprazol Sódico Tabletas de Liberación Retardada por 20 mg (RABICID 20) perteneciente a ALKEM LABORATORIES LTD., INDIA; para solicitud de Registro

Sanitario, adicionalmente se solicita la aprobación del inserto versión 00 para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe aclarar el tamaño del lote evaluado ya que en el formato dice 0 tabletas, indicar cuál fue el procedimiento para la preparación del estandar interno, Rabeprazole 13C D3, ya que se evidencia en los resultados del análisis su uso, pero no está reportado dentro del protocolo de análisis y adjuntar nuevamente los cromatogramas con la información clara, que permita hacer trazabilidad de la información, porque no se evidencia a que voluntario, periodo y tiempo corresponde los cromatogramas y que permita comparar frente a las tablas (Por ejemplo aparecen los siguientes datos Sample name: CL-092-14 S04 X P1 20/24h PLA-1, pero no se puede establecer a que corresponde)

La Sala, considera que el interesado debe allegar los datos primarios obtenidos con los participantes, con el producto referencia y el producto test en los tiempos establecidos de muestreo, allegar mínimo el 20% del total de los cromatogramas del ensayo, allegar los certificados de análisis del producto test y referencia previo al inicio del estudio y aclarar por qué indican que los sujeto 28 del periodo I y 15 del periodo II se retiraron, pero en el folio 8329 indican que los sujetos retirados fueron sujeto 6 y 15.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe justificar el comportamiento de las gráficas presentadas del folio 8443 al 8472 que corresponden a ln concentración vs tiempo, ya que se evidencia un comportamiento irregular, aclarar por qué presentan diferente número de datos (N) para el tratamiento estadístico (En la tabla del folio 8488 se observa $n=60$ para C_{max} y para AUC $n=51$) y allegar el soporte que demuestre que el centro en el cual se desarrolló el estudio se encuentra certificado o reconocido por una autoridad sanitaria de referencia de acuerdo con lo establecido en el artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016.

3.2.9. ELOIRA

Expediente : 20110970
 Radicado : 2016080636
 Fecha : 16/06/2016
 Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S.

Composición: cada sistema intrauterino hormonal contiene 52mg levonorgestrel.

Forma farmacéutica: Sistema de liberación hormonal intrauterino

Indicaciones: Anticoncepción, Menorragia idiopática y profilaxis de la hiperplasia de endometrio.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto. Embarazo conocido o sospechado. Enfermedad pélvica inflamatoria actual o intercurrente. Infección del aparato genital inferior femenino. Endometritis postparto. Antecedente de aborto aséptico, durante los tres meses anteriores a la inserción del dispositivo. Cervicitis. Displasia cervical. Malignidad uterina o cervical. Tumores dependientes de progestágenos. Anomalía uterina congénita o adquirida, incluyendo los miomas que deforman la cavidad endometrial. Condiciones que predispongan a una susceptibilidad aumentada a las infecciones. Enfermedad hepática aguda o tumores hepáticos.

Precauciones y advertencias:

- Eloira® es un sistema intrauterino de liberación hormonal. Eloira está compuesto por una matriz activa de Levonorgestrel, cuyo mecanismo de acción local permite un efecto local que controla y sirve para el tratamiento de la menorragia idiopática y la prevención de la hiperplasia endometrial.
- Eloira® está compuesto por una matriz activa de Levonorgestrel, cuyo mecanismo de acción local le permite ofrecer un efecto anticonceptivo, altamente eficaz y seguro para la usuaria.
- Siempre se debe establecer la causa de la menorragia, antes de iniciar el tratamiento con Eloira. Las hemorragias irregulares pueden enmascarar algunos síntomas y signos que se pueden asociar a cáncer, pólipos o patologías endometriales y/o miometriales, que podrían requerir tipos específicos de tratamiento.
- Eloira® no es el método de tratamiento de primera elección para mujeres jóvenes nulíparas, ni para mujeres posmenopáusicas con atrofia uterina avanzada.
- No se recomienda el uso de Eloira® como un anticonceptivo de emergencia o postcoital.
- Está contraindicado el uso de Eloira® durante el embarazo, ya sea que este sea conocido o sospechado. Si la paciente queda en embarazo durante el tiempo de tratamiento con Eloira®, se sugiere el retiro del dispositivo, con el fin de disminuir el riesgo o la posibilidad de un aborto o parto prematuro. Aunque el retiro de los sistemas hormonales intrauterinos se puede asociar a un riesgo de aborto espontáneo, este riesgo es menor a aquel que se puede observar, si los dispositivos intrauterinos permanecen a lo largo del curso de la gestación. Si Eloira® no puede ser retirado, a la paciente se le deben informar y explicar con claridad los riesgos de la exposición hormonal o las consecuencias de un aborto o

parto prematuro, incluyendo aquellos que podrían afectar al feto o neonato. Se recomienda el control estricto y cuidadoso de este tipo de gestaciones.

- Las pacientes con antecedentes de embarazo ectópico, infecciones pélvicas o cirugías tubáricas, tienen riesgos mayores de presentar un embarazo ectópico, en caso de quedar embarazadas durante el tiempo de tratamiento con Eloira®. Debe considerarse la posibilidad de un embarazo ectópico en aquellas pacientes usuarias de Eloira®, que presenten dolor abdominal inferior de inicio reciente, asociado a sangrado vaginal, todos ellos después de un tiempo de amenorrea.
- La matriz activa de Eloira® está compuesta de Levonorgestrel. El consumo de Levonorgestrel durante la lactancia materna no afecta la cantidad o la calidad de la leche materna. Las concentraciones de Levonorgestrel en la leche materna (aproximadamente 0.1% de la dosis diaria) no representan un riesgo para el bebé lactante. Eloira puede ser usado como método de tratamiento durante la lactancia, después de transcurridas seis semanas de puerperio.
- Durante los primeros meses de tratamiento con Eloira® se pueden presentar sangrados irregulares o manchados. Por esta razón, siempre se debe estudiar la posibilidad o presencia de patología endometrial, antes de la inserción de Eloira®.
- El desarrollo gradual de oligomenorrea o amenorrea es esperable durante el tiempo de tratamiento con Eloira®. Aproximadamente la mitad de las mujeres que usan sistemas intrauterinos de liberación hormonal, pueden llegar a desarrollar oligomenorrea.
- Siempre se debe descartar la posibilidad de un embarazo o de patología endometrial, si se presenta una irregularidad hemorrágica durante el tiempo de tratamiento con Eloira®. Dicha condición es más relevante, si el episodio de sangrado ha estado precedido de un tiempo prolongado de amenorrea.
- No se recomienda el uso de Eloira® en pacientes con Migraña, Migraña focal acompañada de pérdida asimétrica de la visión o de otros síntomas sugestivos de isquemia cerebral transitoria, excepción hecha de que el criterio médico considere un balance beneficio-riesgo favorable para la paciente.
- No se recomienda el uso de Eloira® en pacientes con Cefalea excepcionalmente intensa, Ictericia, Hipertensión arterial no controlada, antecedentes previos de enfermedad cerebro-vascular o infarto del miocardio, excepción hecha de que el criterio médico considere un balance beneficio-riesgo favorable para la paciente.
- La inserción de Eloira® y su posterior utilización, se puede realizar con precaución en aquellas pacientes con cardiopatías congénitas o valvulopatías que conlleven riesgo de endocarditis infecciosa. Siempre se debe administrar profilaxis antibiótica en este tipo de pacientes, antes de la inserción o el retiro de Eloira®.
- Las dosis diarias bajas de Levonorgestrel se pueden asociar a modificaciones en la tolerancia a la glucosa. Las pacientes diabéticas que sean usuarias de Eloira®, deben mantener un estricto control de sus concentraciones séricas de Glucosa.
- Eloira® se puede usar como tratamiento preventivo de la hiperplasia endometrial; los sistemas hormonales intrauterinos con Levonorgestrel han demostrado ser útiles en la prevención de hiperplasia endometrial, incluso durante el curso de un

- tratamiento sustitutivo de estrógenos. Como aún no existen estudios que hayan demostrado el efecto que tendría sobre el tejido mamario, la adición de Levonorgestrel a la terapia hormonal estrogénica, se recomienda el control periódico mamográfico o ecográfico en las pacientes tratadas bajo esta condición.
- Eloira® no debe ser insertado para inicio de tratamiento en aquellas pacientes con infecciones vaginales o pélvicas activas. Aunque el riesgo es extremadamente bajo, existe la posibilidad de que la colocación de un dispositivo intrauterino pueda derivar en una infección severa; este riesgo se aumenta, si la paciente presenta flujos, descargas cervico-vaginales o infecciones pélvicas activas. En caso de que una infección pélvica se presente durante el tiempo de tratamiento con Eloira®, se recomienda el retiro inmediato del sistema hormonal intrauterino.
 - Durante el tiempo de tratamiento con sistemas hormonales intrauterinos, las usuarias en edad fértil pueden presentar ciclos ovulatorios con formación de folículos. La mayoría de las veces estos ciclos son asintomáticos, aunque en ocasiones la ruptura folicular se puede asociar a dolor pélvico leve. En un pequeño porcentaje de usuarias (7%), se pueden evidenciar quistes ováricos como una reacción adversa a los sistemas hormonales intrauterinos. Ante el hallazgo de un quiste ovárico durante el tiempo de tratamiento con Eloira, se sugiere el seguimiento ecográfico del mismo y de acuerdo a la evolución y el criterio médico, la adopción de una conducta de tratamiento.
 - La inserción de dispositivos intrauterinos se puede asociar al riesgo de perforación uterina. La tasa de perforaciones derivada de la inserción de cualquier tipo de dispositivo intrauterino está alrededor de 1.3/1000 colocaciones. Este riesgo se puede aumentar en mujeres lactantes o en pacientes con úteros retrovertidos fijos. En caso de que se presente una perforación uterina durante la inserción de Eloira®, se debe retirar inmediatamente el sistema hormonal intrauterino.
 - El brazo largo que compone el eje vertical de Eloira®, está unido en su terminación a unos hilos que deben quedar libres en la vagina; estos hilos permiten el examen periódico y/o el retiro sencillo del sistema hormonal intrauterino. En caso de que los hilos se pierdan o no sean visibles, se sugiere descartar la posibilidad de un embarazo y confirmar la ubicación intrauterina de Eloira, mediante un examen ecográfico o radiológico.
 - Un porcentaje bajo de usuarias de sistemas hormonales intrauterinos pueden expulsar el Dispositivo, durante el tiempo de tratamiento. Los síntomas que pueden sugerir este tipo de evento son el dolor pélvico de inicio súbito y el sangrado genital. Ante este tipo de síntomas, se sugiere la consulta con el médico tratante con el fin de verificar la ubicación intrauterina de Eloira®. Si se halla una expulsión parcial de Eloira® hacia el canal endocervical o la vagina, se recomienda el retiro del sistema hormonal intrauterino y la inserción de un nuevo dispositivo de Eloira®.

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 debido a que se trata de un producto de liberación prolongada se recomienda requerir al interesado en el sentido de allegar un estudio de bioequivalencia *in vivo* frente al producto de la referencia en los términos establecidos en la Resolución 1124 de 2016, o los estudios clínicos propios, ya que la información allegada es insuficiente para garantizar la seguridad y eficacia del dispositivo intrauterino.

3.2.10. FENNYN CAPSULA (FENITOINA 100mg)

Expediente : 20104171
 Radicado : 2015171676 / 2016077609
 Fecha : 10/06/2016
 Interesado : Quirupos LTDA
 Fabricante : Coaspharma S.A.S.

Composición: Cada capsula de gelatina dura contiene 100mg de Fenitoina Sodica

Forma farmacéutica: Capsula de gelatina dura

Indicaciones: Anticonvulsivante

Contraindicaciones: la fenitoína está contraindicada en pacientes hipersensibles a la fenitoína, o a los ingredientes inactivos del producto, o a otras hidantoínas. No se debe administrar en mujeres en embarazo, en pacientes con trastornos hepáticos o hematológicos y falla renal. La administración concomitante de fenitoína está contraindicada con delavirdina debido a la potencialidad de pérdida de respuesta virológica y la posible resistencia a delavirdina o a la clase de inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016004256, emitido mediante acta No. 05 de 2016, numeral 3.2.16, con el fin de continuar con el proceso de aprobación perfiles plasmáticos comparativos entre fenin (fenitoina 100mg capsula) vs. epamin (fenitoina 100mg capsula) mediante los cuales se demuestra la equivalencia farmacéutica entre las dos formulaciones.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presento respuesta al concepto emitido mediante Acta No. 05 de 2016, numeral 3.2.16., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar el producto de la referencia ya que no se adjuntó el certificado de análisis para Epamin aun cuando en la respuesta del auto se afirma que se adjuntan para el test y para la referencia y así no es posible establecer cuál es la potencia del producto comparador, adicionalmente tampoco está clara la relación entre el fabricante Coaspharma, el titular del registro Quirupos y el patrocinador Laboratorios Genéticos LTDA y aunque en el formulario se indica que el fabricante del producto de referencia es Pfizer México en el protocolo de la investigación indica que es Pfizer EEUU.

3.2.11. CAPECITABINA

Expediente : 20104149
 Radicado : 2015171611 / 2016088918
 Fecha : 01/07/2016
 Interesado : Laboratorios Synthesis S.A.S.
 Fabricante : Laboratorios Synthesis S.A.S.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 500 mg de Capecitabina

Forma farmacéutica: Tabletas Recubiertas

Indicaciones: Está indicada para el tratamiento de pacientes con cáncer metastásico de mama asociado al docetaxel, después de fallo terapéutico de la quimioterapia con antraciclina.

Esta también indicado como monoterapia en pacientes con quimioterapia para cáncer metastásico de seno resistentes a paclitaxel y un régimen que contenga antraciclina, o resistentes al paclitaxel y en quienes adicionalmente la terapia posterior con antraciclinas no está indicada, p ej: pacientes que han recibido dosis acumuladas de 400 mg/m² de de doxorubicina o equivalentes de doxorubicina. La resistencia se define como la progresión de la enfermedad durante el tratamiento con o sin respuesta inicial y/o recaída dentro de los 6 meses posteriores a finalizar el tratamiento adyuvante con regímenes que contengan antraciclinas.

Cáncer de colon:

Capecitabina está indicada como agente único para el tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer de colon que han sido sometidos a resección completa del tumor primario, cuando se prefiere el tratamiento con la terapia con fluoropirimidinas sola. La

capecitabina no fue inferior al 5-fluorouracilo y la leucovorina (5-FU / LV) para la supervivencia libre de enfermedad (SLE). Tratamiento adyuvante del cáncer de colon.

La capecitabina se indica como tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma colorrectal metastásico, cuando se prefiere el tratamiento con la terapia con fluoropirimidinas sola. La quimioterapia de combinación ha demostrado beneficio de la supervivencia en comparación con 5-FU / LV solo. No se ha demostrado un beneficio en la supervivencia con capecitabina en monoterapia cuando se compara frente al régimen 5-FU / LV. El uso de capecitabina en lugar de 5-FU / LV en combinación, no se ha estudiado de manera adecuada para asegurar la seguridad o la ventaja de supervivencia

Contraindicaciones: Pacientes con insuficiencia renal severa, depuración de creatinina < de 30 mL/min. Hipersensibilidad conocida a capecitabina o alguno de los componentes de la formulación. Antecedentes de hipersensibilidad al 5-FU.

Advertencias: Coagulopatías, diarrea, cardiotoxicidad, deficiencia de dehidrogenasa dihidropirimidina, deshidratación y falla renal, embarazo, toxicidad dermatológica y mucocutánea, insuficiencia hepática, hiperbilirrubinemia, la capecitabina en combinación con el docetaxel tiene el potencial de producir un grado de neutropenia del 68%, trombocitopenia de un 2.8%, y 9.6 de anemia.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016005646 emitido mediante Acta No. 08 de 2016, numeral 3.2.8, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los perfiles de disolución para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no dio respuesta satisfactoria al requerimiento emitido mediante Acta No. 08 de 2016, numeral 3.2.8., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar los perfiles de disolución comparativos ya que no cumplen con los criterios establecidos en la Resolución 1124 de 2016 para aceptar bioexenciones.

3.2.12. BESTDOL®

Expediente : 20097575
 Radicado : 2015109460
 Fecha : 24/08/2015
 Interesado : Laboratorios Best S.A.

Composición: Diclofenaco dietilamonio equivalente a 1 g diclofenaco sodico

Forma farmacéutica: Gel tópico.

Indicaciones: coadyuvante en el tratamiento de inflamaciones de origen traumático, formas localizadas de traumatismo extraarticular y afecciones reumáticas.

Contraindicaciones y Advertencias: Contraindicaciones: hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los componentes. Si ha tenido alguna vez una reacción alérgica que puede incluir síntomas como: erupciones en la piel como ampollas o urticaria, inflamación en la cara o lengua, ataque asmático, o rinitis aguda después de utilizar diclofenaco o cualquier otro antiinflamatorio no esteroideo (aine)/analgésico como ácido acetilsalicílico o ibuprofeno.

Precauciones y advertencias: aplicar bestdol® solamente sobre la piel intacta; evite la aplicación sobre la piel irritada, heridas abiertas o membranas mucosas. Así mismo evite la aplicación en los ojos o cerca de los mismos. Si esto ocurre, lavar con abundante agua y consultar con el médico. Bestdol® se puede utilizar con vendajes no oclusivos, pero no se debe utilizar con un apósito oclusivo hermético. Bestdol® no debe ser ingerido. La formulación contiene propilenglicol y benzilbenzoato, los cuales pueden causar irritación en la piel en algunas personas.

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 aprobación del Test de Penetrabilidad Dérmica (AINE), para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar el estudio de la referencia por cuanto la metodología empleada no permite establecer bioequivalencia frente a un producto de referencia. Sin embargo, dado que la norma actual no contempla la exigencia de estudios de bioequivalencia para AINES tópicos el interesado puede continuar con la solicitud del registro sanitario.

3.3. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

3.3.1. VOLTAREN EMULGEL FORTE 2.32%

Expediente : 20058288
 Radicado : 2016088154
 Fecha : 30/06/2016
 Interesado : GlaxoSmithKline Consumer Healthcare Colombia S.A.S.

Composición: Cada 100g de gel contiene 2g de Diclofenaco Sódico

Forma farmacéutica: Gel Tópico

Indicaciones: Alivio de dolores musculares y espalda, dolor reumático, golpes, torceduras y esguinces. Reduce el edema y alivia el dolor en casos de inflamación traumática o reumática. Para el alivio del dolor asociado con artritis leve de rodilla y dedos.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los componentes de la formulación. Si ha tenido alguna vez una reacción alérgica que puede incluir síntomas como: erupciones en la piel como ampollas o urticaria, inflamación en la cara o lengua, ataque asmático, o rinitis aguda después de utilizar diclofenaco o cualquier otro antiinflamatorio no esteroideo (aine)/analgésico como ácido acetilsalicílico o ibuprofeno.

Precauciones y advertencias: no utilice voltaren® gel 2.32% en caso de que esté embarazada, especialmente durante el último trimestre del embarazo debido a la posibilidad de inercia uterina y/o cierre prematuro del ductus arterioso. Voltaren® gel 2.32%® no debe ser utilizado durante el período de lactancia. Si hay razones de peso para usarlo, este no debe ser aplicado en los pechos y por períodos prolongados.

Aplicar voltaren® gel 2.32% solamente sobre la piel intacta; evite la aplicación sobre la piel lesionada, irritada, o heridas abiertas. Así mismo evite la aplicación en los ojos o cerca de los mismos. Si esto ocurre, lavar con abundante agua y consultar con el médico.

Voltaren® gel 2.32% se puede utilizar con vendajes no oclusivos, pero no se debe utilizar con un apósito oclusivo hermético. Voltaren® gel 2.32% no debe ser ingerido.

Descontinúe el tratamiento si se desarrolla un rash en la piel luego de la aplicación del producto.

La formulación contiene propilenglicol y butilhidroxitolueno, los cuales pueden causar irritación en la piel en algunas personas. Siga correctamente el modo de empleo. Solo para uso externo. No exceda la dosis indicada, ni utilice por más de dos semanas en casos de golpes en músculos o articulaciones y tendinitis, o por más de tres semanas en caso de dolor artrítico, a menos que sea indicado por el médico.

Cuando voltaren® gel 2.32% es usado sin prescripción médica, los pacientes deben consultar a su doctor, si los síntomas persisten o empeoran después de 7 días. Voltaren® gel 2.32% no debe ser utilizado en niños menores de 12 años de edad.

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

- Modificación de dosificación.
- Modificación de indicaciones.
- Modificación de contraindicaciones.
- Modificación de reacciones adversas.
- Inserto Versión 01 (Junio de 2016) PIL 2015-Dec-15/01-S.
- Información para prescribir Versión 01 (Junio de 2016) CDS 2016-May-25/01-T.

Nueva dosificación:

Información para prescribir:

Dosis y administración

Adultos y adolescentes de 12 años de edad en adelante

Aplicar frotando suavemente en la piel sobre el área afectada 2 veces al día (en la mañana y en la noche). La cantidad necesaria depende del tamaño del área con dolor: 2 a 4g (una cantidad equivalente al tamaño entre una cereza o una nuez) de gel es suficiente para tratar un área de 400 – 800 cm². Lavar las manos luego de la aplicación, a menos que estas sean el sitio a ser tratado.

La duración del tratamiento depende de la indicación y la respuesta clínica. El producto no debe ser usado utilizar por más de 14 días en casos de lesiones de tejidos blandos o reumatismo de tejidos blandos, o por más de 21 días en caso de dolor artrítico, a menos que sea indicado por el médico.

Cuando Voltaren Emulgel Forte 2.32% es usado sin prescripción médica, los pacientes deben consultar a su médico si la condición no mejora dentro de los 7 días o si esta empeora.

Voltaren Emulgel Forte 2.32% no es recomendado para su uso en menores de 12 años. La dosis usual en los adultos de Voltaren Emulgel Forte 2.32% puede ser usada en personas mayores de 65 años de edad.

No exceder la dosis indicada.

Nuevas indicaciones:

Información para prescribir:
Analgésico - Antiinflamatorio

Usos

Para el alivio del dolor, inflamación y edema en:

- Lesiones de tejidos blandos, trauma en los tendones, ligamentos, músculos y articulaciones por ejemplo, debido a esguinces, torceduras, contusiones y dolor de espalda (lesiones deportivas).
- Formas localizadas de reumatismo de tejidos blandos: tendinitis (por ejemplo codo de tenista), bursitis, síndrome hombro/mano y periartropatía.

Para el alivio del dolor de artritis leve de rodilla y dedos.

Para el alivio del dolor de formas localizadas de reumatismo degenerativo, por ejemplo osteoartritis de las articulaciones periféricas y de la columna vertebral.

Voltaren Emulgel Forte 2.32% provee alivio prolongado del dolor hasta por 12 horas (aplicado 2 veces al día, por la mañana y por la noche, de acuerdo a las indicaciones de uso)

Información para el consumidor:

¿Cómo actúa Voltaren® Emulgel® Forte 2,32%?

Su principio activo es diclofenaco el cual pertenece a una clase terapéutica que se denomina “antiinflamatorios no esteroideos” (AINES). Esta especialmente diseñado para frotarlo sobre la piel mejorando su permeabilidad. Actúa en tejidos inflamados profundos.

¿Para qué sirve Voltaren® Emulgel® Forte 2,32%?

Se utiliza para aliviar el dolor, reducir la inflamación y edema en un número de condiciones dolorosas que afectan las articulaciones y los músculos.

Puede ser usado para tratar:

- Lesiones de músculos y articulaciones como por ejemplo golpes, contusiones, esguinces, dolor de espalda y lesiones deportivas, aliviando el dolor rápidamente incluyendo el dolor moderado a fuerte, mejorando la movilidad del paciente y ayudando a recuperar la función normal.
- Tendinitis (por ejemplo codo de tenista), inflamación alrededor del codo o rodilla.
- Artritis moderada de rodilla y dedos

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Información para prescribir:

- Hipersensibilidad al diclofenaco o a cualquiera de los componentes del producto.

- Pacientes en quienes los ataques de asma, urticaria o rinitis aguda son precipitados por el ácido-acetilsalicílico u otros medicamentos anti-inflamatorios no esteroideos (AINE).
- Durante el último trimestre del embarazo.

Precauciones y advertencias:

La posibilidad de eventos adversos sistémicos resultantes de la aplicación de Voltaren Emulgel Forte 2.32% no puede ser excluida si el producto es usado en área amplias de la piel y por un período de tiempo prolongado.

Aplicar solamente sobre la piel intacta que no presente lesión o enfermedad; evite la aplicación sobre lesiones cutáneas o heridas abiertas. No debe permitirse el contacto con los ojos o membranas mucosas, ni debe ser ingerido. Suspenda el tratamiento si se desarrolla una erupción luego de aplicar el producto. Puede ser utilizado con vendajes no oclusivos, pero no se debe utilizar con un apósito oclusivo hermético.

La formulación contiene:

Propilenglicol: Puede causar irritación moderada y localizada en la piel de algunas personas.

Butilhidroxitolueno: Puede causar reacciones locales de la piel (por ejemplo, dermatitis de contacto) o irritación en los ojos y membranas mucosas.

Uso en embarazo y lactancia:

El uso de diclofenaco en mujeres embarazadas no ha sido estudiado, por lo tanto no debe ser usado durante el embarazo. El producto está contraindicado durante el tercer trimestre de embarazo, debido a la posibilidad de inercia uterina, insuficiencia renal fetal con posterior oligohidramnios y/o cierre prematuro del ductus arterioso. Los estudios en animales no han mostrado efectos dañinos directos o indirectos sobre el embarazo, desarrollo embrionario/fetal, parto o desarrollo posnatal.

No se conoce si el diclofenaco tópico es excretado en la leche materna, por lo tanto no se recomienda el uso de Voltaren Emulgel Forte 2.32% durante la lactancia. Si hay razones de peso para su uso, no se debe aplicar sobre los senos o a grandes áreas de piel, ni debe ser utilizado por un período prolongado.

Información para el consumidor:

¿Cuándo no debe usarse Voltaren® Emulgel® Forte 2,32%?

No debe usar el producto si:

- Es alérgico o hipersensible al diclofenaco o a cualquiera de los componentes enumerados en la sección “¿Qué contiene Voltaren® Emulgel® Forte 2,32%?”.

- Presenta síntomas de una reacción alérgica que puede incluir sibilancias o dificultad para respirar (asma); erupciones en la piel con ampollas o ronchas, inflamación de la cara o lengua, flujo nasal.
- Esta dentro de los últimos 3 meses de embarazo.

Precauciones y advertencias:

¿Qué precauciones deben tomarse cuando se usa Voltaren® Emulgel® Forte 2,32%?

Aplicar solamente sobre la piel intacta; no usarlo sobre piel con cortadas, heridas abiertas o que presenta erupciones o eczema. Suspenda si se desarrollan erupciones en la piel luego de la aplicación del producto. Se debe evitar aplicarlo en grandes extensiones de piel o por más tiempo del recomendado de uso, a menos de que así lo recomiende su médico.

Únicamente es para uso externo, no lo use en la boca, no ingerir y lavar las manos después de aplicarlo. Evite la aplicación en los ojos. Si esto ocurre, debe lavarlos con abundante agua y consultar con el médico.

Consultar a su médico si la condición no mejora dentro de los 7 días o si esta empeora. Voltaren® Emulgel® Forte 2,32% puede ser utilizado con vendajes no oclusivos, pero no se debe utilizar con un apósito oclusivo hermético.

La formulación contiene propilenglicol el cual puede causar irritaciones moderadas en la piel de algunas personas y butilhidroxitolueno el cual puede causar reacciones locales en la piel, por ejemplo, dermatitis de contacto o irritación en los ojos y membranas mucosas.

Embarazo y lactancia:

¿Puede ser utilizado Voltaren® Emulgel® Forte 2,32% durante el embarazo o el período de lactancia?

Si usted está embarazada ó en período de lactancia ó piensa que puede estar embarazada o está planeando tener un bebe, consulte con su doctor o profesional de la salud antes de tomar este producto:

- No utilice Voltaren® Emulgel® Forte 2,32% en caso de que esté embarazada, especialmente durante los últimos 3 meses del embarazo, ya que podría afectar al feto o causar problemas durante el parto.
- No utilice el producto si está en período de lactancia.

Nuevas reacciones adversas:

Información para prescribir:

Muy común ($\geq 1/10$); común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); no común ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy rara ($< 1/10.000$).

Infecciones o infestaciones: Muy rara: Rash pustular

Trastornos del sistema inmune: Muy rara: Hipersensibilidad (incluyendo urticaria), angioedema

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino: Muy rara: Asma

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo:

Comunes: Dermatitis (incluyendo dermatitis de contacto), rash, eritema, eczema, prurito

Rara: Dermatitis ampollosa

Muy rara: Reacción de hipersensibilidad

Información para el consumidor:

¿Qué reacciones secundarias puede causar Voltaren® Emulgel® Forte 2,32%?

Al igual que todos los medicamentos, el producto puede causar efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Algunos efectos adversos raros y muy raros pueden ser serios. Si experimenta alguno de los siguientes signos de alergia, SUSPENDA el uso del producto y consulte a su doctor inmediatamente:

- Erupciones en la piel con ampollas, urticaria (pueden afectar entre 1 a 10 en cada 10.000 personas)
- Sibilancias, dificultad para respirar ó sensación de opresión en el pecho (asma) (pueden afectar a menos de 1 en cada 10.000 personas)
- Inflamación de la cara, labios, lengua o garganta (pueden afectar a menos de 1 en cada 10.000 personas).

Otros efectos adversos que pueden ocurrir son generalmente leves y pasajeros (si le preocupa, consulte con su doctor o profesional de la salud).

Efectos adversos comunes (pueden afectar entre 1 y 10 de cada 100 personas)

- Erupciones en la piel, enrojecimiento o picazón de la piel.

Efectos adversos muy raros (pueden afectar a menos de 1 en cada 10.000 personas)

- La piel puede estar más sensible al sol. Como posibles signos están quemadura solar con picazón, hinchazón y ampollas

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

- **Modificación de dosificación.**
- **Modificación de indicaciones.**
- **Modificación de contraindicaciones.**
- **Modificación de reacciones adversas.**

Nueva dosificación:

Dosis y administración

Adultos y adolescentes de 12 años de edad en adelante

Aplicar frotando suavemente en la piel sobre el área afectada 2 veces al día (en la mañana y en la noche). La cantidad necesaria depende del tamaño del área con dolor: 2 a 4g (una cantidad equivalente al tamaño entre una cereza o una nuez) de gel es suficiente para tratar un área de 400 – 800 cm². Lavar las manos luego de la aplicación, a menos que estas sean el sitio a ser tratado.

La duración del tratamiento depende de la indicación y la respuesta clínica. El producto no debe ser usado utilizar por más de 14 días en casos de lesiones de tejidos blandos o reumatismo de tejidos blandos, o por más de 21 días en caso de dolor artrítico, a menos que sea indicado por el médico.

Cuando Voltaren Emulgel Forte 2.32% es usado sin prescripción médica, los pacientes deben consultar a su médico si la condición no mejora dentro de los 7 días o si esta empeora.

Voltaren Emulgel Forte 2.32% no es recomendado para su uso en menores de 12 años.

La dosis usual en los adultos de Voltaren Emulgel Forte 2.32% puede ser usada en personas mayores de 65 años de edad.

No exceder la dosis indicada.

Nuevas indicaciones:

Analgésico – Antiinflamatorio topico

Usos

Para el alivio del dolor, inflamación y edema en:

- Lesiones de tejidos blandos, trauma en los tendones, ligamentos, músculos y articulaciones por ejemplo, debido a esguinces, torceduras, contusiones y dolor de espalda (lesiones deportivas).
- Formas localizadas de reumatismo de tejidos blandos: tendinitis (por ejemplo codo de tenista), bursitis, síndrome hombro/mano y periartropatía.

Para el alivio del dolor de artritis leve de rodilla y dedos.

Para el alivio del dolor de formas localizadas de reumatismo degenerativo

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

- Hipersensibilidad al diclofenaco o a cualquiera de los componentes del producto.
- Pacientes en quienes los ataques de asma, urticaria o rinitis aguda son precipitados por el ácido-acetilsalicílico u otros medicamentos anti-inflamatorios no esteroideos (AINE).
- Durante el último trimestre del embarazo.

Precauciones y advertencias:

La posibilidad de eventos adversos sistémicos resultantes de la aplicación de Voltaren Emulgel Forte 2.32% no puede ser excluida si el producto es usado en área amplias de la piel y por un período de tiempo prolongado.

Aplicar solamente sobre la piel intacta que no presente lesión o enfermedad; evite la aplicación sobre lesiones cutáneas o heridas abiertas. No debe permitirse el contacto con los ojos o membranas mucosas, ni debe ser ingerido. Suspenda el tratamiento si se desarrolla una erupción luego de aplicar el producto. Puede ser utilizado con vendajes no oclusivos, pero no se debe utilizar con un apósito oclusivo hermético.

La formulación contiene:

Propilenglicol: Puede causar irritación moderada y localizada en la piel de algunas personas.

Butilhidroxitolueno: Puede causar reacciones locales de la piel (por ejemplo, dermatitis de contacto) o irritación en los ojos y membranas mucosas.

Uso en embarazo y lactancia:

El uso de diclofenaco en mujeres embarazadas no ha sido estudiado, por lo tanto no debe ser usado durante el embarazo. El producto está contraindicado durante el tercer trimestre de embarazo, debido a la posibilidad de inercia uterina, insuficiencia renal fetal con posterior oligohidramnios y/o cierre prematuro del ductus arterioso. Los estudios en animales no han mostrado efectos dañinos

directos o indirectos sobre el embarazo, desarrollo embrionario/fetal, parto o desarrollo posnatal.

No se conoce si el diclofenaco tópico es excretado en la leche materna, por lo tanto no se recomienda el uso de Voltaren Emulgel Forte 2.32% durante la lactancia. Si hay razones de peso para su uso, no se debe aplicar sobre los senos o a grandes áreas de piel, ni debe ser utilizado por un período prolongado.

Nuevas reacciones adversas:

Muy común ($\geq 1/10$); común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); no común ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy rara ($< 1/10.000$).

Infecciones o infestaciones: Muy rara: Rash pustular

Trastornos del sistema inmune: Muy rara: Hipersensibilidad (incluyendo urticaria), angioedema

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino: Muy rara: Asma

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo:

Comunes: Dermatitis (incluyendo dermatitis de contacto), rash, eritema, eczema, prurito

Rara: Dermatitis ampollosa

Muy rara: Reacción de hipersensibilidad

Adicionalmente la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto y la información para el prescriptor a la indicación y usos recomendados por la Sala en el presente concepto.

3.3.2. TECFIDERA® 120 mg TECFIDERA® 240 mg

Expediente : 20071812 / 20071812
Radicado : 2016095423 / 2016095425
Fecha : 15/07/2016
Interesado : Stendhal Colombia S.A.S

Composición:

Cada cápsula dura contiene 120mg de Dimetil fumarato.

Cada cápsula dura contiene 240mg de Dimetil fumarato.

Forma farmacéutica:
Cápsula Dura

Indicaciones: Tecfidera® está indicado como coadyuvante para el tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple remitente recurrente.

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

Precauciones y advertencias:

- Linfopenia / alteración en resultados de laboratorio de las funciones renal y hepática
- Insuficiencia renal y hepática grave
- Enfermedad gastrointestinal activa grave
- Rubefacción infecciones

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

- Modificación de indicaciones.
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Versión 2, Fecha de la versión: 23 Mayo de 2016
- Información para prescribir Versión 2, Fecha de la versión: 23 Mayo de 2016

Nuevas indicaciones:

Tecfidera® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple remitente recurrente

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Precauciones generales

- Linfopenia/alteración en resultados de laboratorio de las funciones renal y hepática
- Leucoencefalopatía multifocal progresiva
- Imágenes de resonancia magnética
- Tratamientos previos con inmunosupresores e inmunomoduladores
- Insuficiencia renal y hepática grave

- Enfermedad gastrointestinal activa grave
- Rubefacción
- Infecciones

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia $\geq 10\%$) en los pacientes tratados con Tecfidera[®] fueron rubefacción y eventos gastrointestinales (es decir, diarrea, náuseas, dolor abdominal, dolor en la parte superior del abdomen). La rubefacción y los eventos gastrointestinales suelen manifestarse al principio del tratamiento (sobre todo durante el primer mes) y los pacientes que presentan estas reacciones pueden experimentarlas de forma intermitente durante el tratamiento con Tecfidera[®]. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia que dieron lugar a la interrupción del tratamiento (incidencia $>1\%$) en los pacientes tratados con Tecfidera[®] fueron rubefacción (3%) y eventos gastrointestinales (4%).

En los estudios clínicos controlados con placebo y no controlados, un total de 2468 pacientes recibieron Tecfidera[®] con un seguimiento durante periodos de hasta 4 años y una exposición total equivalente a 3588 persona-año. Aproximadamente, 1056 pacientes recibieron más de 2 años de tratamiento con Tecfidera[®]. La experiencia en los estudios clínicos no controlados es consistente con la experiencia de los estudios clínicos controlados con placebo.

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacción adversa	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Gastroenteritis	Frecuente
	Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)	Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Linfopenia	Frecuente
	Leucopenia	Frecuente
Trastornos del sistema inmune	Hipersensibilidad	Poco frecuente
Trastornos del sistema nervioso	Sensación de quemazón	Frecuente
Trastornos vasculares	Rubefacción	Muy frecuente
	Sofocos	Frecuente
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Muy frecuente
	Náuseas	Muy frecuente
	Dolor en la parte superior del abdomen	Muy frecuente
	Dolor abdominal	Muy frecuente
	Vómitos	Frecuente
	Dispepsia	Frecuente
	Gastritis	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Trastorno gastrointestinal	Frecuente
	Prurito	Frecuente
	Exantema	Frecuente
	Eritema	Frecuente
Trastornos renales y urinarios	Proteinuria	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Sensación de calor	Frecuente
Exámenes complementarios	Cetonas detectadas en orina	Muy frecuente
	Albúmina presente en orina	Frecuente
	Aumento de aspartato-aminotransferasa	Frecuente
	Aumento de alanina-aminotransferasa	Frecuente
	Disminución del número de leucocitos	Frecuente

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

- **Modificación de indicaciones**
- **Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**

- Inserto Versión 2, Fecha de la versión: 23 Mayo de 2016
- Información para prescribir Versión 2, Fecha de la versión: 23 Mayo de 2016

Nuevas indicaciones:

Tecfidera® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple remitente recurrente

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Precauciones generales

- Linfopenia/alteración en resultados de laboratorio de las funciones renal y hepática
- Leucoencefalopatía multifocal progresiva
- Imágenes de resonancia magnética
- Tratamientos previos con inmunosupresores e inmunomoduladores
- Insuficiencia renal y hepática grave
- Enfermedad gastrointestinal activa grave
- Rubefacción
- Infecciones

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia $\geq 10\%$) en los pacientes tratados con Tecfidera® fueron rubefacción y eventos gastrointestinales (es decir, diarrea, náuseas, dolor abdominal, dolor en la parte superior del abdomen). La rubefacción y los eventos gastrointestinales suelen manifestarse al principio del tratamiento (sobre todo durante el primer mes) y los pacientes que presentan estas reacciones pueden experimentarlas de forma intermitente durante el tratamiento con Tecfidera®. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia que dieron lugar a la interrupción del tratamiento (incidencia $>1\%$) en los pacientes tratados con Tecfidera® fueron rubefacción (3%) y eventos gastrointestinales (4%).

En los estudios clínicos controlados con placebo y no controlados, un total de 2468 pacientes recibieron Tecfidera® con un seguimiento durante periodos de hasta 4 años y una exposición total equivalente a 3588 persona-año. Aproximadamente, 1056 pacientes recibieron más de 2 años de tratamiento con

Tecfidera®. La experiencia en los estudios clínicos no controlados es consistente con la experiencia de los estudios clínicos controlados con placebo.

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacción adversa	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Gastroenteritis	Frecuente
	Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)	Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Linfopenia	Frecuente
	Leucopenia	Frecuente
Trastornos del sistema inmune	Hipersensibilidad	Poco frecuente
Trastornos del sistema nervioso	Sensación de quemazón	Frecuente
Trastornos vasculares	Rubefacción	Muy frecuente
	Sofocos	Frecuente
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Muy frecuente
	Náuseas	Muy frecuente
	Dolor en la parte superior del abdomen	Muy frecuente
	Dolor abdominal	Muy frecuente
	Vómitos	Frecuente
	Dispepsia	Frecuente
	Gastritis	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Trastorno gastrointestinal	Frecuente
	Prurito	Frecuente
	Exantema	Frecuente
	Eritema	Frecuente
Trastornos renales y urinarios	Proteinuria	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Sensación de calor	Frecuente
Exámenes complementarios	Cetonas detectadas en orina	Muy frecuente
	Albúmina presente en orina	Frecuente
	Aumento de aspartato-aminotransferasa	Frecuente
	Aumento de alanina-aminotransferasa	Frecuente
	Disminución del número de leucocitos	Frecuente

3.6. INFORMES DE SEGURIDAD

3.6.1. BLINATUMOMAB (BLINCYTO)

Radicado : 16092607

Fecha : 31/08/2016

Interesado : Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

La Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora informe de seguridad eferente al medicamento Blinatumomab (BLINCYTO) polvo liofilizado para reconstitución, el cual presenta riesgo de pancreatitis.

Lo anterior teniendo en cuenta que es un Agente antineoplásico. Es un constructo de anticuerpo biespecífico captador de linfocitos T que se une selectivamente con alta afinidad a CD19 (expresado en linfocitos de origen de linaje B) y CD3 (expresado en linfocitos T).

Utilizando tecnología recombinante de ADN, Blinatumomab se produce en cultivos de mamífero (ovarios de hámster chino) caracterizados y se purifica mediante una serie de pasos que incluyen medidas para inactivar y remover virus. Se compone de 504 aminoácidos y tiene un peso molecular de aproximadamente 54 kilodaltons.

Su mecanismo de acción esta soportado en la activación de los linfocitos T (TCR) con CD19 sobre los linfocitos B benignos y malignos. La actividad antineoplásica de la inmunoterapia con Blinatumomab no es dependiente de los linfocitos T que llevan un TRC específico o de los antígenos peptídicos presentados por las células cancerígenas, pero es de naturaleza policlonal e independiente de las moléculas de los antígenos leucocitos humanos (HLA) sobre las células diana. Media la formación de una sinapsis citolítica entre el linfocito T y la oncocélula, que libera enzimas proteolíticas que destruyen las células diana proliferadoras y en reposo.

El Blinatumomab (BLINCYTO) está indicado para el tratamiento de adultos con leucemia linfoblástica aguda (LLA) de precursores de células B, cromosomas Philadelphia negativa, en recaídas o refractaria.

Es importante aclarar que este medicamento se encuentra en estudio por el Invima para el otorgamiento del registro sanitario y que la información de la Alerta sanitaria no está contemplada en la información del inserto ni en la IPP; allegada en el expediente número 20085448 y 20112074.

Por otra parte En los ensayos clínicos se han notificado 6 casos indicativos de pancreatitis en pacientes que reciben BLINCYTO. De éstos, uno de los casos de pancreatitis era grave. Se produjo en un paciente que tenía elevaciones de la lipasa y la bilirrubina total antes de iniciar el tratamiento con BLINCYTO; la pancreatitis no se resolvió con el cese del BLINCYTO. Dos casos restantes describen aumento de las enzimas pancreáticas con síntomas asociados. Los otros tres casos restantes se informaron como la pancreatitis no grave.

A demás a nivel mundial en el entorno posterior a la comercialización, se han notificado 4 casos de pancreatitis en pacientes que reciben BLINCYTO. De estos, un caso de pancreatitis necrotizante, con un desenlace fatal, se informó en un paciente que está recibiendo dexametasona y el tratamiento previo con múltiples regímenes de quimioterapia. En este paciente, los aumentos en los niveles de lipasa coincidieron con la dosis de dexametasona durante la administración del BLINCYTO; la evolución del paciente se complicó por la colitis y la sepsis. En uno de los casos, los síntomas de la pancreatitis se calmaron después de la retirada temporal de BLINCYTO y se repitieron después de reanudar el tratamiento. Los casos restantes describen 1 paciente con un caso de pancreatitis en el contexto de infiltración leucémica; y 1 paciente con un caso de pancreatitis aguda en el ajuste de la apendicitis concurrente.

Por lo anterior el Grupo de Farmacovigilancia recomienda incluir como advertencia en la etiqueta e inserto del producto Blinatumomab (Blinicyto), la siguiente información:

- Riesgo de presentar pancreatitis relacionada con el uso de Blinatumomab (Blinicyto), en el tratamiento de adultos con leucemia linfoblástica aguda (LLA) de precursores de células B, cromosomas Philadelphia negativa, en recaídas o refractaria.
- Se recomienda a los profesionales de la salud que previo al inicio del medicamento, se realicen pruebas de fostatasa, lipasa y bilirrubinas.
- Se recomienda a los profesionales de la salud, que si sospechan de pancreatitis, Blinatumomab (Blinicyto) debe ser temporalmente suspendido.
- Se recomienda a los profesionales de la salud, considerar en pacientes que toman Blinatumomab (Blinicyto) y que experimentan dolor abdominal severo acompañado de náuseas, vómitos o dolor abdominal; el diagnostico de pancreatitis.

CONCEPTO: Revisada la información allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora informa que la información ya se encuentra dentro de la solicitud de evaluación farmacológica

con radicado 2016095454 la cual se conceptuo en la presente Acta numeral 3.1.1.3.

3.6.2. TALIDOMIDA

Radicado : 16092614
Fecha : 31/08/2016
Interesado : Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

La Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora informe de seguridad referente al comunicado emitido por la ANSM Agencia de Medicamentos de Francia acerca de reactivación viral e hipertensión pulmonar asociado al manejo con talidomida.

Lo anterior teniendo en cuenta que la talidomida está aprobada en la Unión Europea en combinación con melfalán y prednisona para el tratamiento de primera línea de pacientes mayores de 65 años con mieloma múltiple no tratado o quienes tengan contraindicado quimioterapia en altas dosis, en Colombia los regímenes comunes incluyen quimioterapia con un agente alquilante (como melfalán o ciclofosfamida), un corticosteroide (como prednisolona o dexametasona) y un agente como el bortezomib y la talidomida. La pauta de dosificación actualmente recomendada es de 200 mg al día de talidomida y 0,2 mg/kg al día de melfalán.

Por otra parte la Agencia de Medicamentos de Francia (ANSM), informa en junio de 2016 la reactivación viral de en pacientes con antecedente se infección con el virus de la varicela zoster (VZV), o virus hepatitis B (HBV). Se han reportado algunos casos de reactivación del VZV que llevan a zoster diseminado que requiere una terapia antiviral y la interrupción temporal de la talidomida, igualmente se reportan casos de reactivación del VHB que progresaron a insuficiencia hepática aguda y condujeron a la interrupción de la talidomida.

Por lo anterior la serología VHB se debe determinar antes de iniciar el tratamiento con talidomida. En pacientes positivos para la detección de la hepatitis B, se recomienda una consulta con un médico especializado en el tratamiento de la hepatitis B y los pacientes con antecedentes de infección deben ser monitorizados cuidadosamente durante todo el tratamiento para detectar signos y síntomas de reactivación viral, incluyendo una infección por VHB activo.

Igualmente la Agencia de Medicamentos de Francia advierte sobre casos de hipertensión pulmonar que pueden llevar a la muerte después del tratamiento con talidomida, por tanto los signos y síntomas de enfermedad cardiopulmonar deben ser evaluados antes y durante el tratamiento con talidomida.

Por lo anterior el Grupo de Farmacovigilancia recomienda que se deben incluir dentro de las advertencias los siguientes puntos:

- Antes de iniciar el tratamiento con talidomida se debe realizar serología para determinar el estado del virus de la hepatitis B.
- En caso que dicha serología diese un resultado positiva se recomienda consultar a un experto en enfermedades hepáticas y en el tratamiento de VHB.
- Se recomienda vacunación en pacientes seronegativos para hepatitis B.
- Los pacientes con antecedentes de infección viral deben ser monitorizados cuidadosamente durante todo el tratamiento para detectar signos y síntomas de reactivación viral.
- Antes de comenzar el tratamiento con talidomida y durante el tiempo que dure el mismo, se deberá evaluar a los pacientes para detectar la aparición de signos y síntomas en enfermedad cardiopulmonar subyacente.

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 talidomida, con el fin de ajustar su información farmacológica en lo siguiente:

Advertencias y precauciones:

- Antes de iniciar el tratamiento con talidomida se debe realizar serología para determinar el estado del virus de la hepatitis B.
- En caso que dicha serología diese un resultado positiva se recomienda consultar a un experto en enfermedades hepáticas y en el tratamiento de VHB.
- Se recomienda vacunación en pacientes seronegativos para hepatitis B.
- Los pacientes con antecedentes de infección viral deben ser monitorizados cuidadosamente durante todo el tratamiento para detectar signos y síntomas de reactivación viral.
- Antes de comenzar el tratamiento con talidomida y durante el tiempo que dure el mismo, se deberá evaluar a los pacientes para detectar la aparición de signos y síntomas en enfermedad cardiopulmonar subyacente.

3.6.3. OMALIZUMAB

Radicado : 16092610
 Fecha : 31/08/2016
 Interesado : Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

La Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora informe de seguridad referente a los medicamentos que contienen como principio activo omalizumab frente al comunicado emitido por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú (DIGEMID)

Lo anterior teniendo en cuenta que en febrero de 2015 la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú publicó una alerta sanitaria sobre el riesgo de eventos cardiovasculares y cerebrales asociados al uso de omalizumab. Esta comunicación se basó en información de seguridad emitida por la Agencia de medicamentos y alimentos de los Estados Unidos (FDA) (3).

Por lo anterior, 2015 la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú informa a los profesionales sanitarios acerca de lo siguiente:

- Reevaluar periódicamente la necesidad de continuar con el tratamiento con Omalizumab basado en la gravedad de la enfermedad del paciente y el nivel de control del asma.
- Informar a los pacientes acerca de los posibles riesgos cardíacos y cerebrales producidos por Omalizumab.

A los pacientes se les recomienda:

- No cambiar ni dejar de tomar Omalizumab o cualquiera de sus otros medicamentos para el asma a menos que su profesional de la salud se lo indique.
- Consultar con su médico, si tiene cualquier pregunta o inquietud sobre su tratamiento con Omalizumab (3).

Por lo anterior el Grupo de Farmacovigilancia sugiere solicitar estudio en la población Colombiana para evaluar en los pacientes tratados, el aumento del riesgo de sufrir eventos cardiovasculares y cerebrales con el uso de este medicamento.

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 omalizumab, con el fin de incluir en advertencias y precauciones: el aumento del riesgo de sufrir eventos cardiovasculares y cerebrales con el uso de este medicamento.

3.7. RESPUESTAS A LLAMADOS A REVISIÓN DE OFICIO

3.7.1. KETOCONAZOL TABLETAS

Expediente : 46614
Radicado : 2015098942
Fecha : 31/07/2015
Fecha C.R. : 21/07/2016
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S.

Composición: Cada tableta contiene 200mg de Ketoconazol

Forma farmacéutica: Tableta.

Indicaciones: micosis profundas y superficiales causadas por gérmenes sensibles al ketoconazol.

Contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad al medicamento. Embarazo, lactancia, insuficiencia hepática, niños menores de dos (2) años de edad. Se debe usar ketoconazol por vía oral, cuando los beneficios potenciales superen el riesgo, tal es el caso del tratamiento de ciertas micosis que ponen en peligro la vida de los pacientes y no se tengan opciones alternativas terapéuticas o estas no se toleren. Es esencial que previamente se evalúe la función hepática, antes de iniciar tratamiento con ketoconazol y se monitoree el uso oral, por lo que se debe tener en cuenta lo siguiente: a. Antes de iniciar el tratamiento oral de ketoconazol se deben realizar pruebas de laboratorio iniciales de referencia, los cuales deben incluir: ALT (alaninoaminotransferasa), AST (aspartatoaminotransferasa), bilirrubina total, fosfatasa alcalina, y tiempos de coagulación (PT, PTT, INR). B. Durante la toma de ketoconazol, se debe controlar la ALT en suero semanalmente. Si los valores de ALT aumentan a un nivel por encima del límite normal superior o 30% sobre el valor de referencia, o si el paciente tiene síntomas de función hepática anormal, se debe interrumpir el tratamiento con ketoconazol y se debe hacer una serie completa de pruebas hepáticas. Se deben repetir las pruebas hepáticas para asegurar la normalización de los valores. C. Tener en cuenta que se ha reportado hepatotoxicidad con el reinicio de ketoconazol de uso oral

El Grupo Técnico de Medicamentos de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, conceptuar la respuesta del interesado sobre llamado a revisión de oficio: Resolución 2015028274 del 21/07/2015 . Acta 13 del 2014 numeral 3.6.1.

Actualmente se encuentra en Trámite la modificación de etiquetas y la respuesta al llamado de revisión de oficio: Resolución 2015028274 del 21/07/2015.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria al concepto emitido mediante Acta No. 13 del 2014, numeral 3.6.1., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda dar por terminado el llamado a Revisión de oficio para el producto de la referencia.

Adicionalmente, la Sala considera que la indicación debe quedar así:

Indicaciones: Tratamiento alternativo en micosis sistémicas causadas por gérmenes sensibles al ketoconazol en pacientes que han fracasado al tratamiento de elección o éste no ha sido tolerado.

La Sala, hace extensiva la indicación anterior a todos los productos con principio activo ketoconazol de uso sistémico

3.8. RECURSOS DE REPOCISIÓN

3.8.1. REPATHA® 140 mg/mL

Expediente : 20087350
 Radicado : 2014169260 / 2016035952 / 2016062988
 Fecha : 18/03/2016
 Interesado : Amgen Biotecnológica S.A.S
 Fabricante : Amgen Manufacturing Limited-

Composición: Cada 1.0 mL de solución contiene 140 mg de evolocumab (140mg/mL)

Forma farmacéutica: Solución para inyección subcutánea

Indicaciones:

Hiperlipidemia Primaria y Dislipidemia Mixta:

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

de muy baja densidad (colesterol VLDL), triglicéridos (TG) y lipoproteína(a) (Lp[a]), y para incrementar los niveles de colesterol HDL y ApoA1:

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

Hipercolesterolemia Familiar Homocigota:

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

Contraindicaciones: Ninguna

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición contra la Resolución No. 2015044732, mediante la cual se niega la evaluación farmacológica para el producto de la referencia, en el sentido de indicar:

- Que el producto para el cual se solicita la aprobación, se encuentra registrado en dos países de referencia en el momento en que se llevo acaba la sesión de la sala especializada, estos países son: Estados Unidos y Union europea. Por lo tanto la información presentada cumplía con los requerimientos establecidos en la norma sanitaria. Adicionalmente a la fecha el producto ha sido aprobado en otros países de referencia como: Canada, Japon, Suiza, en donde la evaluación por parte de las autoridades sanitarias se baso en los mismos estudios clínicos sometidos en la solicitud inicial.
- Que la información presentada específicamente los estudios Fase III sometidos inicialmente y los resultados actualizados de los estudios requeridos por la Comisión si demuestran la eficacia, utilidad, conveniencia y seguridad del producto y que la respuesta presentada mediante radicado 2015091155, cumple satisfactoriamente con lo requerido.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora y atendiendo las aclaraciones planteadas por el interesado, verificó que el tiempo de seguimiento acumulado en los estudios DESCARTES y OSLER 2 de 52 y 48 semanas

respectivamente hace que al menos el 66% de los pacientes del estudio DESCARTES completaran un tiempo acumulado de tratamiento de 100 semanas, con resultados que permiten concluir favorablemente sobre el balance riesgo beneficio como agente hipolipemiente. Por tanto se recomienda la aprobación de la evaluación farmacológica con la siguiente información:

Composición: Cada 1.0 mL de solución contiene 140 mg de evolocumab (140mg/mL)

Forma farmacéutica: Solución para inyección subcutánea

Indicaciones:

Hiperlipidemia Primaria:

Indicado como adyuvante de la dieta y dosis máximas toleradas de estatina para el tratamiento de adultos con hipercolesterolemia familiar heterocigota o enfermedad cardiovascular aterosclerótica que requieren disminución adicional de colesterol LDL (LDL-C).

Hipercolesterolemia Familiar Homocigota:

Indicado como adyuvante de la dieta y otras terapias hipolipemiantes (por ejemplo, estatinas, ezetimibe, aféresis de LDL) en adultos o adolescentes a partir de los 13 años con hipercolesterolemia familiar homocigota (HoFH) que requieren disminución adicional de colesterol LDL (LDL-C).

El efecto de evolocumab sobre la morbilidad y mortalidad cardiovascular no está determinado.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento

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.

Reacciones adversas:

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.

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

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

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 8.2.4.0.N10

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

Por último, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto y la información para Prescribir a las indicaciones y contraindicaciones aprobadas en el presente concepto.

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

3.8.2. CYRAMZA

Expediente : 20098782
 Radicado : 2015121006 / 2016020693
 Fecha : 19/02/2016
 Interesado : Eli LillyInteramericaInc
 Fabricante : Eli Lilly and Company

Composición: Ramucirumab10mg/mL

Forma farmacéutica: Solucion para infusión intravenosa

Presentaciones:

Vial de 500 mg/50mL

Vial de 100 mg/10mL

Indicaciones:

Cyramza En combinación con Paclitaxel está indicado para el tratamiento de pacientes con Adenocarcinoma gástrico avanzado o metastásico o con adenocarcinoma de la unión gástrico- esofágica avanzado o metastásico con progresión de la enfermedad, posterior a la quimioterapia con Fluoropirimidina o platino

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o algún componente de Cyramza

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición contra la Resolución No. 2016005073, mediante la cual se niega la evaluación farmacológica para el producto de la referencia, en el sentido de indicar:

- Que hubo una indebida motivación del acto administrativo por cuanto no son claras las razones y motivos de la negación, ni tampoco es claro como se realizao la valoración del expediente, cuando el solicitante hizo una solicitud por una indicación y la sala la estudia y se pronuncia por dos indicaciones.
- Que hubo violación del derecho de defensa por cunato la sala omitieron requerir a Eli Lilly Interamericana INC para que allegara la información necesaria que respaldara la evaluación farmacológica del producto.
- Que hubo violacion del principio de legalidad por cuanto el INVIMA debio establecer la forma correcta las normas que sustentan la negación, y no como ocurrio en el presente caso donde se hace referencia a conceptos no regulados por la Ley, y sobre los cuales la misma Comision no define.
- Que la decisión del INVIMA no hizo un analisis de fondo del producto por cuanto, se encuentra aprobado en todos los países de referencia a los que hace mención del Decreto 677.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora ratifica el concepto emitido en el Acta No. 25 de 2015, numeral 3.1.1.4., en el sentido de recomendar negar el producto de la referencia teniendo en cuenta

fundamentalmente los eventos serios que pueden afectar la calidad de vida, frente a los beneficios marginales en tiempos de sobrevida libre de progresión y sobrevida global, lo que no permite concluir sobre un balance riesgo beneficio favorable.

3.8.3. RASAPARK

Expediente : 20090203
Radicado : 2015027300 / 2015135675 / 2016045254
Fecha : 08/04/2016
Interesado : Novamed S.A
Fabricante : CI Farmacápsulas S.A.

Composición: Cada tableta contiene rasagilina mesilato equivalente rasagilina 1 mg

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Tratamiento de la enfermedad idiopática de Parkinson (PD) en monoterapia (sin levodopa) o en terapia coadyuvante (con levodopa) en pacientes al final de las fluctuaciones de la dosis.

Contraindicaciones: En niños y adolescentes menores de 18 años no recomendado, ya que no se ha establecido la seguridad y la eficacia en esta población. Hipersensibilidad al principio activo o a algunos de los excipientes. Tratamiento concomitante con otros inhibidores de la monoamino-oxidasa (MAO) o petidina. Deben transcurrir al menos 14 días entre la interrupción de la administración de rasagilinas y el inicio del tratamiento con inhibidores de la MAO o petidina. Rasagilina está contraindicada en pacientes con insuficiencia hepática grave.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición contra la Resolución No. 2016006382 del 25/02/2016, mediante la cual se niega los estudios farmacológicos para el producto de la referencia, en el sentido de indicar:

- Que mediante escrito No. 2015027300 del 6 de marzo, se solicito a la sala Especializada aprobación de estudios farmacocinéticos para el producto Rasapark.
- Que mediante numeral 3.2.3 del Acta No. 14 de 2015, la sala considero que se deben allegar estudios farmacocineticos in-vio comparativo con un producto de referencia.

- Con radicado No. 2015135675 del 14 de Octubre de 2015 se dio respuesta manifestando que no son necesarios los estudios solicitados allegando los respectivos sopertes y solicitando se conceda Bioexencion.
- Que a través del concepto del numeral 3.2.8 del Acta 27 del 30 de noviembre de 2015 la sala negó el producto.

En este sentido se reitera que el mismo no es necesario para el producto presentado y solicitamos que la bioextencion de los estudios de bioequivalencia es aplicable a este producto, asi mismo se reitera que se debe aprobar los estudios de Biodisponibilidad teniendo en cuenta que estos fueron sometidos para estudios dentro de la vigencia del decreto 1400 de 2001 que solicita dicho estudios para medicamentos como antiparkinsonianos.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora ratifica el concepto emitido mediante Acta No. 27 de 2015, numeral 3.2.8., en el sentido de recomendar negar el producto Rasapark, ya que el estudio se hizo sin comparador y frente a resultados de la literatura. Adicionalmente, el principio activo no pertenece a los grupos I ni III del sistema de clasificación biofarmacéutica.

3.8.4. CIMTABINA 500 mg

Expediente : 20065547
Radicado : 2014092649 / 2015030827 / 2015114964
Fecha : 02/09/2015
Fecha C.R. : 22/03/2016
Interesado : Laboratorios Chalver de Colombia S.A.
Fabricante : Laboratorios Chalver de Colombia S.A.

Composición: Cada tableta recubierta contiene capecitabina 500 mg

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: Cáncer de mama. La biterapia con docetaxel está indicado en el tratamiento de cáncer de mama localmente avanzado o metastásico. La terapia previa debería haber incluido una antraciclina. Está indicado, además como monoterapia en el tratamiento del cáncer de mama localmente avanzado o metastásico resistente a una pauta antineoplásica con un taxano y una antraciclina, o cuando no está indicado proseguir el tratamiento antraciclínico. Cáncer colorrectal, está indicado como tratamiento adyuvante en el cáncer de colon. Está indicado como tratamiento de

primera línea en el cáncer colorrectal metastásico. Cáncer gástrico está indicado como tratamiento de primera línea en el cáncer gástrico avanzado.

Contraindicaciones: Está contraindicado en pacientes alérgicos a la capecitabina o cualquier otro de sus componentes. Está contraindicado en pacientes con antecedentes de reacciones graves o inesperadas a las fluoropirimidinas o alérgicos al fluorouracilo. Al igual que sucede con otras fluoropirimidinas, está contraindicado en los pacientes con deficiencia conocida de DPD. No debe administrarse con la sorivudina o sus análogos químicamente afines, como la brivudina. Está contraindicado en los pacientes con insuficiencia renal grave. Las contraindicaciones del docetaxel se aplican también a la biterapia con este medicamento y docetaxel.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición frente al concepto emitido en el Acta No. 10 de 2015, numeral 3.2.2 en el sentido de:

1. Tener en cuenta la información del alcance allegada el 04 de agosto de 2015 bajo radicado No. 2015100471 (Complemento de la validación de los ensayos de precisión y exactitud en la metodología de cuantificación de la liberación del principio activo), con el objeto que se evalué esta información como prueba constitutiva del expediente para tomar una decisión a fondo.
2. Revocar el Artículo Primero de la Resolución 2015027857 del 16 de Julio de 2015. Notificada el 25 de agosto de 2015, teniendo en cuenta los hechos y la parte considerativa del presente.
3. Aprobar los estudios farmacocinéticos para el producto Cimtabina 500mg de laboratorios Chalver de Colombia S.A.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora ratifica el concepto emitido mediante Acta No. 10 de 2015, numeral 3.2.2., ya que no encuentra procedente el estudio del alcance allegado con radicado 2015100471 del 4 de agosto de 2015 considerando que "la información complementaria de la validación" fue radicado con fecha posterior a la emisión de la resolución negación No. 2015027857 del 16 de Julio de 2015.

3.8.5. DAUNOXOME®

Expediente : 20094954
 Radicado : 2015083427/2015127741
 Fecha : 19/04/2016

Interesado : HB Human Bioscience S.A.S
 Fabricante : Gilead Sciences, Inc -Baxter Oncology GmbH

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición contra la resolución No. 2016010860 generada por concepto emitido mediante Acta No. 19 de 2015, numeral 3.1.1.3. , para continuar con la aprobación de declaración como nueva entidad química según lo establecido en el Decreto 2085 de 2002 al principio activo daunorubicina liposomal citrato.

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

3.10. DERECHOS DE PETICIÓN

3.10.1. COAGIL VII®

Radicado : 16035510
 Fecha : 12/04/2016
 Interesado : Novo Nordisk Colombia S.A.S.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora se revoque el concepto establecido en el Acta No. 9 de 2014 numeral 3.83.1, por la cual se aprobó la evaluación farmacológica del producto COAGIL® con expediente 20059932, debido a que se cuenta con información técnico científica que demuestra reacciones adversas serias, y que en agencia sanitarias internacionales como las de Chile y Peru donde el producto pretendió ingresar, las autoridades sanitarias negaron o declararon el abandono de las solicitudes del registro sanitario correspondiente.

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

3.10.2. OCTANATE 250UI, 500UI y 1000UI

Radicado : 16050568

Fecha : 16/05/2016

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

1. Explicar por qué en los productos Octanate 250UI, 500UI y 1000UI comercializados en Colombia no se declara que estos productos contienen factor de Von Willebrand FvW como se indica en el Octanate comercializado por Europa.
2. Ordenar que se ajuste a la indicación de los productos Octanate 250UI, 500UI y 1000UI a la autorizada en el país de origen de acuerdo con el inserto y no se permita que en Colombia se indique para la Hemofilia Adquirida.

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

1. Rta: En la información que reporta actualmente en el Registro Sanitario del producto de la referencia el interesado no declara el factor de Von Willebrand FvW.
2. Rta: El titular del Registro Sanitario es quien puede modificar las indicaciones aprobadas para su producto. Adicionalmente se informa que las indicaciones solicitadas para el producto de la referencia por el titular del Registro Sanitario son las siguientes:

Indicaciones: Tratamiento y profilaxis de hemorragias en pacientes con: hemofilia a (deficiencia congénita del factor VIII). Deficiencia adquirida del factor VIII, hemofilia con anticuerpos contra el factor VIII. Tratamiento de inmunotolerancia inducida (sigla en inglés ITI)

3.10.3. COAGIL VII®

Radicado : 16081190
 Fecha : 01/08/2016
 Interesado : Valentech Pharma Colombia S.A.S

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora solicite a la compañía Novo Nordisk Colombia S.A.S.

1. Dado que el producto Coagil VII®, no ha tenido reporte de efectos adversos serios, acredite ante su despacho la documentación a la cual se hace referencia

en su derecho de petición, so pena de estar incurso en aseveraciones falsas sobre el comportamiento del producto Coagil VII® en el mercado.

2. Acredite ante su despacho los reportes adversos que ha tenido el producto Novoseven, comercializado por la sociedad Novo Nordisk Colombia S.A.S., en razón a que aduce que el producto Coagil VII®, ha tenido reacciones adversas serias, lo cual es confuso dado que el producto bajo la marca Coagil VII® no ha reportado reacciones adversas serias en Rusia país de origen, y aún no ha iniciado su comercialización en Colombia u otro país en América Latina razón por la cual creemos que su interés en conocer las reacciones adversas que ha presentado el producto derivan de la comercialización misma del producto Novoseven. Por lo tanto, en razón al interés general que conlleva el comportamiento de este producto biológico en el mercado, despierta nuestro interés en que dicha compañía que si comercializa el producto en Colombia, acredite ante su despacho los reportes adversos serios que han tenido el medicamento biológico en sus años de comercialización y el manejo que le han dado a los mismos.
3. Se conteste el derecho de petición bajo radicado No. 16035510 de fecha 12/04/2016, ratificando la aprobación de la evaluación farmacológica del producto Coagil VII®, mediante Resolución No. 2014030463 del 19 Septiembre del 2014, basados en que los argumentos expuestos en el mencionado derecho de petición, carecen de todo fundamento haciendo improcedente la solicitud de revocatoria a la aprobación de evaluación farmacológica del producto Coagil VII®, teniendo en cuenta que el estudio y aprobación del producto Coagil VII® cumplió todos los pasos legales dentro del procedimiento administrativo correspondiente, y que dicha aprobación ya consta en acto administrativo expedido por la Dirección de Registros Sanitarios conllevando a la aplicación de todos los principios administrativos de debido proceso, derecho defensa y presunción de legalidad del acto Administrativo.
4. Se ratifique con direccionamiento al grupo de registro sanitario la aprobación de la evaluación farmacológica del producto Coagil VII®, basados en que el producto cumplió con todas y cada una de las exigencias de orden farmacológico aplicables para el momento de su aprobación, siendo ilegal la pretensión de aplicación retroactiva de un decreto reglamentario que inclusive hoy día no está vigente como lo es el decreto 1782 del 18 de septiembre del 2014, dado que este artículo 26 del mencionado decreto condiciona la entrada en vigencia de dicho decreto hasta tanto se expidan las guías de evaluación de inmunogenicidad y guías de estabilidad que tratan los numerales 22.1, y 22.3, del artículo 22 ibídem, las cuales aún se mantienen pendientes de expedición.

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

3.10.4. MABTHERA®

Radicado : 16083524
 Fecha : 05/08/2016
 Interesado : Productos Roche S.A.

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

1. Si el laboratorio Reliance Life Sciences con dirección Navi – Mumbai – india cuenta con la autorización por parte del INVIMA para la manufactura de productos biotecnológicos.
2. Si el laboratorio fabricante Reliance Life Sciences con dirección Navi – Mumbai – india cuenta con certificación en BPM por parte del INVIMA, áreas especiales de manufactura de productos biológicos y cumple con el área especial y separada para la fabricación de estos productos, de acuerdo a lo establecido en el artículo 5 de la Resolución 3028 de 2008.
3. Se indique cuáles son las indicaciones solicitadas en la evaluación farmacológica presentada mediante radicado 2016080942 de fecha 17 de junio de 2016, solicitante Laboratorios Legrand y fabricante Reliance Life Sciences con dirección Navi – Mumbai – india, Expediente: 20110984
4. Se indique cual es la evidencia de estudios clínicos comparativos fase III con el innovador (Mabthera® de Productos Roche S.A.) que sustentan los parámetros de eficacia clínica y seguridad (incluyendo inmunogenicidad) para las indicaciones solicitadas del producto Rituximab de las compañías Laboratorios Legrand y fabricante Reliance Life Sciences con dirección Navi – Mumbai – india expediente: 20110984.
5. Se indique la relación de países y tiempo en el mercado en donde el producto se encuentra comercializado.

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

Para las preguntas 1 y 2, se informa que revisada la base de datos del INVIMA, se evidencia que el laboratorio Reliance Life Sciences con dirección Navi – Mumbai – india cuenta con la autorización otorgada mediante resolución No. 2016007079 del

01 de Marzo de 2016 para la fabricación de medicamentos con los principios activo y las formas farmacéuticas que se relacionan a continuación:

- ESTERILES
- PRODUCTOS BIOLÓGICOS
- FACTOR ESTIMULANTE DE COLONIAS GRANULOCÍTICAS (FILGASTRIM)
- LIQUIDOS: SOLUCIONES PARENTERALES DE PEQUEÑO VOLUMEN (VIAL).
- INTERFERON
- LIQUIDOS: SOLUCIONES PARENTERALES DE PEQUEÑO VOLUMEN (VIAL).
- HORMONA ESTIMULANTE DEL FOLÍCULO RECOMBINANTE
- LIQUIDOS: SOLUCIONES PARENTERALES DE PEQUEÑO VOLUMEN (VIAL).
- RITUXIMAB
- LIQUIDOS SOLUCIONES PARENTERALES DE PEQUEÑO VOLUMEN (VIAL)
- GONADOTROPINA ALFA CORIÓNICA HUMANA RECOMBINANTE: LIQUIDOS, SOLUCIONES PARENTERALES DE PEQUEÑO VOLUMEN (VIAL).
- ABCIXIMAB
- LIQUIDOS: SOLUCIONES PARENTERALES DE PEQUEÑO VOLUMEN (VIAL).
- GONADOTROPINA ALFA CORIÓNICA HUMANA RECOMBINANTE
- LIQUIDOS: SOLUCIONES PARENTERALES DE PEQUEÑO VOLUMEN (JERINGAS PRE-LLENADAS).
- INTERFERON BETA 1^a
- LIQUIDOS: SOLUCIONES PARENTERALES DE PEQUEÑO VOLUMEN (JERINGAS PRE-LLENADAS).
- ERITROPOYETINA
- LIQUIDOS: SOLUCIONES PARENTERALES DE PEQUEÑO VOLUMEN (JERINGAS PRE-LLENADAS).
- FACTOR ESTIMULANTE DE COLONIAS GRANULOCÍTICAS (FILGASTRIM)
- LIQUIDOS: SOLUCIONES PARENTERALES DE PEQUEÑO VOLUMEN (JERINGAS PRE-LLENADAS).
- ADALIMUMAB
- LIQUIDOS: SOLUCIONES PARENTERALES DE PEQUEÑO VOLUMEN (JERINGAS PRE-LLENADAS).
- PRODUCTOS BIOLÓGICOS
- ACTIVADOR TISULAR DEL PLASMINÓGENO RECOMBINANTE
- SÓLIDOS: LIOFILIZADOS (VIALES).
- TRASTUZUMAB
- SÓLIDOS: LIOFILIZADOS (VIALES).

Adicionalmente, cabe señalar sobre las áreas que, para otorgar la autorización para la fabricación de medicamentos todos los laboratorios deben cumplir con lo establecido en la legislación sanitaria vigente, es decir que cumple con el área especial y separada para la fabricación de estos productos, de acuerdo a lo establecido en el artículo 5 de la Resolución 3028 de 2008; la cual señala que los

medicamentos a base de los siguientes principios activos: 1. Antibióticos Betalactámicos 2. Sustancias endocrinas de tipo sexual (andrógenos y estrógenos) y sus precursores 3. Antineoplásicos 4. Inmunosupresores 5. Radio Fármacos 6. Biológicos.(...) Requerirán de áreas especiales de manufactura.

Para la pregunta numero 3, se informa que las indicaciones solicitadas por el titular del producto con radicado 2016080942 y expediente 20110984 son las siguientes:

Indicaciones:

Linfoma No Hodgkin (LNH):

- Coadyuvante en el tratamiento de pacientes con LNH de células B indoloro, en recaída o resistencia a la quimioterapia.
- En combinación con CHOP para tratamiento de pacientes con linfomas de células B grandes.
- Tratamiento de primera línea en pacientes con Linfoma No Hodgkin indolente de células B, en combinación con quimioterapia a base de CVP.
- Terapia de mantenimiento en LNH folicular que hayan respondido al tratamiento de inducción.

Leucemia Linfocítica Crónica (LLC):

- Tratamiento de primera línea de la leucemia linfocítica crónica (LLC) en asociación con quimioterapia.
- En asociación con quimioterapia para tratamiento de leucemia linfocítica crónica (LLC) recidivante o refractaria.

Artritis Reumatoidea:

- En asociación con metrotexate en el tratamiento de Artritis Reumatoidea activa.

Vasculitis Activa:

- Tratamiento de la vasculitis activa grave asociada a ANCA (Anticuerpos Anticitopasma de los Neutrófilos) en combinación con glucocorticoides.

Respecto a la pregunta 4, se informa que el interesado presentó evidencia clínica comparativa con el innovador la cual permitio una vez analizada en detalle concluir favorablemente sobre la seguridad y eficacia del producto y adicionalmente se evaluó inmunogenicidad.

Por último, respecto a la pregunta número 5, se informa que el producto se encuentra en el mercado en India desde febrero de 2015.

3.11. CONSULTAS

3.11.1 RADICADO 16071185

Fecha : 07/07/2016

Interesado : GlaxoSmithkline Consumer Healthcare Colombia S.A.S.

El interesado solicita a la Sal Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión revisora conceptuar acerca de los siguientes puntos:

a) ¿Qué clase de medicamentos en formas farmacéuticas de aplicación tópica requieren presentar estudios de biodisponibilidad y/o bioequivalencia. No es claro el concepto, para medicamentos con principios activos de carácter analgésico o antiinflamatorio de aplicación tópica, por ejemplo (geles, cremas, ungüentos tópicos con naproxeno, ketoprofeno o diclofenaco), que si bien están formulados para una acción localizada, por condiciones naturales del mecanismo de acción y eliminación, pueda alcanzar algunos niveles mínimos de principio activo a nivel sistémico.

b) Para efectos de sometimiento a aprobación de un nuevo Registro Sanitario o una renovación del Registro Sanitario; ¿que estudios y/o soportes deben presentar para el caso de medicamentos en formas farmacéuticas de aplicación tópica como los antes mencionados (cremas o geles tópicos con principio activo analgésico)?

c) Para la renovación de los registros sanitarios de los productos antimicóticos de aplicación tópica (ejemplo cremas o soluciones tópicas de clotrimazol) o los análogos que hay en el mercado, ¿habría que presentar algún tipo de soporte particular como parte del cumplimiento de esta resolución?. Si es cierto, ¿Qué soportes, estudios o documentos se requerirían?.

d) Para la renovación de los registros sanitarios de los productos para aplicación en mucosas como clotrimazol cánulas para aplicación vaginal o preparaciones para aplicación anal para efecto localizado (antihemorroides), y los análogos que hay en el mercado, ¿habría que presentar algún tipo de soporte particular como parte del cumplimiento de esta resolución?. Si es el caso ¿Qué, soportes estudios o documentos se requerirían?

e) Para la renovación de los registros sanitarios los productos Doloflex con registro INVIMA 2010M-0011384, VOLTAREN® EMULGEL® FORTE 2.32% con registro sanitario INVIMA 2013M-0014657, VOLTAREN EMUGEL INVIMA 2008M-011124 R1, LAMISIL1% CREMA INVIMA 2008M-011233-R1, LAMISIL DERMGEL INVIMA 2008M-011774-R1, LAMISIL SOLUCIÓN 1% INVIMA 2008M-011379-R1, PROCTO-GLYVENOL CREMA INVIMA 2008M-010541-R1 y los análogos que existen en el

mercado, ¿habría que presentar algún tipo de soporte particular como parte del cumplimiento de esta resolución? Si es el caso ¿Qué, soportes estudios o documentos se requerirían?

f) Si un medicamento de aplicación tópica es de venta libre y su principio activo no está incluido en el anexo técnico 2 de la Resolución 1124 de 2016, se entiende exento de la presentación de estudios de biodisponibilidad y/o bioequivalencia?

g) Para el caso de un medicamento en forma farmacéutica de aplicación tópica, el cual busca únicamente un efecto localizado en el sitio de la aplicación pero para el que se sabe que por las características del principio activo una pequeña porción puede llegar al torrente sanguíneo, se requiere la presentación de estudios de biodisponibilidad o bioequivalencia en cumplimiento de la Resolución 1124 de 2016? Si es el caso ¿Qué, soportes estudios o documentos se requerirían?

h) Por último, por favor aclarar si un medicamento de liberación prolongada con un principio activo que o no está incluido en el anexo técnico 2 de la Resolución 1124 de 2016 ¿se requiere la presentación de estudios de biodisponibilidad o bioequivalencia para la obtención de un nuevo registro sanitario o para su renovación? Y cuales específicamente se requerirían? Si es el caso ¿Qué, soportes estudios o documentos se requerirían?

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

a) Rta: De acuerdo con lo establecido en la Resolución 1124 de 2016 deben presentar estudios de bioequivalencia los productos cuyos principios activos se encuentren en el anexo 2 o todos aquellos que correspondan a formas farmacéuticas de liberación prolongada. Los medicamentos que no se ajusten a estos criterios por el momento no deben presentar estudios de bioequivalencia

b) Rta: los establecidos en el Decreto 677 de 1995

c) Rta: Si el principio activo no se encuentra en el anexo 2 de la Resolución 1124 ni se trata de un producto de liberación prolongada debe remitirse a los lineamientos del DEcreto 677 de 1995.

d) Rta: ver numerales a, b y c

e) Rta: Se reitera que por el momento estos medicamentos no están obligados a presentar estudios de bioequivalencia, porque no están incluidos en el anexo 2 de la Resolución 1124 de 2016.

f) Rta: ver la resolución 1124 de 2016

g) Rta: En este caso el estudio a elegir sería un estudio de bioequivalencia in vivo, pero a la fecha para formas de aplicación tópica que buscan efecto local este tipo de estudios no son obligatorios.

h) Rta: Todos los medicamentos de liberación prolongada como parte del proceso de obtención del registro sanitario o de renovación deben presentar estudios de bioequivalencia in vivo en condiciones de ayuno y postprandiales, de acuerdo con lo establecido en la Resolución 1124 de 2016.

3.11.2. AZUL DE METILENO SOLUCIÓN INYECTABLE 10 mg/mL

Radicado : 16087294
Fecha : 18/08/2016
Interesado : HB Human BioScience S.A.S.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la ampliación de indicaciones para el producto de la referencia, siendo un Medicamento Vital No Disponible:

- Tratamiento de vasoplejía.
- Síndrome de encefalopatía inducida por tratamientos con ifosfamidias.
- Colorante como medio de tinción de tejidos en cirugías.
- Choque séptico refractario.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que no se ha surtido el procedimiento existente para la modificación y ampliación de indicaciones del producto Azul de Metileno inyectable (Evaluación farmacológica) por lo tanto considera negar la ampliación de indicaciones propuestas por el interesado. Se recomienda solicitar el registro sanitario y proceder a tramitar la modificación de indicaciones con la evidencia que soporte la eficacia, seguridad y calidad para las indicaciones propuestas de acuerdo a los lineamientos y tarifas existentes

3.12. ACLARACIONES

3.12.1. ALPROLIX® 250 UI

Expediente : 20107435
 Radicado : 16084152
 Fecha : 08/08/2016
 Interesado : Stendhal Colombia S.A.S.
 Fabricante : Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG.

Composición: Factor de coagulación IX (recombinante), proteína de fusión Fc (rFIXFc) 250 UI

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

Indicaciones:

Alprolix®, factor de coagulación IX (recombinante), proteína de fusión Fc, es un concentrado de factor de coagulación IX recombinante derivado de ADN indicado en adultos y niños con hemofilia B (deficiencia congénita de factor IX) para:

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

Contraindicaciones:

Alprolix® está contraindicado en individuos que tienen una historia conocida de reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxis, al ingrediente activo o a cualquiera de los excipientes del producto

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido en el Acta No. 15 de 2016, numeral 3.1.3.1, en cuanto a la indicación del producto de la referencia así:

Como se aprueba en acta 15 de 2016, numeral 3.1.3.1	Como se solicitó
Alprolix®, factor de coagulación IX (recombinante), proteína de fusión Fc, es un concentrado de factor de coagulación IX recombinante derivado de ADN indicado en adultos y niños <u>mayores de 12 años</u> con hemofilia B (deficiencia congénita de factor	Alprolix®, factor de coagulación IX (recombinante), proteína de fusión Fc, es un concentrado de factor de coagulación IX recombinante derivado de ADN indicado en adultos y niños con hemofilia B (deficiencia congénita de factor IX) para:

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

Se solicita aclarar y/o reconsiderar el concepto en relación a la restricción de niños menores de 12 años.

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. 15 de 2016, numeral 3.1.3.1 en el sentido de indicar que las indicaciones para el producto de la referencia son las siguientes y no como aparece en el Acta mencionada:

Indicaciones:

Alprolix®, factor de coagulación IX (recombinante), proteína de fusión Fc, es un concentrado de factor de coagulación IX recombinante derivado de ADN indicado en adultos y niños con hemofilia B (deficiencia congénita de factor IX) para:

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

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar la información para prescribir versión 1 de Diciembre 18, 2014. Revisión 3, Fecha de la revisión: 28-Mar-2016 y el inserto versión 1 de Diciembre 18, 2014. Revisión 3, Fecha de la revisión: 28-Mar-2016.

3.12.2. FLUBENDAZOL 300 mg

Radicado : 16081277
 Fecha : 01/08/2016
 Interesado : Procaps S.A.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar acerca de la información farmacológica para el producto de la referencia, el cual se encuentra en trámite de renovación según Radicado No. 2005023083 de Noviembre 11 de 2005, fue aprobada la evaluación farmacéutica, indicándose que el principio activo y forma farmacéutica se aprobaban

bajo la norma farmacológica No. 4.2.20.N10, sin embargo tal concepto así como las indicaciones y contraindicaciones no se encuentran en las actas de Comisión Revisora.

A continuación se relaciona la información aprobada en el registro.

Indicaciones: Antihelmintico

Contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad al medicamento, embarazo y lactancia, niños menores de dos años de edad.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que la información para el producto de la referencia, es la siguiente:

Indicaciones: Antihelmintico

Contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad al medicamento, embarazo y lactancia, niños menores de dos años de edad.

Norma farmacológica: 4.2.20.N10

3.12.3. NITAZOXANIDA SUSPENSIÓN ORAL 2%

Radicado : 16077430
Fecha : 22/07/2016
Interesado : Rochiphar S.A.S

El interesado, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora que quede establecido en la norma farmacológica 4.2.6.0.N10 la forma farmacéutica suspensión oral al 2% con formulación líquida y composición “Cada 100 mL suspensión oral contiene nitazoxanida 2,0 g” ya que los conceptos previamente emitidos en Actas hacen referencia únicamente a la forma farmacéutica polvo o granulado para reconstituir a suspensión oral y con base en estos el Grupo de Registros Sanitarios concedió Registro sanitario al producto Mebapar 2% suspensión oral el cual tiene composición “Cada 100 mL suspensión oral contiene nitazoxanida 2,0 g” y forma farmacéutica suspensión oral en formulación líquida.

En consecuencia se solicita que para esta forma farmacéutica y composición sea aprobada la dosis establecida en Acta No. 18 de 2014 numeral 3.3.8 de la siguiente manera: “7.5mg / kg cada 12 horas por 3 días consecutivos de 1 a 3 años 100mg cada 12 horas por 3 días consecutivos 4 a 12 años 200mg cada 12 horas por 3 días consecutivos.”

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara lo siguiente para el producto de la referencia:

Composición: Cada 100 mL suspensión oral contiene nitazoxanida 2,0 g

Forma farmacéutica: suspensión oral

Norma farmacológica: 4.2.6.0.N10

Dosificación: 7.5mg / kg cada 12 horas por 3 días consecutivos de 1 a 3 años 100 mg cada 12 horas por 3 días consecutivos 4 a 12 años 200mg cada 12 horas por 3 días consecutivos.

3.12.4. VOLTAREN EMULGEL

Expediente : 227297

Radicado : 2016088153

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido mediante Acta No. 22 de 2016 primera parte, numeral 3.3.5., en el sentido de recomendar aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia y no como aparecen en el Acta mencionada:

- Modificación de dosificación.
- Modificación de indicaciones.
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Modificación de reacciones adversas.

Nuevas dosificación:

Dosis y modo de empleo

Adultos y adolescentes de 12 años de edad en adelante:

Aplicar frotando suavemente sobre el área afectada 3 o 4 veces al día. La cantidad necesaria depende del tamaño del área con dolor: 2 a 4 g (una cantidad equivalente al tamaño entre una cereza y una nuez) es suficiente para tratar un área de 400 – 800 cm². Lavar las manos luego de la aplicación de Voltaren Emulgel, a menos que estas sean el sitio a ser tratado

La duración del tratamiento depende de la indicación y la respuesta clínica. El producto no debe ser usado utilizar por más de 14 días en casos de lesiones de tejidos blandos o reumatismo de tejidos blandos, o por más de 21 días en caso de dolor artrítico, a menos que sea indicado por el médico.

Cuando Voltaren Emulgel es usado sin prescripción médica, los pacientes deben consultar a su médico si la condición no mejora dentro de los 7 días o si esta empeora.

Voltaren Emulgel no es recomendado para su uso en menores de 12 años.

La dosis usual en los adultos de Voltaren Emulgel puede ser usada en personas mayores de 65 años de edad.

No exceder la dosis indicada

Nuevas indicaciones: Analgésico y Antiinflamatorio

Usos

Para el alivio del dolor, inflamación y edema en:

- Lesiones de tejidos blandos, trauma en los tendones, ligamentos, músculos y articulaciones por ejemplo, debido a esguinces, torceduras, contusiones y dolor de espalda (lesiones deportivas).
- Formas localizadas de reumatismo de tejidos blandos: tendinitis (por ejemplo codo de tenista), bursitis, síndrome hombro/mano y periartropatía.

Para el alivio del dolor de artritis leve de rodilla y dedos.

Para el alivio del dolor de formas localizadas de reumatismo degenerativo

Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al diclofenaco o a cualquiera de los componentes del producto.
- Pacientes en quienes los ataques de asma, urticaria o rinitis aguda son precipitados por el ácido-acetilsalicílico u otros medicamentos anti-inflamatorios no esteroideos (AINE).
- Durante el último trimestre del embarazo.

Precauciones y advertencias:

La posibilidad de eventos adversos sistémicos resultantes de la aplicación de Voltaren Emulgel no puede ser excluida si el producto es usado en área amplias de la piel y por un período de tiempo prolongado.

Aplicar solamente sobre la piel intacta que no presente lesión o enfermedad; evite la aplicación sobre lesiones cutáneas o heridas abiertas. No debe permitirse el contacto con los ojos o membranas mucosas, ni debe ser ingerido. Suspenda el tratamiento si se desarrolla una erupción luego de aplicar el producto. Puede ser utilizado con vendajes no oclusivos, pero no se debe utilizar con un apósito oclusivo hermético.

La formulación contiene:

Propilenglicol y Bezilbenzoato: Pueden causar irritación moderada y localizada en la piel de algunas personas.

Uso en embarazo y lactancia: El uso de diclofenaco en mujeres embarazadas no ha sido estudiado, por lo tanto no debe ser usado durante el embarazo. El producto está contraindicado durante el tercer trimestre de embarazo, debido a la posibilidad de inercia uterina, insuficiencia renal fetal con posterior oligohidramnios y/o cierre prematuro del ductus arterioso. Los estudios en animales no han mostrado efectos dañinos directos o indirectos sobre el embarazo, desarrollo embrionario/fetal, parto o desarrollo posnatal.

No se conoce si el diclofenaco tópico es excretado en la leche materna, por lo tanto no se recomienda el uso de Voltaren Emulgel durante la lactancia. Si hay razones de peso para su uso, no se debe aplicar sobre los senos o a grandes áreas de piel, ni debe ser utilizado por un período prolongado.

Fertilidad

No hay datos disponibles sobre el uso de diclofenaco tópico y sus efectos en la fertilidad de humanos.

Nuevas reacciones adversas:

Muy común ($\geq 1/10$); común ($\geq 1/100$ a $<1/10$); no común ($\geq 1/1.000$ a $<1/100$); rara ($\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$); muy rara ($<1/10.000$).

Infecciones o infestaciones: Muy rara: Rash pustular

Trastornos del sistema inmune: Muy rara: Hipersensibilidad (incluyendo urticaria), angioedema.

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino: Muy rara: Asma

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo:

Comunes: Dermatitis (incluyendo dermatitis de contacto), rash, eritema, eczema, prurito

Rara: Dermatitis ampollosa

Muy rara: Reacción de hipersensibilidad.

Adicionalmente la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto y la información para el prescriptor a la indicación y usos recomendados por la Sala en el presente concepto.

3.12.5. PRALUENT®

Expediente : 20097020

Radicado : 2015105467 / 2015151937

Fecha : 20/05/2016

Interesado : Sanofi Aventis de Colombia S.A.

Fabricante : Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, aclara el concepto emitido mediante Acta No. 18 de 2016, numeral 3.1.1.4., en el sentido de indicar que las indicaciones que se recomiendan aprobar son las siguientes y no como figuran en el acta mencionada:

Indicaciones:

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

- Hipercolesterolemia familiar heterocigota.
- Enfermedad cardiovascular aterosclerótica manifiesta (ECVAS manifiesta) quienes se encuentran en tratamiento con las dosis máximas toleradas de estatinas (como monoterapia o en combinación con otras terapias modificadoras de lípidos) y que no han alcanzado las metas de colesterol LDL, o son intolerantes a las estatinas o para quienes las estatinas están contraindicadas.

El efecto de Praluent no ha sido establecido en la morbimortalidad cardiovascular

Adicionalmente la Sala recomienda aprobar el inserto CCDS V1 LRC 05 de noviembre de 2014 y la información para prescribir radicado bajo No. 2016067663 y la información para el paciente e Instructivo de uso radicado bajo No. 2016067663 deben ajustarse a la indicación aprobada en este concepto.

Norma farmacológica: 8.2.4.0.N10

**3.12.6. STILNOX® 10 mg TABLETAS
STILNOX® CR 6.25 mg TABLETAS
STILNOX® CR 12.5 mg TABLETAS**

Expediente : 52015-19983381-19983380

Radicado : 2015046091 / 2016030012-2015046093 / 2016029320-2015046097 / 2016029318

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y productos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido en el Acta No. 19 de 2016 en los numerales 3.14.8; 3.14.9; 3.14.10 en el sentido de conceptuar las contraindicaciones solicitadas por el usuario, las cuales aparecen en la Información para Prescribir Zolpidem CCDSV10 LRC 31/Marzo/2015. Revisión febrero 2016 para el producto de la referencia que fue aprobada en el acta 19 de 2016.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora complementa los conceptos emitidos mediante Acta No. 19 de 2016, numerales 3.14.8; 3.14.9; 3.14.10., en el sentido de indicar que las contraindicaciones para los productos de la referencia son de ahora en adelante las siguientes:

Contraindicaciones:

Zolpidem esta contraindicado en pacientes con:

- Hipersensibilidad a Zolpidem o a cualquiera de sus ingredientes inactivos,
- Insuficiencia hepática severa
- Insuficiencia respiratoria aguda y/o severa.

3.12.7. NIULIVA 250® UI/mL

Expediente : 20075627

Radicado : 2014041688

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, complementa el concepto emitido mediante Acta No. 28 de 2015, numeral 3.8.1., en el sentido de indicar que la Norma Farmacológica es 18.2.0.0.N10 para el producto de la referencia.

3.12.8. BLES

Radicado : 16087962
Fecha : 19/08/2016

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido mediante Acta No. 15 de 2016, numeral 3.1.3.4., en el sentido de indicar que dado que el interesado presentó respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 25 de 2015, numeral 3.1.3.3., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la evaluación farmacológica para el producto de la referencia con la siguiente información y no como aparece en el acta mencionada.

Composición: Cada mL contiene 27 mg de fosfolípidos y 176-500 µg de surfactante – asociado con las proteínas B y C

Forma farmacéutica: Suspensión estéril en viales de una sola dosis

Indicaciones:

Bles está indicado en el tratamiento de rescate del Síndrome Neonatal de Distrés Respiratorio (NRDS/ Enfermedad de la Membrana Hialina). Debe ser administrado lo más pronto posible en los infantes a los que se les ha confirmado NRDS por medio de rayos X y que requieran de ventilación mecánica, con una proporción confirmada de oxígeno arterial/ alveolar (PaO₂/PAO₂) <0.22.

Contraindicaciones:

El uso de Bles está contraindicado en infantes con hemorragia pulmonar activa.

Precauciones y advertencias:

La administración de Bles debe llevarse a cabo en instalaciones clínicas ampliamente supervisadas con disponibilidad inmediata de neonatólogos y otros médicos con experiencia en intubación, el manejo de ventiladores y cuidado general de los neonatos.

BLES puede afectar la oxigenación y el funcionamiento pulmonar rápidamente. En algunos infantes puede presentarse hiperoxia apenas minutos después de la administración.

Episodios transitorios de bradicardia y una disminución en la saturación de oxígeno, pueden ocurrir durante la dosificación.

Reacciones adversas:

Se presentaron eventos adversos muy comunes en $\geq 10\%$ de los infantes que recibieron Bles en un estudio pivotal controlado, en orden de frecuencia descendente fueron: ductus arterioso persistente, disminución en el funcionamiento de las válvulas pulmonares posterior a la dosificación, hemorragia intraventricular en todos los grados, sepsis, retinopatía del prematuro, bradicardia y hemorragia intraventricular severa.

Los eventos adversos comunes ocurrieron en $\geq 1\%$ y $< 10\%$ de los infantes que recibieron Bles, en orden descendente de frecuencia fueron, enfisema pulmonar intersticial, leucomalacia periventricular, pneumotórax, hemorragia pulmonar, complicaciones con la intubación endotraqueal, enterocolitis necrosante, acidosis respiratoria, convulsiones, hipotensión, apneas, hidrocefalia y neumonía.

Dosificación y Grupo Etario:

Bles solamente está indicado en infantes pre término con Síndrome de Distrés Respiratorio. La dosis recomendada de Bles es de 5ml/kg de 27 mg de fosfolípidos/ml, que equivale a 135 mg de fosfolípidos/kg. Se pueden administrar hasta 3 dosis subsecuentes de Bles dentro de los primeros 5 días de vida.

Vía de administración: Instilación intratraqueal

Condición de venta: Venta con fórmula médica-Uso Institucional

Norma Farmacológica: 16.7.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe aclarar la versión del inserto solicitado por cuanto se reportan versiones diferentes en el formato y en el documento.

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.

3.12.9. GENVOYA

Expediente : 20111795
Radicado : 2016090988

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora informa al interesado que mediante Acta No. 35 de 2013, numeral 3.1.1.1., la Sala recomendó declarar los principios activos Elvitegravir y Cobicistat como nuevas entidades químicas, por lo tanto la solicitud de protección de datos para el producto de la referencia no es procedente.

3.12.10. RELPAX

Expediente : 19901520
Interesado : PFIZER S.A.S.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido mediante Acta No.16 de 1999 numeral: 2.1.6., en el sentido de indicar que cada comprimido contiene:

HIDROBROMURO DE ELETRIPTANO equivalente a ELETRIPTAN 20mg.

HIDROBROMURO DE ELETRIPTANO equivalente a ELETRIPTAN 40mg.

HIDROBROMURO DE ELETRIPTANO equivalente a ELETRIPTAN 80mg.

3.12.11. HUMALOG mL x 25 100U/mL SUSPENSION INYECTABLE EN CARTUCHOS

Expediente : 19962384
Radicado : 2015098454

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 08 de 2016 numeral 3.1.3.1., en el sentido de incluir el fabricante Eli Lilly Italia SpA para el producto de la referencia.

Y adicionalmente la Sala Especializada, aclara que el inserto aprobado para dicha presentación es el CDS19NOV10 versión 3.0 (23Dec14) y el manual del usuario

CM20MAR13+CM18OCT13 versión 3.0 (05Jan15) tanto para la presentación de Cartuchos como la de Kwikpen.

3.12.12. DOLEX® TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 19904924

Radicado : 2015155778 / 2016079060

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora complementa el concepto emitido en el Acta 21 de 2016 numeral 3.1.9.5., en el sentido de recomendar aprobar la información para el consumidor versión 08 (Junio de 2016) GDS V4.0., para el producto de la referencia.

3.12.13. DOLEX® NIÑOS 100 mg TABLETAS MASTICABLES

Expediente : 32187

Radicado : 2015155786 / 2016079058

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora complementa el concepto emitido en el Acta No. 21 de 2016 numeral 3.1.9.5., en el sentido de recomendar la aprobación de la información para el consumidor versión 11 (Junio de 2016) GDSV4.0., para el producto de la referencia.

3.12.14. DOLEX® NIÑOS 3.2% JARABE

Expediente : 19933739

Radicado : 2015156229 / 2016078900

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora complementa el concepto emitido en el Acta 21 de 2016 numeral 3.1.9.5., en el sentido de recomendar la aprobación de la información para el consumidor versión 11 (Junio de 2016) GDSV4.0., para el producto de la referencia.

**3.12.15. REVOLADE® TABLETAS 25mg
REVOLADE® TABLETAS 50mg**

Expediente : 20019167 / 20019264
Radicado : 2016070779 / 2016070781

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 20 de 2016, numeral 3.3.6 en el sentido de indicar que el interesado debe ajustarse a la información aprobada en el Registro Sanitario.

Por cuanto en el Acta 18 de 2016 numerales 3.1.5.1; 3.6.1. y 3.1.9.5, que corresponde a los radicados 2016060264 – 2016060227 - 2016056326 y 2016056328, se les requirió que deben allegar estudios clínicos adicionales con mayor número de pacientes en el nuevo grupo etario propuesto (1 a 17 años) que permitan determinar mejor la respuesta en cuanto a eficacia y seguridad.

**3.12.16. REVOLADE® Tabletas 25mg
REVOLADE® Tabletas 50mg**

Expediente : 20019167 / 20019264
Radicado : 2016044720 / 2016044722

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora corrige el Acta No. 15 de 2016, numeral 3.4.6., en el sentido de indicar que el radicado para REVOLADE® Tabletas 50mg es 2016044722 y no como aparece en el acta de la referencia.

3.12.17. REPLAGAL®

Expediente : 20020941
Radicado : 2016081981

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora corrige el acta 22 primera parte numeral 3.1.3.1., en el sentido de indicar que el nombre del interesado es Pfizer S.A.S. y no como aparece en el acta mencionada.

3.12.18. ESMYA 5 mg

Expediente : 20074631

Radicado : 2016089736

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta 22 de 2016 numeral 3.3.6., en el sentido de indicar que las indicaciones aprobadas para el producto de la referencia son las siguientes:

Nuevas indicaciones:

“El acetato de ulipristal está indicado para el tratamiento preoperatorio de los síntomas moderados y graves de miomas uterinos en mujeres adultas en edad reproductiva”

“El acetato de ulipristal está indicado para el tratamiento intermitente repetido de los síntomas moderados y graves de los miomas uterinos en mujeres adultas en edad reproductiva”.

**3.12.19. SOLU-MEDROL DE 40 mg SOLUCION
SOLU MEDROL ® 500 mg**

Expediente : 53896 / 29822

Radicado : 2016057371 / 2016057373

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta 19 de 2016 numeral 3.4.2., en el sentido de indicar que las nuevas precauciones y advertencias son:

Precauciones y advertencias:

Administrar con precaución en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva severa, diabetes mellitus, hipertensión arterial o tuberculosis activa.

Dado los efectos adversos de los glucocorticoides en relación con la dosis y duración del tratamiento, se deben administrar en la menor dosis terapéutica posible. Apenas sea factible se debe reducir gradualmente la dosis.

3.12.20. YONDELIS®

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

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

Acta No. 25 de 2016 SEMPB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V0 01/04/2015



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1

Expediente : 19997476
Radicado : 2016036280

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta 13 de 2016, numeral 3.13.13., en el sentido de indicar que el inserto y la información para prescribir aprobados corresponden a la versión 9.0 del 10 de diciembre de 2015.

3.13. INSERTOS

3.13.1. SANDOSTATIN® AMPOLLAS 0.1 MG

Expediente : 20007947
Radicado : 2016047898
Fecha : 20/06/2016
Interesado : Novartis Pharma Stein A.G.

Composición: Cada ampolla contiene 0.1mg de Octreotida

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Control sintomático y reducción de las concentraciones plasmáticas de hormona del crecimiento (GH) y de factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1) en pacientes con acromegalia, en quienes la cirugía o la radioterapia no han permitido un control adecuado. El tratamiento con sandostatin también está indicado en pacientes con acromegalia que rehúsan la cirugía o en quienes no es apropiada, o durante el tiempo necesario para que la radioterapia alcance su eficacia máxima. Alivio de los síntomas asociados con tumores endocrinos funcionales gastroenteropancreáticos. Tumores carcinoides con características del síndrome carcinoide vipomas, glucagonomas, gastrónomas/síndrome de Zollinger-Ellison, generalmente junto con un tratamiento con inhibidores de la bomba de protones o antagonistas de los receptores H_2 , insulinitas, para el control prequirúrgico de la hipoglucemia y el tratamiento de mantenimiento grfomas, sandostatin no es un tratamiento antineoplásico y no tiene efectos curativos en estos pacientes. Control de la diarrea refractaria asociada con el sida. Prevención de las complicaciones de una cirugía pancreática. Tratamiento de emergencia para detener la hemorragia debida a várices gastroesofágicas y prevenir su reaparición en pacientes con cirrosis. Sandostatin debe utilizarse en asociación con un tratamiento específico, p.ej. Con una escleroterapia endoscópica

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento, embarazo y lactancia.

El Grupo técnico de la dirección de Medicamentos 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:

- Inclusión de vía de Administración subcutánea.
- Prospecto Internacional (IPL) – Inserto: Ref. No. 2014-PSB/GLC-0699, fecha de distribución 12 de Diciembre del 2014.
- Declaración sucinta (BSS): Ref. No. 2014-PSB/GLC-0699, fecha de distribución 08/de Septiembre del 2014.

Nueva vía de administración:

Vía de Administración: Intravenosa / Subcutánea

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

- Prospecto Internacional (IPL) – Inserto: Ref. No. 2014-PSB/GLC-0699, fecha de distribución 12 de Diciembre del 2014.
- Declaración sucinta (BSS): Ref. No. 2014-PSB/GLC-0699, fecha de distribución 08/de Septiembre del 2014.

Nueva vía de administración:

Vía de Administración: Intravenosa / Subcutánea

3.16. UNIFICACIONES

3.16.1. DEXAMETASONA

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo dexametasona en las siguientes concentraciones y formas farmacéuticas:

Composiciones: dexametasona Tabletas de 0.75 mg
 dexametasona Tabletas por 0.5 mg
 dexametasona Tabletas de 4 mg
 dexametasona Solución inyectable 10 mg/ ml
 dexametasona Solución inyectable 5 mg / ml
 dexametasona Solución inyectable 4mg / ml

Forma farmacéutica: Solución inyectable / Tabletas

Indicaciones:

Terapia corticosteroide.

Estados alérgicos: Control de condiciones alérgicas severas e intratables con ciclos de tratamiento convencional en casos de: asma, dermatitis atópica, reacciones de hipersensibilidad a medicamentos, rinitis alérgica o permanente y enfermedad del suero.

Enfermedades dermatológicas: Dermatitis bullosa herpetiforme, eritroderma, micosis fungoides, pénfigo y eritema multiforme severo (síndrome de Stevens-Johnson)

Desordenes endocrinos: Insuficiencia suprarrenal primaria o secundaria (La hidrocortisona es la medicación de elección; pero puede ser usada en conjunto con análogos sintéticos de los mineralocorticoides donde sea posible; en la infancia es de particular importancia la suplementación mineralocorticoide), en hiperplasia suprarrenal congénita, hipercalcemia asociada con cáncer y en tiroiditis no supurativa.

Enfermedades gastrointestinales: Para controlar los episodios agudos de enteritis regional o colitis ulcerativa.

Desordenes hematológicos: Anemia hemolítica adquirida (autoinmune), anemia hipoplásica congénita (eritroide) (anemia de Diamond Blackfan) en púrpura trombocitopénica idiopática en adultos, aplasia de células rojas pura, y casos seleccionados de trombocitopenia secundaria.

Misceláneos: Diagnostico de hiperfunción de la corteza suprarrenal, triquinosis con compromiso neurológico o de miocardio, meningitis tuberculosa con obstrucción o en riesgo de obstruirse, cuando se usa la quimioterapia adecuada.

Enfermedades neoplásicas: Para el manejo paliativo de linfomas y leucemias.

Sistema nervioso: Exacerbaciones agudas de esclerosis múltiple. Edema cerebral asociado con tumores cerebrales primarios o secundarios, craneotomía o traumas craneoencefálicos.

Oftalmológicos: Oftalmia simpática, arteritis temporal, uveítis y condiciones inflamatorias oculares que no responden a la terapia corticosteroide tópica.

Enfermedad renal: Para inducir diuresis o remisión de proteinuria en síndrome nefrótico idiopático o en el debido al lupus eritematoso sistémico.

Enfermedades respiratorias: Beriliosis, tuberculosis fulminante o diseminada cuando se usa con quimioterapia antituberculosa, neumonías, eosinofílicas idiopáticas y sarcoidosis sintomática.

Trastornos reumáticos: Como terapia adicional para administración por corto tiempo (para controlar un paciente con una exacerbación aguda) en artritis gotosa, carditis reumática aguda, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica, artritis reumatoidea (casos seleccionados puede requerir mantenimiento a dosis bajas). Para la polimiositis, dermatomiositis y el lupus eritematoso sistémico.

Contraindicaciones:

Infecciones fúngica sistémicas, hipersensibilidad a cualquiera de los excipientes o al principio activo. Úlcera péptica, tuberculosis localizada, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión arterial. Osteoporosis, diabetes, psicosis o antecedentes de los mismos.

Precauciones y advertencias:

La dexametasona se debe usar con precaución en insuficiencia cardíaca congestiva, diabetes mellitus, infecciones, insuficiencia renal crónica, uremia y en personas ancianas. Los pacientes con tuberculosis caseosa deben ser observados cuidadosamente y recibir quimioprofilaxis si la terapia con corticoides es prolongada.

Similarmente los pacientes que reciben corticoides son más susceptibles a infecciones y los síntomas pueden enmascarse hasta que se llega a un estadio avanzado. Los esteroides deben ser usados con cuidado en colitis ulcerativa no específica, absceso u otra infección piógena, diverticulitis, anastomosis intestinales recientes, úlcera péptica activa o latente, hipertensión y miastenia gravis.

Durante la terapia prolongada de corticoides, los pacientes deben ser observados regularmente y en particular chequear hipertensión, glucosuria, hipocalcemia, alteraciones gástricas y cambios neurológicos.

Debe disminuirse la ingesta del sodio y aportarse suplementos de potasio. El monitoreo de la ingesta y excreta de líquidos o el chequeo del peso puede llevar a detectar la retención de líquidos; el dolor en la espalda puede significar osteoporosis; los niños están en riesgo de incrementar la presión intracraneana; y las infecciones deben de tratarse como una emergencia. Los pacientes deberían llevar tarjetas o brazaletes, explicando con detalle su terapia con corticoides.

En la malaria cerebral, un estudio doble-ciego demostró que el uso de corticosteroides está relacionado con la prolongación del coma y una alta incidencia de neumonía y sangrado gastrointestinal.

Los corticosteroides pueden activar la amebiasis latente. Por lo tanto, se recomienda que la amebiasis latente o activa sean excluidas antes del inicio de la terapia con corticosteroides en cualquier paciente que hubiere pasado algún tiempo en los trópicos o en cualquier paciente con diarrea de origen desconocido.

El uso prolongado de corticosteroides puede producir catarata posterior subcapsular, glaucoma con posible daño del nervio óptico, y puede aumentar las posibilidades de infección ocular secundaria debido a hongos o virosis agregadas.

El tratamiento con glucocorticoides sistémicos puede causar coriorretinopatía que puede llevar a desordenes visuales, incluyendo pérdida de la agudeza visual. El uso prolongado de glucocorticoides incluso a dosis bajas puede causar coriorretinopatía.

Se ha reportado crisis de feocromocitoma, la cual puede ser fatal, después de la administración de corticoesteroides. Los corticoesteroides solo deben ser administrados a pacientes con sospecha ó feocromocitoma identificado después de una apropiada evaluación del riesgo / beneficio.

Fue relatado embolismo graso como posible complicación del hipercortisolismo. Los pacientes con diagnóstico previo de hipotiroidismo y aquellos con cirrosis hepática, presentan una sensibilidad aumentada a los efectos de los corticosteroides.

La administración conjunta de barbitúricos, fenitoína o rifampicina puede favorecer el metabolismo y disminuir los efectos de los corticoides. La respuesta a los anticoagulantes puede estar disminuida y en algunas ocasiones favorecerse por los corticoides. La administración concomitante de corticoides o de diuréticos que disminuyen el potasio tales como tiazidas o furosemida puede causar una pérdida excesiva de potasio.

Dosificación y Grupo Etario:

Para la administración oral

La dosis inicial varía de 0,75 a 9 mg al día dependiendo de la enfermedad a tratar.

Se debe enfatizar que los requerimientos de dosis son variables y deben individualizarse sobre la base del tipo de enfermedad a tratar y la respuesta del paciente.

Después de que se observe una respuesta favorable, la dosis de mantenimiento adecuada debe ser determinado por la disminución de la dosis del fármaco inicial en pequeños decrementos a intervalos de tiempo apropiados hasta que se alcanza la dosis más baja capaz de mantener una respuesta clínica adecuada.

Existen situaciones que pueden requerir ajustes en la dosis necesaria y se producen cambios en el estado clínico secundario a remisiones o exacerbaciones en el proceso de la enfermedad, la capacidad de respuesta individual del paciente al medicamento, y el efecto de la exposición del paciente a situaciones de estrés no relacionadas directamente con la entidad de la enfermedad a tratar. En esta última situación, puede ser necesario aumentar la dosis del corticosteroide durante un periodo de tiempo dependiendo de la condición del paciente. Si después de la terapia a largo plazo el fármaco va a ser suspendido, se recomienda que se realice una retirada gradual y no abrupta.

En el tratamiento de las exacerbaciones agudas de la esclerosis múltiple, han demostrado ser eficaces las dosis diarias de 30 mg de dexametasona durante una semana seguida de 4 a 12 mg cada dos días.

En los pacientes pediátricos, la dosis inicial de dexametasona puede variar dependiendo de la enfermedad específica que se está tratando. El rango de dosis iniciales es de 0,02 a 0,3 mg / kg / día en tres o cuatro dosis divididas (0,6-9 mg / m² / día).

Para efectos de comparación, la siguiente es la dosis en miligramos equivalente de los diversos corticosteroides:

Cortisona, 25

Triamcinolona, 4

Hidroocortisona, 20

Parametasona, 2

Prednisolona, 5

Betametasona, 0,75

Prednisona, 5

Dexametasona, 0,75

Metilprednisolona, 4

Estas relaciones de dosis se aplican sólo a la administración oral o intravenosa de estos compuestos. Cuando se inyectan estas sustancias o sus derivados por vía intramuscular o en los espacios articulares, sus propiedades relativas se pueden alterar en gran medida.

En desordenes alérgicos autolimitados agudos o exacerbaciones agudas de enfermedades alérgicas crónicas, se sugiere el siguiente esquema de dosificación combinación de la terapia parenteral y oral:

Dexametasona Fosfato de Sodio inyección, USP 4 mg por ml:

Primer día

1 o 2 ml, por vía intramuscular, tabletas Dexametasona, 0,75 mg:

Segundo día

4 comprimidos dividido en dos dosis

Tercer día

4 comprimidos divididos en dos dosis

Cuarto día

2 comprimidos divididos en dos dosis

Quinto día

1 tableta

Sexto día

1 tableta

Séptimo día

No hay un tratamiento

Octavo día

Visita de seguimiento

Este programa está diseñado para garantizar un tratamiento adecuado durante episodios agudos, y reducir al mínimo el riesgo de sobredosis en los casos crónicos.

En el edema cerebral, la inyección de dexametasona fosfato de sodio, USP se administra generalmente inicialmente en una dosis de 10 mg por vía intravenosa, seguido de 4 mg cada seis horas por vía intramuscular hasta que cedan los síntomas edema cerebral. La respuesta se observó generalmente dentro de 12 a 24 horas y la dosis pudo ser reducida después de dos a cuatro días y de forma gradual durante un período de cinco a siete días. Para el tratamiento paliativo recurrente de pacientes con tumores cerebrales inoperables o, la terapia de mantenimiento, ya sea con la inyección de dexametasona fosfato de sodio, USP o tabletas Dexametasona puede ser efectiva una dosis de 2 mg dos o tres veces al día.

Prueba de inhibición con dexametasona

1. Las pruebas para el síndrome de Cushing dar 1,0 mg de Dexametasona por vía oral a 23:00 Se extrae sangre para la determinación de cortisol en plasma a las 08 a.m. a la mañana siguiente.

Para mayor precisión, dar 0,5 mg de Dexametasona por vía oral cada 6 horas durante 48 horas. Recolecciones de orina de veinticuatro horas se hacen para la determinación de la excreción de 17 hidrocorticosteroides.

2. Prueba para distinguir entre el síndrome de Cushing debido a exceso de producción en la pituitaria de ACTH del producido por otras causas:

Dar 2,0 mg de Dexametasona por vía oral cada 6 horas durante 48 horas. Se realiza recolección de orina de veinticuatro horas para la determinación de la excreción de 17 hidrocorticosteroides.

Vía intravenosa e intramuscular

Como con otros esteroides, siempre que la patología lo permita, la posología más adecuada de Dexametasona solución inyectable es:

- a) Dosis única diaria (con ritmo diurno), ya que así se produce menor alteración del eje hipotálamo-hipofiso-suprarrenal (HHS).
- b) Dosis única a días alternos, que evita el Síndrome de Cushing iatrogénico y la supresión del eje HHS.

La dosis inicial de Dexametasona solución inyectable varía entre 0,5 y 9 mg al día, dependiendo de la enfermedad que deba ser tratada. En los procesos menos severos, dosis más bajas de 0,5 mg pueden ser suficientes, mientras que en las enfermedades más severas pueden requerirse más de 9 mg. La dosis inicial debe ser mantenida o ajustada hasta que la respuesta del paciente sea satisfactoria y si, después de un periodo de tiempo razonable, no se alcanza una respuesta clínica adecuada, debería suspenderse y cambiarse el tratamiento al paciente.

Después de obtener una respuesta inicial favorable, debe establecerse la dosis adecuada de mantenimiento; para ello debe disminuirse la dosis inicial en pequeñas cantidades hasta alcanzar la dosis más baja que logre mantener una respuesta clínica adecuada. Los pacientes deben ser observados minuciosamente para detectar signos que puedan requerir ajuste de la dosificación, tales como cambios en el estado clínico resultantes de remisiones o exacerbaciones de la enfermedad, respuesta individual del fármaco y el efecto del estrés (por ejemplo cirugía, infección,

traumatismos). Durante los periodos de estrés puede ser necesario incrementar temporalmente la dosis.

Si después de varios días de tratamiento, la administración del fármaco tiene que ser suspendida, éste debe ser retirado gradualmente.

Para el tratamiento del edema cerebral, Dexametasona solución inyectable se administrará por vía intravenosa y en una sola vez, una dosis de 8 mg y luego se continuará con 4 mg cada 6 horas, por vía intramuscular, hasta que los síntomas

del edema cerebral hayan remitido. La respuesta se logra normalmente a las 12-24 horas y la dosificación puede ser reducida después de dos a cuatro días y retirada gradualmente en un periodo de 5 a 7 días.

Para el tratamiento paliativo de pacientes con tumores cerebrales inoperables, el tratamiento de mantenimiento con 2 mg dos o tres veces al día puede ser efectivo.

En trastornos alérgicos agudos o en exacerbaciones de procesos alérgicos crónicos se puede utilizar Dexametasona solución inyectable por vía intramuscular en la siguiente forma: 4-8 mg el primer día, 4 mg los días segundo al cuarto y 2mg los días quinto al séptimo.

Población pediátrica

En niños, la dosis diaria recomendada es de 0,08-0,3 mg/kg o de 2,5-10 mg/m²

Forma de administración.

Vía intraarticular, intralesional e inyección en tejidos blandos

Esta forma de administración es utilizada cuando las articulaciones o áreas afectadas están limitadas a uno o dos lugares. La dosificación y la frecuencia de administración varía dependiendo del estado y del lugar de administración, siendo la dosis habitual de 0,2 a 6 mg y la frecuencia desde una vez cada 3-5 días hasta una vez cada 2-3 semanas. La administración repetida de inyecciones intraarticulares puede dar origen a la lesión de los tejidos articulares.

Algunas dosis recomendadas son las siguientes:

Lugar de la inyección -Dosis

Articulaciones grandes (rodilla) 2 - 4 mg

Articulaciones pequeñas (falángicas, temporo-mandibular) 0,8 - 1 mg

Bursae 2 - 3 mg

Vainas tendinosas 0,4 - 1 mg

Infiltración de tejidos blandos 2 - 6 mg

Ganglios 1 - 2 mg

Dexametasona solución inyectable está particularmente recomendado para uso combinado con un corticoide menos soluble y de mayor duración de acción en las inyecciones intraarticulares y en tejidos blandos.

La posología deberá ajustarse en pacientes con insuficiencia renal y hepática.

Reacciones Adversas

Dependiendo de la dosis y duración del tratamiento, pueden producirse las siguientes reacciones adversas, siguiendo la clasificación MedDRA de órganos y sistemas afectados:

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Leucocitosis moderada, linfopenia, eosinopenia y policitemia.

Trastornos endocrinos:

Supresión adrenal e inducción de síndrome de Cushing (cara de luna llena, adiposidad troncular).

Trastornos oculares:

Glaucoma, cataratas (en particular en conjunción con opacidad subcapsulares posteriores), empeoramiento de los síntomas de úlceras corneales; infecciones oculares fúngicas, víricas y bacterianas, empeoramiento de infecciones bacterianas de la córnea, ptosis, midriasis, quemosis, perforación iatrogénica esclerótica.

Trastornos gastrointestinales:

Úlcera péptica, hemorragia gastrointestinal, pancreatitis, molestias gástricas.

Alteraciones generales y en el lugar de administración:

Retraso en la cicatrización de las heridas.

Trastornos del sistema inmunológico:

Reacciones de hipersensibilidad (p.ej. exantema), reacciones anafilácticas graves tales como: arritmia, broncoespasmo, descenso o incremento de la presión sanguínea, fallo circulatorio, paro cardíaco.

Infecciones e infestaciones:

Enmascaramiento de infecciones, manifestación, exacerbación o reactivación de infecciones (bacterianas, víricas, fúngicas, parasitarias e infecciones oportunistas), activación de strongiloidiasis.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

Retención de sodio con edema, incremento de la excreción de potasio (que puede producir arritmias), aumento de peso, disminución de la tolerancia a la glucosa, diabetes mellitus, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, aumento del apetito.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

Atrofia muscular, debilidad muscular, miopatía, alteraciones del tendón, tendinitis, roturas tendinosas, osteoporosis (dosis dependiente, puede ocurrir incluso después de tratamientos de corta duración), osteonecrosis aséptica retraso de crecimiento en los niños, lipomatosis epidural, rupturas tendinosas.

Nota: La disminución excesivamente rápida de la dosis después de un tratamiento de larga duración puede causar síntomas como dolores musculares y articulares.

Trastornos del sistema nervioso:

Pseudotumor cerebral (especialmente en niños), manifestaciones y exacerbación de epilepsia (convulsiones).

Trastornos psiquiátricos:

Depresión, alucinaciones, inestabilidad emocional, irritabilidad, aumento de la actividad, psicosis, manía, euforia, ansiedad, alteraciones del sueño, ideación suicida.

Trastorno del sistema reproductor y alteraciones de las mamas:

Alteración de la secreción de hormonas sexuales (amenorrea, hirsutismo, impotencia).

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Acné esteroideo, estrías rojas, atrofia de la piel, petequias, telangiectasias, equimosis, hipertrichosis, dermatitis rosaceiforme (perioral), cambios en la pigmentación de la piel.

Trastornos vasculares:

Hipertensión, riesgo aumentado de arteriosclerosis y trombosis, vasculitis (también como síntoma de retirada después de tratamiento de larga duración), fragilidad capilar.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

Interacciones

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

AINEs: los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (p.ej.: indometacina, salicilatos) incrementan el riesgo de úlcera y hemorragia gastrointestinal.

Antidiabéticos orales, insulina: el efecto hipoglucemiante puede verse reducido.

Inductores enzimáticos CYP3A4 como la rifampicina, fenitoína, carbamazepina, barbitúricos y primidona pueden reducir el efecto de los corticoides.

Inhibidores enzimáticos CYP3A4 como ketoconazol e itraconazol pueden intensificar el efecto de los corticoides.

Efedrina: el metabolismo de los glucocorticoides puede acelerarse reduciendo su eficacia.

Antiácidos (p.ej.: hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio): el uso concomitante puede reducir la absorción de glucocorticoides y provocar la reducción de la eficacia de este medicamento. Por tanto, la toma de estos medicamentos debe espaciarse 2 horas.

Interferencia con valores de pruebas analíticas:

Investigaciones inmuno-moduladas (por ejemplo, tests de alergia): los resultados pueden ser inhibidos.

Condición de Venta: Con Formula facultativa.

3.16.2. ESPARMAR (BROMURO DE OTILONIO 40 mg)

Expediente : 20018699
 Radicado : 2015061686
 Fecha : 19/05/2016
 Fecha C.R. : 21/07/2016
 Interesado : Claripack S.A.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 40mg de Otilonio bromuro.

Forma farmacéutica: Tableta cubierta con película.

Indicaciones: Antiespasmódico del tracto gastrointestinal.

Contraindicaciones, precauciones y advertencias: Hipersensibilidad al medicamento, hipertrofia prostática, glaucoma, ileoparalítico o estenosis pilórica. Adminístrese con precaución a pacientes con taquicardia.

Hipersensibilidad conocida al principio activo. Debe administrarse con precaución en pacientes con glaucoma, hipertrofia prostática, íleo paralítico o estenosis pilórica y pacientes con taquicardia. No es adecuado su uso en pacientes con déficit de lactasa, galactosemia o síndrome de mala absorción glucosa/galactosa. Solo se debe administraren mujeres embarazadas o lactantes, si es absolutamente necesario y bajo supervisión médica.

El Grupo Técnico de Medicamentos de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre las contraindicaciones, precauciones, advertencias, vía de administración y condición de venta relacionadas para el producto en mención, teniendo en cuenta que revisada la base de datos, no se encuentra concepto para el principio activo en la forma farmacéutica y dosis relacionada.

Vía de administración: oral

Condición de venta: con formula médica

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo otilonio bromuro en las siguientes concentraciones y formas farmacéuticas: tabletas o comprimidos de 40 mg:

Composición: Otilonio bromuro 40 mg

Forma farmacéutica: Tabletas o comprimidos

Indicaciones: Antiespasmodico del tracto gastrointestinal

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento, hipertrofia prostática, glaucoma, ileoparalítico o estenosis pilórica. Adminístrese con precaución a pacientes con taquicardia.

Advertencias y precauciones:

Este medicamento debe administrarse con precaución en pacientes polimedicados y/o de edad avanzada, pacientes con glaucoma, hipertrofia de próstata, estenosis pilórica, insuficiencia hepática o renal, taquicardia, insuficiencia cardíaca, hipertiroidismo, colitis ulcerosa y reflujo esofágico.

Población pediátrica

No debe administrarse a niños y adolescentes.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad

No se dispone de información relativa al efecto de este medicamento sobre la fertilidad.

Embarazo

No hay datos relativos al uso de bromuro de otilonio en mujeres embarazadas. No se recomienda utilizar este medicamento durante el embarazo.

Lactancia Se desconoce si el bromuro de otilonio o sus metabolitos se excretan en leche materna. No se recomienda el uso de este medicamento durante la lactancia.

Dosificación y Grupo Etario:

Posología

La dosis recomendada es de 40 mg de bromuro de otilonio (1 comprimido) dos o tres veces al día.

Población pediátrica Otilonio bromuro no ha sido estudiado en niños ni adolescentes. Por lo tanto, la seguridad y eficacia no han sido establecidas y el producto no debe emplearse en niños ni adolescentes.

Forma de administración

Vía oral. Los comprimidos deben tomarse 20 minutos antes de las comidas con medio vaso de agua. La duración máxima del tratamiento es de 4 semanas.

Vía de Administración: Oral

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacciones

Efectos Adversos:

Las reacciones adversas se presentan clasificadas por órganos y sistemas, en orden descendente de frecuencias:

(Muy frecuentes ($=1/10$); frecuentes ($=1/100$, $<1/10$); poco frecuentes ($=1/1.000$, $<1/100$); raras ($=1/10.000$, $<1/1.000$); muy raras ($<1/10.000$), frecuencia no conocida.):

Los efectos adversos que a continuación se describen para Otilonio 40 mg, se han clasificado como de “Frecuencia no conocida”(al no poder estimarse la frecuencia a partir de los datos disponibles). Trastornos del sistema nervioso

Frecuencia no conocida: Cefaleas.

Trastornos gastrointestinales Frecuencia no conocida: Nauseas, vómitos, dolor epigástrico. Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo Frecuencia no conocida: Urticaria

Trastornos del oído y del laberinto Frecuencia no conocida: Vértigos

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuencia no conocida: Fatiga

Condición de Venta: Con fórmula médica.

Para dar cumplimiento al artículo 15 de la Resolución 2014033531 de 2014 se deja constancia en la presente acta que los asuntos relacionados con los numerales del 3.1.1., al 3.16, 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 07 de Octubre de 2016, se da por terminada la sesión extraordinaria – presencial.

Se firma por los que en ella intervinieron:

JORGE OLARTE CARO
Miembro SEMPB Comisión Revisora

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEMPB Comisión Revisora

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEMPB Comisión Revisora

LUCÍA DEL ROSARIO ARTEAGA DE GARCÍA
Miembro SEMPB Comisión Revisora

MARIO FRANCISCO GUERRERO PABÓN
Miembro SEMPB Comisión Revisora

FABIO ANCIZAR ARISTIZABAL GUTIERREZ
Miembro SEMPB Comisión Revisora

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEMPB Comisión Revisora

GICEL KARINA LÓPEZ GONZÁLEZ
Secretaria Ejecutiva SEMPB Comisión Revisora

LUZ HELENA FRANCO CHAPARRO
Secretaria Técnico de la Sala Especializada de Medicamentos
y Productos Biológicos de la Comisión Revisora