

COMISIÓN REVISORA

SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS

ACTA No. 14

SESIÓN ORDINARIA - PRESENCIAL

12, 13, 14 y 15 DE JUNIO DE 2017

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
 - 3.1.9. NUEVA DOSIFICACIÓN
 - 3.3. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES
 - 3.8. RECURSO DE REPOSICIÓN
 - 3.17. AUDIENCIAS

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

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

Dr. Jorge Olarte Caro
Dr. Jesualdo Fuentes González
Dr. Manuel José Martínez Orozco
Dr. Mario Francisco Guerrero Pabón

Dr. Fabio Ancizar Aristizábal Gutiérrez
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

Acta No. 12 de 2017
Acta No. 13 de 2017
Acta No. 13 de 2017 Segunda Parte

3. TEMAS A TRATAR

3.1.1. MEDICAMENTO NUEVO

A) PRODUCTOS BIOLÓGICOS

3.1.1.1 OZEMPIC®

Expediente : 20125116
Radicado : 2017041330
Fecha : 27/03/2017
Interesado : Novo Nordisk Colombia S.A.S
Fabricante : Novo Nordisk A/S

Composición: Cada mL contiene 1.34mg de Semaglutida

Forma farmacéutica: Solución para inyección

Indicaciones: Ozempic® está indicado como complemento a la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2.

Ozempic® está indicado para prevenir eventos cardiovasculares en adultos con diabetes mellitus tipo 2 y en alto riesgo cardiovascular, como complemento al tratamiento estándar para los factores de riesgo cardiovascular.

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

Precauciones y advertencias: Advertencias y precauciones de uso

Ozempic® no ser usado en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o para el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

Efectos gastrointestinales

El uso de agonistas del receptor de GLP-1 se puede asociar a reacciones adversas gastrointestinales. Esto se debe considerar al tratar pacientes con función renal alterada ya que las náuseas, vómito y diarrea pueden producir deshidratación y esto podría causar deterioro de la función renal.

Pancreatitis aguda

Se han observado casos de pancreatitis aguda con el uso de agonistas del receptor de GLP-1. Los pacientes deben ser informados de los síntomas característicos de la pancreatitis aguda. Ante la sospecha de pancreatitis, se debe suspender la administración de Ozempic®; en caso de que se confirme la pancreatitis, no se debe reiniciar el tratamiento con Ozempic®. Se debe tener precaución con pacientes que tengan antecedentes de pancreatitis.

En ausencia de otros signos y síntomas de pancreatitis aguda, las elevaciones de enzimas pancreáticas por sí solas no son un factor predictivo de pancreatitis aguda.

Hipoglucemia

Los pacientes que reciben Ozempic® en combinación con una sulfonilurea o una insulina pueden presentar un aumento en el riesgo de hipoglucemia. El riesgo de hipoglucemia puede disminuir reduciendo la dosis de sulfonilurea o insulina al iniciar el tratamiento con Ozempic®.

Retinopatía diabética

La mejoría rápida en el control glucémico se ha asociado a un empeoramiento transitorio de la retinopatía diabética. El control glucémico a largo plazo reduce el riesgo de retinopatía diabética. Los pacientes con antecedentes de retinopatía diabética deben ser monitoreados de conformidad con las guías clínicas locales.

Reacciones adversas: Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en los estudios clínicos fueron los trastornos gastrointestinales, incluidas náuseas, diarrea y vómito. En general, estas reacciones fueron leves o moderadas en gravedad y de corta duración.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Hipoglucemia

No se observó ningún episodio de hipoglucemia severa cuando se administró Ozempic® en monoterapia. Se observó hipoglucemia severa principalmente al

administrarse Ozempic® con una sulfonilurea (1.2 % de sujetos, 0.03 eventos / paciente-años) o una insulina (1.5 % de sujetos, 0.02 eventos / paciente-años). Se observaron pocos episodios (0.1% de sujetos, 0.001 eventos / paciente-años) con Ozempic® en combinación con antidiabéticos orales diferentes a las sulfonilureas.

Reacciones adversas gastrointestinales

Las náuseas se produjeron en un 17.0 % y un 19.9 % de los pacientes que recibieron Ozempic® 0.5 mg y 1 mg, respectivamente, la diarrea en un 12.2 % y un 13.3 %, y el vómito en un 6.4 % y un 8.4 %. La mayoría de estas reacciones fueron leves o moderadas en gravedad y de corta duración. Las reacciones provocaron la suspensión del tratamiento en un 3.9 % y un 5.9 % de los sujetos. Las reacciones se notificaron con mayor frecuencia durante los primeros meses de tratamiento.

Complicaciones de retinopatía diabética

En un estudio clínico de 2 años, en el que se incluyeron 3,297 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y con alto riesgo cardiovascular, las complicaciones por retinopatía diabética fueron un criterio de valoración compuesto validado. En este estudio, los eventos de complicaciones por retinopatía diabética se presentaron en más pacientes tratados con Ozempic® (3.0 %), en comparación con placebo (1.8 %). Más del 80 % de los pacientes con un evento de complicaciones por retinopatía diabética tenía antecedentes de retinopatía diabética al inicio del estudio. En los pacientes sin antecedentes de retinopatía diabética, el número de eventos fue similar para Ozempic® y placebo.

En estudios clínicos de hasta 1 año, en el que participaron 4,807 pacientes con diabetes mellitus tipo 2, las reacciones adversas por retinopatía diabética se notificaron en proporciones similares de sujetos tratados con Ozempic® (1.7 %) y con comparadores (2.0 %).

Suspensión debido a una reacción adversa

La incidencia de discontinuación del tratamiento por reacciones adversas fue del 8.7 % para pacientes tratados con Ozempic® 1 mg. Las reacciones adversas más frecuentes que provocaron la discontinuación fueron gastrointestinales.

Interacciones: Se ha demostrado en los estudios in vitro que semaglutida tiene un muy bajo potencial de inhibir o inducir las enzimas CYP, y de inhibir los transportadores de fármacos.

El retraso de vaciamiento gástrico con semaglutida puede influenciar en la absorción de medicamentos orales administrados de manera concomitante. El efecto potencial de semaglutida sobre la absorción de los medicamentos coadministrados por vía oral se evaluó en estudios, en exposición en estado estable de semaglutida 1 mg.

No se observó ninguna interacción farmacológica clínicamente relevante con semaglutida con base en medicamentos evaluados. Por consiguiente, no se requiere ningún ajuste de la dosis al co-administrarse con semaglutida.

Anticonceptivos orales

No se prevé que semaglutida disminuya la eficacia de los anticonceptivos orales, pues cuando se co-administró con una combinación de anticonceptivos orales (etinilestradiol 0.03 mg / levonorgestrel 0.15 mg), semaglutida no modificó la exposición general de etinilestradiol y levonorgestrel a un grado clínicamente relevante. La exposición de etinilestradiol no se vio afectada; se observó un aumento del 20 % para levonorgestrel en estado estable. La $C_{máx}$ no se vio afectada para ninguno de los componentes.

Atorvastatina

Semaglutida no modificó la exposición general de atorvastatina tras una sola dosis de atorvastatina 40 mg. La $C_{máx}$ de atorvastatina disminuyó en un 38 %. Esto no se consideró clínicamente relevante

Digoxina

Semaglutida no modificó la exposición general o la $C_{máx}$ de digoxina luego de una sola dosis de digoxina 0.5 mg.

Metformina

Semaglutida no modificó la exposición general o la $C_{máx}$ de metformina tras la dosis de 500 mg dos veces al día por 3.5 días.

Warfarina

Semaglutida no modificó la exposición general o la $C_{máx}$ de R-warfarina y S-warfarina luego de una sola dosis de warfarina (25 mg), y los efectos farmacodinámicos de warfarina según las mediciones del índice internacional normalizado no se vieron afectados de manera clínicamente relevante.

Vía de administración: SC- Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Posología

La dosis inicial de Ozempic® es de 0.25 mg una vez por semana. Luego de 4 semanas, se debe incrementar la dosis a 0.5 mg una vez por semana. Después de al menos 4 semanas con una dosis de 0.5 mg una vez por semana, la dosis puede ser incrementada a 1 mg una vez por semana para un mejor control glucémico. La dosis de 0.25 mg de Ozempic® no es una dosis terapéutica.

Ozempic® se puede administrar como monoterapia o como tratamiento combinado con uno o más medicamentos antidiabéticos

Cuando Ozempic® se adiciona a un tratamiento con metformina o tiazolidinediona, no es necesario modificar la dosis de metformina o tiazolidinediona.

Cuando se adiciona Ozempic® a un tratamiento con una sulfonilurea o insulina, se debe considerar la reducción de la dosis de sulfonilurea o insulina para disminuir el riesgo de hipoglucemia

El uso de Ozempic® no requiere un auto-monitoreo de los niveles de glucosa en sangre. Se puede realizar un auto-monitoreo cuando se administra Ozempic® en combinación con una sulfonilurea o insulina para permitir el ajuste de la dosis de estos medicamentos.

Poblaciones especiales

Adultos mayores (≥65 años)

No se requiere un ajuste de dosis en función de la edad.

Género

No se requiere un ajuste de la dosis en función del género.

Raza y etnia

No se requiere un ajuste de la dosis en función de la raza y etnia.

Pacientes con insuficiencia hepática

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

Pacientes con insuficiencia renal

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica.
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto profesional basado en CCDS versión

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado allega plan de gestión de riesgos, el cual la Sala Especializada de Medicamentos y

Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que dado que es un producto que no cuenta con experiencia post-comercialización solicita además de las MMR (Medidas de minimización de riesgos) descritas en el PGR:

1. Describir como se plantea la vigilancia específica de seguridad de los riesgos expuestos en el PGR, se solicita Programa de Pacientes de alta intensidad, es decir con monitorización continua.

2. Remitir dentro de las actualizaciones del PGR un informe de los resultados de la evaluación de presentación de los eventos monitorizados y los nuevos en caso de presentarse.

Así mismo, la Sala no recomienda la protección de la información no divulgada para el producto de la referencias a la luz del Decreto 2085 de 2002, teniendo en cuenta que el principio activo semaglutida corresponde a un análogo de un péptido natural.

3.1.1.2 TECENTRIQ®

Expediente : 20114828
 Radicado : 2016128475 / 2017028236
 Fecha : 02/03/2017
 Interesado : Productos Roche S.A
 Fabricante : Roche Diagnostics GmbH

Composición: Cada mL contiene 60 mg de Atezolizumab

Forma farmacéutica: Concentrado para solución para infusión

Indicaciones: Tecentrig está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico que hayan recibido previamente quimioterapia

Contraindicaciones: Tecentrig está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al atezolizumab o a cualquiera de los excipientes

Precauciones y advertencias: Advertencias y precauciones generales
 Para mejorar la trazabilidad de los biomedicamentos, debe registrarse (o declararse) claramente el nombre comercial y el número de lote del producto administrado en la historia clínica del paciente.

Neumonitis inmunomediada

En ensayos clínicos con Tecentriq se han observado casos de neumonitis, algunos mortales. Se debe hacer el seguimiento de los pacientes para detectar signos y síntomas de neumonitis.

En caso de neumonitis de grado 2 se suspenderá la administración de Tecentriq y se instaurará tratamiento con 1-2 mg/kg al día de prednisona o su equivalente. Si los síntomas mejoran hasta alcanzar un grado ≤ 1 , se debe disminuir progresivamente la dosis de corticosteroides durante un periodo ≥ 1 mes. El tratamiento con Tecentriq puede reanudarse si el evento mejora hasta alcanzar un grado ≤ 1 en un plazo de 12 semanas y si la dosis de corticosteroides se ha reducido hasta ≤ 10 mg diarios de prednisona por vía oral o su equivalente. El tratamiento con Tecentriq se suspenderá permanentemente en caso de neumonitis de grado 3 o 4.

Hepatitis inmunomediada

En ensayos clínicos con Tecentriq se han observado casos de hepatitis, algunos con desenlace mortal. Se debe hacer el seguimiento de los pacientes para detectar signos y síntomas de hepatitis. Es preciso controlar la concentración de aspartato aminotransferasa (AST), alanina aminotransferasa (ALT) y bilirrubina antes de comenzar el tratamiento con Tecentriq y periódicamente durante el mismo. Se considerará el manejo apropiado de los pacientes que presenten resultados anormales en las pruebas de la función hepática antes de comenzar el tratamiento.

El tratamiento con Tecentriq se suspenderá si las alteraciones de grado 2 (concentración de ALT o AST más de 3 veces por encima del límite superior de la normalidad [LSN] o bilirrubinemia más de 1,5 veces por encima del LSN) persisten más de 5-7 días; en tal caso, se debe iniciar el tratamiento con 1-2 mg/kg de prednisona al día o su equivalente.

Si los valores de las pruebas de la función hepática mejoran hasta alcanzar un grado ≤ 1 , se debe disminuir progresivamente la dosis de corticosteroides, durante un periodo ≥ 1 mes. El tratamiento con Tecentriq puede reanudarse si el evento mejora hasta alcanzar un grado ≤ 1 en un plazo de 12 semanas y si la dosis de corticosteroides se ha reducido hasta ≤ 10 mg diarios de prednisona por vía oral o su equivalente. El tratamiento con Tecentriq se retirará permanentemente en caso de eventos de grado 3 o 4 (concentración de ALT o AST más de 5 veces por encima del LSN o bilirrubinemia más de 3 veces por encima del LSN).

Colitis inmunomediada

En ensayos clínicos con Tecentriq se han observado casos de diarrea o colitis. Se debe hacer el seguimiento de los pacientes para detectar signos y síntomas de colitis.

El tratamiento con Tecentriq debe suspenderse en caso de diarrea (aumento de ≥ 4 deposiciones al día respecto al valor inicial) o colitis (sintomática) de grado 2 o 3. En caso de diarrea o colitis de grado 2, si los síntomas persisten más de 5 días o se repiten, se instaurará tratamiento con 1-2 mg/kg al día de prednisona o su equivalente.

Se debe tratar la diarrea o la colitis de grado 3 con corticosteroides i.v. (1-2 mg/kg al día de metilprednisolona o su equivalente) y pasar a los corticosteroides orales (1-2 mg/kg al día de prednisona o su equivalente) cuando el cuadro haya mejorado. Si los síntomas mejoran hasta alcanzar un grado ≤ 1 , se debe disminuir progresivamente la dosis de corticosteroides, durante un periodo ≥ 1 mes. El tratamiento con Tecentriq puede reanudarse si el evento mejora hasta alcanzar un grado ≤ 1 en un plazo de 12 semanas y si la dosis de corticosteroides se ha reducido hasta ≤ 10 mg diarios de prednisona por vía oral o su equivalente. El tratamiento con Tecentriq se retirará permanentemente en caso de diarrea o colitis de grado 4 (potencialmente mortal; indicación de una intervención urgente).

Endocrinopatías inmunomediadas

En ensayos clínicos con Tecentriq se han observado casos de hipotiroidismo, hipertiroidismo, insuficiencia suprarrenal y diabetes mellitus de tipo 1, incluida la cetoacidosis diabética. Se debe hacer el seguimiento de los pacientes para detectar signos y síntomas de endocrinopatías. La función tiroidea debe vigilarse antes de iniciar el tratamiento con Tecentriq y periódicamente durante el mismo. Se considerará el manejo apropiado de los pacientes que presenten resultados anormales en las pruebas de la función tiroidea antes de comenzar el tratamiento.

Pueden recibir Tecentriq los pacientes con resultados anormales en las pruebas de la función tiroidea que estén asintomáticos. En caso de hipotiroidismo sintomático, se retirará Tecentriq y se instaurará tratamiento de sustitución con hormona tiroidea, según sea necesario. El hipotiroidismo aislado puede manejarse con el tratamiento de sustitución y sin necesidad de corticosteroides. En cuanto al hipertiroidismo sintomático, se suspenderá la administración de Tecentriq y se iniciará tratamiento con un fármaco antitiroideo, como el tiamazol o el carbimazol, según sea necesario. El tratamiento con Tecentriq puede reanudarse cuando se hayan controlado los síntomas y haya mejorado la función tiroidea.

En caso de insuficiencia suprarrenal sintomática, se debe interrumpir la administración de Tecentriq e instaurar tratamiento con 1-2 mg/kg al día de metilprednisolona i.v. o su equivalente. Cuando hayan mejorado los síntomas, se debe proseguir con 1-2 mg/kg al día de prednisona por vía oral o su equivalente. Si los síntomas mejoran hasta alcanzar un grado ≤ 1 , se reducirá progresivamente la dosis de corticosteroides, durante un periodo ≥ 1 mes. El tratamiento con Tecentriq puede reanudarse si mejora el evento hasta alcanzar un grado ≤ 1 en un plazo de 12 semanas, si se ha reducido la dosis de corticosteroides hasta ≤ 10 mg al día de prednisona oral o su equivalente y si el paciente se encuentra estable siguiendo el tratamiento de sustitución (si fuera preciso administrarlo).

Se debe instaurar tratamiento con insulina en caso de diabetes mellitus de tipo 1. Si el paciente presenta una hiperglucemia de grado ≥ 3 (glucemia en ayunas > 250 -500 mg/dl),

se suspenderá la administración de Tecentriq. Se puede reanudar el tratamiento con Tecentriq si se consigue el control metabólico con el tratamiento de sustitución con insulina.

Meningoencefalitis inmunomediada

En ensayos clínicos con Tecentriq se han observado casos de meningoencefalitis. Se debe hacer el seguimiento de los pacientes para detectar signos y síntomas de meningitis o encefalitis.

Se retirará permanentemente el tratamiento con Tecentriq en caso de meningitis o encefalitis de cualquier grado. Se debe instaurar tratamiento con 1-2 mg/kg al día de metilprednisolona por vía i.v. o su equivalente. Cuando el paciente haya mejorado, se pasará al tratamiento por vía oral con 1-2 mg/kg al día de prednisona o su equivalente. Si los síntomas mejoran hasta alcanzar un grado ≤ 1 , se debe disminuir progresivamente la dosis de corticosteroides, durante un periodo ≥ 1 mes.

Neuropatías inmunomediadas

Se han observado casos de síndrome miasténico, miastenia grave o síndrome de Guillain-Barré, que pueden ser potencialmente mortales, en pacientes tratados con Tecentriq. Se debe hacer el seguimiento de los pacientes para detectar síntomas de neuropatía motora y sensitiva.

El tratamiento con Tecentriq debe suspenderse permanentemente en caso de síndrome miasténico, miastenia grave o síndrome de Guillain-Barré de cualquier grado. Se considerará la instauración de tratamiento con corticosteroides sistémicos en dosis de 1-2 mg/kg al día de prednisona por vía oral o su equivalente.

Pancreatitis inmunomediada

En ensayos clínicos con Tecentriq se han observado casos de pancreatitis, incluido un aumento de la concentración de amilasa y lipasa en el suero. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes para detectar signos y síntomas indicativos de una pancreatitis aguda.

Se suspenderá el tratamiento con Tecentriq en caso de aumento de la concentración sérica de amilasa o lipasa de grado ≥ 3 (>2 veces por encima del LSN) o de pancreatitis de grado 2 o 3; se debe instaurar tratamiento con 1-2 mg/kg al día de metilprednisolona por vía i.v. o su equivalente. Cuando hayan mejorado los síntomas, se proseguirá con 1-2 mg/kg al día de prednisona por vía oral o su equivalente. El tratamiento con Tecentriq puede reanudarse si las concentraciones séricas de amilasa y lipasa mejoran hasta alcanzar un grado ≤ 1 en un plazo de 12 semanas, o si los síntomas de pancreatitis han desaparecido, y si la dosis de corticosteroides se ha reducido hasta ≤ 10 mg diarios de prednisona por vía oral o su equivalente. Se retirará

permanentemente el tratamiento con Tecentriq en caso de pancreatitis de grado 4 o de pancreatitis recidivante de cualquier grado.

Poblaciones especiales

Se excluyó de los ensayos con Tecentriq a los pacientes con enfermedades autoinmunitarias. Dada la ausencia de datos, Tecentriq debe usarse con cautela en pacientes con enfermedades autoinmunitarias, después de haber evaluado los posibles beneficios y los riesgos.

Toxicidad embrionofetal

Tecentriq puede causar daño fetal, dado su mecanismo de acción. En estudios en animales se ha demostrado que la vía del PD-L1 y el PD-1 pueden asociarse a un riesgo elevado de rechazo de origen inmunitario del feto en desarrollo, que da lugar a la muerte fetal.

Se debe informar a las embarazadas de los posibles riesgos para el feto. Se advertirá a las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas que han de utilizar métodos anticonceptivos muy eficaces durante el tratamiento con Tecentriq y durante los 5 meses siguientes a la última dosis.

Reacciones adversas:

Ensayos clínicos

La caracterización de la seguridad de Tecentriq se basa en los datos combinados de 1547 pacientes con carcinoma urotelial y pacientes con CPNM, con datos de apoyo de la exposición acumulada de 3800 pacientes de todos los ensayos clínicos en múltiples tipos de tumores. La tabla 2 resume las reacciones adversas que se han notificado en asociación con el uso de Tecentriq, tanto durante el tratamiento como en un plazo de 30 días desde la administración de la última dosis.

Se han utilizado las siguientes categorías de frecuencia: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1000$), muy rara ($< 1/10\,000$).

TABLA 1. Resumen de las reacciones adversas en pacientes tratados con Tecentriq en ensayos clínicos

Reacción adversa (MedDRA)	Tecentriq			
Clase de órganos y sistemas	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)	Grado 5 (%)	Categoría de frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				
Trombocitopenia	37 (2,4 %)	8 (0,5 %)	0 (0 %)	Frecuente
Trastornos endocrinos				
Hipotiroidismo ^a	54 (3,5 %)	4 (0,3 %)	0 (0 %)	Frecuente
Hipertiroidismo ^b	12 (0,8 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	Poco frecuente
Insuficiencia suprarrenal	2 (0,1 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	Poco frecuente
Diabetes mellitus ^c	3 (0,2 %)	3 (0,2 %)	0 (0 %)	Poco frecuente
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	272 (17,6 %)	13 (0,8 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Disfagia	41 (2,7 %)	8 (0,5 %)	0 (0 %)	Frecuente
Colitis ^d	14 (0,9 %)	6 (0,4 %)	0 (0 %)	Frecuente
Náuseas	347 (22,4 %)	22 (1,4 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Vómitos	221 (14,3 %)	15 (1,0 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Dolor abdominal	124 (8,0 %)	16 (1,0 %)	0 (0 %)	Frecuente
Pancreatitis ^e	2 (0,1 %)	2 (0,1 %)	0 (0 %)	Poco frecuente
Concentración de amilasa elevada	2 (0,1 %)	1 (<0,1 %)	0 (0 %)	Poco frecuente
Concentración de lipasa elevada	3 (0,2 %)	2 (0,1 %)	0 (0 %)	Poco frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración				
Escalofríos	94 (6,1 %)	2 (0,1 %)	0 (0 %)	Frecuente
Fatiga	555 (35,9 %)	48 (3,1 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Astenia	160 (10,3 %)	16 (1,0 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Enfermedad de tipo gripal	82 (5,3 %)	0 (0,0 %)	0 (0 %)	Frecuente
Pirexia	264 (17,1 %)	9 (0,6 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Reacción relacionada con la infusión	20 (1,3 %)	4 (0,3 %)	0 (0 %)	Frecuente

Reacción adversa (MedDRA)	Tecentriq			
Clase de órganos y sistemas	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)	Grado 5 (%)	Categoría de frecuencia
Trastornos hepatobiliares				
Concentración de ALT elevada	61 (3,9 %)	16 (1,0 %)	0 (0 %)	Frecuente
Concentración de AST elevada	66 (4,3 %)	18 (1,2 %)	0 (0 %)	Frecuente
Hepatitis ^f	4 (0,3 %)	3 (0,2 %)	0 (0 %)	Poco frecuente
Trastornos del sistema inmunitario				
Hipersensibilidad	19 (1,2 %)	1 (<0,1 %)	0 (0 %)	Frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				
Disminución del apetito	374 (24,2 %)	17 (1,1 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Hipopotasemia	71 (4,6 %)	17 (1,1 %)	0 (0 %)	Frecuente
Hiponatremia	71 (4,6 %)	42 (2,7 %)	0 (0 %)	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				
Artralgia	194 (12,5 %)	11 (0,7 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Dolor musculoesquelético	97 (6,3 %)	5 (0,3 %)	0 (0 %)	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso				
Síndrome de Guillain-Barré	1 (<0,1 %)	1 (<0,1 %)	0 (0 %)	Rara
Encefalitis no infecciosa ^g	1 (<0,1 %)	1 (<0,1 %)	0 (0 %)	Rara
Meningitis no infecciosa ^h	-	-	-	Rara
Síndrome miasténico ^h	-	-	-	Rara
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Disnea	317 (20,5 %)	61 (3,9 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Hipoxia	38 (2,5 %)	17 (1,1 %)	0 (0 %)	Frecuente
Congestión nasal	38 (2,5 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	Frecuente
Neumonitis ⁱ	47 (3,0 %)	15 (1,0 %)	1 (<0,1 %)	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Exantema ^j	254 (16,4 %)	7 (0,5 %)	0 (0 %)	Muy frecuente

Reacción adversa (MedDRA)	Tecentriq			
Clase de órganos y sistemas	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)	Grado 5 (%)	Categoría de frecuencia
Prurito	168 (10,9 %)	1 (<0,1 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Trastornos vasculares				
Hipotensión	54 (3,5 %)	12 (0,8 %)	0 (0 %)	Frecuente

^a Incluye notificaciones de hipotiroidismo, concentración sanguínea de hormona estimulante del tiroides (tirotropina) elevada, mixedema, tiroiditis aguda, concentración de tiroxina reducida.

^b Incluye notificaciones de hipertiroidismo, concentración sanguínea de hormona estimulante del tiroides (tirotropina) elevada, tiroiditis aguda, concentración de tiroxina reducida.

^c Incluye notificaciones de diabetes mellitus y diabetes mellitus de tipo 1.

^d Incluye notificaciones de colitis y colitis microscópica.

^e Incluye notificaciones de pancreatitis y pancreatitis aguda.

^f Incluye notificaciones de hepatitis autoinmunitaria y hepatitis.

^g Incluye notificaciones de encefalitis.

^h Basada en la exposición acumulada de aproximadamente 3800 pacientes de todos los ensayos clínicos.

ⁱ Incluye notificaciones de neumonitis, infiltración pulmonar, bronquiolitis, enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis por radiación.

^j Incluye notificaciones de exantema maculopapuloso, eritema, exantema prurítico, dermatitis acneiforme, eccema, exantema papuloso, exantema maculoso, dermatitis, exantema eritematoso, acné, exfoliación cutánea, úlcera cutánea, dermatitis seborreica, eritema multiforme, dermatitis ampollosa, exantema generalizado, toxicidad cutánea, dermatitis alérgica, dermatitis exfoliativa, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, exantema papuloescamoso, erupción cutánea tóxica, eritema palpebral, exantema palpebral, foliculitis, forúnculo, exantema

Información adicional sobre determinadas reacciones adversas

Consúltense el tratamiento de las siguientes afecciones en el apartado de Advertencias y precauciones generales.

Neumonitis inmunomediada

La neumonitis se registró en el 3,0% (47/1547) de los pacientes que recibieron Tecentriq para el tratamiento del carcinoma urotelial y del CPNM metastásicos. De los 47 pacientes, un evento fue mortal. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio del evento fue de 2,9 meses (intervalo: de 3 días a 18,7 meses). La mediana de la duración fue de 1,4 meses (intervalo: 0 días a 12,6+ meses; + indica un valor sometido a censura estadística). La neumonitis conllevó la suspensión del atezolizumab en 6 (0,4%) pacientes. La neumonitis que precisó el uso de corticosteroides se registró en el 1,6%

(24/1547) de los pacientes tratados con Tecentriq.

Hepatitis inmunomediada

La hepatitis se registró en el 0,3% (4/1547) de los pacientes que recibieron Tecentriq para el tratamiento del carcinoma urotelial y del CPNM metastásicos. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio del evento fue de 1,1 meses (intervalo: de 9 días a 7,9 meses).

La mediana de la duración fue de 1,2 meses (intervalo: de 21 días a 1,9+ meses; + indica un valor sometido a censura estadística). La hepatitis que precisó el uso de corticosteroides se registró en el 0,1% (2/1547) de los pacientes tratados con Tecentriq.

Colitis inmunomediada

La colitis se registró en el 1,0% (15/1547) de los pacientes que recibieron Tecentriq para el tratamiento del carcinoma urotelial y del CPNM metastásicos. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio del evento fue de 2,7 meses (intervalo: de 15 días a 7,3 meses). La mediana de la duración fue de 2,5 meses (intervalo: de 6 días a 8,3+ meses; + indica un valor sometido a censura estadística). La colitis conllevó la suspensión del atezolizumab en 3 (0,2%) pacientes. La colitis que precisó el uso de corticosteroides se registró en el 0,3% (4/1547) de los pacientes tratados con Tecentriq.

Endocrinopatías inmunomediadas

El hipotiroidismo se registró en el 3,6% (56/1547) de los pacientes que recibieron Tecentriq para el tratamiento del carcinoma urotelial y del CPNM metastásicos. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio del evento fue de 4,8 meses (intervalo: de

15 días a 11,3 meses). El hipertiroidismo se registró en el 0,8% (13/1547) de los pacientes que recibieron Tecentriq para el tratamiento del carcinoma urotelial y del CPNM metastásicos. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio del evento fue de 3,5 meses (intervalo: de 21 días a 9,1 meses). La insuficiencia suprarrenal se registró en el 0,1% (2/1547) de los pacientes que recibieron Tecentriq para el tratamiento del carcinoma urotelial y del CPNM metastásicos. El tiempo transcurrido hasta el inicio del evento en 2 pacientes fue de 3 días y de 5,2 meses. Fue preciso administrar corticosteroides a ambos pacientes.

La diabetes mellitus se registró en el 0,3% (5/1547) de los pacientes que recibieron Tecentriq para el tratamiento del carcinoma urotelial y del CPNM metastásicos. El tiempo transcurrido hasta el inicio del evento fue de 1,6-6,5 meses. La diabetes mellitus implicó la retirada de Tecentriq en 1 (<0,1%) paciente.

Meningoencefalitis inmunomediada

La encefalitis se registró en <0,1% (1/1547) de los pacientes que recibieron Tecentriq para el tratamiento del carcinoma urotelial y del CPNM metastásicos. Fue preciso administrar corticosteroides para tratar este evento. El tiempo transcurrido hasta su aparición fue de 16 días y su duración fue de 13 días.

Neuropatías inmunomediadas

El síndrome de Guillain-Barré se registró en <0,1% (1/1547) de los pacientes que recibieron Tecentriq para el tratamiento del carcinoma urotelial y del CPNMmetastásicos. El tiempo transcurrido hasta su aparición fue de 8,1 meses y su duración fue de 1,2 meses. En este paciente se suspendió el tratamiento con Tecentriq debido al síndrome de Guillain-Barré.

Pancreatitis inmunomediada

La pancreatitis, incluida la presencia de concentraciones elevadas de amilasa y de lipasa, se registró en el 0,5% (7/1547) de los pacientes que recibieron Tecentriq para el tratamiento del carcinoma urotelial y del CPNM metastásicos. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio del evento fue de 2,6 meses (intervalo: de 8 días a 10,9 meses). La mediana de la duración fue de 1,8 meses (intervalo: de 3 días a 5,9+ meses; + indica un valor sometido a censura estadística)

Interacciones: No se han realizado con el atezolizumab estudios farmacocinéticos formales de interacciones farmacológicas

Vía de administración: Infusión intravenosa (i.v.)

Dosificación y Grupo etario: Información general

Tecentri® se administrará en infusión i.v. bajo la supervisión de un profesional sanitario cualificado. No debe administrarse en inyección i.v. lenta o rápida.

La sustitución por cualquier otro biomedicamento requiere el consentimiento del médico prescriptor.

La dosis recomendada es de 1200 mg, administrados mediante infusión i.v. cada 3 semanas. La dosis inicial de Tecentriq debe administrarse en 60 minutos. Si la primera infusión se tolera, todas las infusiones posteriores pueden administrarse en 30 minutos.

Duración del tratamiento

Se ha de tratar a los pacientes con Tecentriq hasta la pérdida del beneficio clínico o hasta la aparición de toxicidad incontrolable.

Dosis diferidas u omitidas

Si se omite una dosis prevista de Tecentriq, se debe administrar tan pronto como sea posible; no se esperará hasta la siguiente dosis prevista. Se ajustará la pauta de administración para mantener un intervalo de 3 semanas entre las dosis.

Modificaciones de la dosis

No se recomienda reducir la dosis de Tecentrig.

Consúltense en el apartado de Advertencias y precauciones generales el tratamiento de las siguientes afecciones:

- Neumonitis inmunomediada
- Hepatitis inmunomediada
- Colitis inmunomediada
- Endocrinopatías (hipotiroidismo, hipertiroidismo, insuficiencia suprarrenal, diabetes mellitus de tipo 1) inmunomediadas
- Meningoencefalitis inmunomediada
- Neuropatías (síndrome miasténico o miastenia grave, síndrome de Guillain-Barré) inmunomediadas
- Pancreatitis inmunomediada

Tabla 2. Recomendaciones sobre la modificación de la dosis debido a determinadas reacciones adversas

Reacción adversa	Gravedad	Modificación del tratamiento
Reacciones relacionadas con la infusión	Grado 1	Reduzca la velocidad de infusión a la mitad. Cuando se haya resuelto el evento, espere 30 minutos mientras aplica la infusión a la velocidad reducida. Si el paciente la tolera, puede aumentarse la velocidad de infusión hasta alcanzar la velocidad original.
	Grado 2	Suspenda la administración de Tecentriq. Reanude la infusión, con una velocidad que sea la mitad de la original, únicamente después de que se hayan resuelto los síntomas.
	Grado 3 o 4	Suspenda permanentemente el tratamiento con Tecentriq.
Exantema	Grado 3	Suspenda la administración de Tecentriq. El tratamiento puede reanudarse cuando se haya resuelto el exantema y se haya reducido la dosis de corticosteroides a ≤ 10 mg de prednisona al día por vía oral (o la dosis equivalente de otro corticosteroide)
	Grado 4	Suspenda permanentemente el tratamiento con Tecentriq.

Pautas posológicas especiales

Niños

No se han determinado la seguridad ni la eficacia de Tecentriq en menores de 18 años.

Ancianos

Según un análisis farmacocinético poblacional, no es preciso ajustar la dosis de Tecentriq en pacientes de 65 y más años de edad.

Insuficiencia renal

Según un análisis farmacocinético poblacional, no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

Según un análisis farmacocinético poblacional, no es preciso ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. No se dispone de datos sobre pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave

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. 2017000522 emitido mediante Acta No. 27 de 2016, numeral 3.1.1.8 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica.
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Prospecto internacional versión 1.0 de febrero de 2016
- Información para prescribir versión 1.0 de febrero de 2016

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

B) PRODUCTOS DE SÍNTESIS QUÍMICA

3.1.1.3 APREMILAST

Expediente : 20115484
Radicado : 2016135731 / 2017041015
Fecha : 27/03/2017
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 10 mg de apremilast

Cada tableta recubierta contiene 20 mg de apremilast

Cada tableta recubierta contiene 30 mg de apremilast

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: Artritis Psoriática activa y en Placas de Psoriasis Moderada a Severa que son candidatos a fototerapia o terapia sistémica

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a Apremilast o cualquier componente del producto.

Precauciones y advertencias:

No se recomienda la coadministración con inductores potentes del citocromo P450.

Se ha informado depresión durante la terapia con apremilast; se aumenta el riesgo con antecedentes de depresión, tendencias suicidas, o ambos; se considera la interrupción si se presentan síntomas.

Sopesar cuidadosamente los riesgos vs beneficios antes de prescribir a pacientes con antecedentes de depresión o pensamientos suicidas. Aconsejar a los pacientes, cuidadores y familias comunicarse con el médico si se produce depresión nueva o que empeora, pensamientos suicidas, o cambios de humor.

Se requiere una reducción de la dosis en insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina estimada de 0 a 30 ml / min en la ecuación de Cockcroft- Gault).

Se ha documentado pérdida de peso clínicamente significativa; se recomienda control y la suspensión del tratamiento puede ser necesario.

Reacciones adversas:

Efectos metabólicos / endocrinos: Pérdida de peso.

Efectos gastrointestinales: Dolor abdominal, disminución del apetito, diarrea, aumento de la frecuencia de la defecación, indigestión, náuseas, dolor abdominal superior.

Efectos musculoesqueléticos: Dolor de espalda.

Efectos neurológicos: Dolor de cabeza, insomnio, migraña.

Efectos psiquiátricos: Depresión.

Efectos respiratorios: Nasofaringitis, infección de las vías respiratorias altas, fatiga

Interacciones:

Medicamentos, inductores de CYP3A4, que disminuyen la exposición a Apremilast y no se recomienda su coadministración: Carbamazepina, Rifampicina, Enzalutamida, Fosfenitoina, Mitotane, Fenobarbital, Fenitoina, Primidona, Rifabutin, Rifapentina, Hierba de San Juan

Vía de administración: Oral.

Dosificación y Grupo Etario:

Grupo Etario: Hombres y Mujeres, mayores de 18 años.

Placas de Psoriasis Moderada a Severa que son candidatos a fototerapia o terapia sistémica

Iniciar titulación por 5 días. Día 1, 10 mg oral en la mañana; Día 2, 10 mg oral dos veces al día; día 3, 10 mg en la mañana, 20 mg en la mañana en la noche; Día 4, 20 mg oral dos veces al día; Día 5, 20 mg en la mañana, 30 mg en la noche. No masticar, no partir ni aplastar.

Mantenimiento: Día 6 y posteriormente, 30 mg oral dos veces al día; No masticar, no partir ni aplastar.

Artritis Psoriática Activa

Iniciar titulación por 5 días. Día 1, 10 mg oral en la mañana; Día 2, 10 mg oral dos veces al día; día 3, 10 mg en la mañana, 20 mg en la mañana en la noche; Día 4, 20 mg oral dos veces al día; Día 5, 20 mg en la mañana, 30 mg en la noche. No masticar, no partir ni aplastar.

Mantenimiento: Día 6 y posteriormente, 30 mg oral dos veces al día; No masticar, no partir ni aplastar.

Insuficiencia Renal Leve (CrCl estimado de 60 a 89 mL/min por la ecuación de Cockcroft-Gault): No se necesita ajuste de dosis.

Insuficiencia Renal Moderada (CrCl estimado de 30 a 59 mL/min por la ecuación de Cockcroft-Gault): No se necesita ajuste de dosis.

Insuficiencia Renal Severa (CrCl estimado menor de 30 mL/min por la ecuación de Cockcroft-Gault): Iniciar 10 mg oral una vez al día por 3 días, titular posteriormente a 20 mg oral una vez al día en los días 4 y 5, y luego 30 mg oral una vez al día desde el día 6.

Insuficiencia Hepática: No se requiere ajuste de dosis.

Pediatría: La seguridad y eficacia de Apremilast no ha sido establecida en pacientes pediátricos.

Apremilast se puede administrar con o sin comidas.

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. 2017002152 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para los productos de la referencia:

- Evaluación farmacológica.

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

3.1.1.4 ZINKOROT®

Expediente : 20124831
Radicado : 2017037658
Fecha : 21/03/2017
Interesado : Innofar S.A
Fabricante : Mauermann - Arzneimittel KG

Composición: Cada tableta contiene 157.36mg de Orotato de zinc dihidrato

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Para el tratamiento de la deficiencia de zinc si no se resuelve con una dieta habitual.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o alguno de los excipientes

Precauciones y advertencias: El uso prolongado de zinc y cobre se debe monitorizar en un laboratorio de diagnóstico además de zinc.

Reacciones adversas: En la evaluación de la frecuencia de los efectos adversos 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 $<1 / 1.000$)

Muy raras ($<1 / 10.000$)

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

Trastornos gastrointestinales

Zinkorot® 25 tabletas puede provocar molestias y síntomas gastrointestinales como dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea e irritación del estómago.

Estos síntomas se producen principalmente en el inicio del tratamiento y son más comunes cuando la preparación se toma con el estómago vacío, en lugar de tomarla con las comidas.

En estos casos, la ingesta debe ser excepcionalmente con las comidas, pero no es posible con los alimentos vegetales.

El zinc puede causar deficiencia de cobre con el uso a largo plazo.

Informar sobre sospechas de reacciones adversas

Los informes sobre sospechas de reacciones adversas después de la puesta en el mercado son de gran importancia. Esto permite el monitoreo continuo de la relación riesgo-beneficio del medicamento.

Se anima a los profesionales de la salud a reportar cualquier caso sospechoso de una reacción adversa

Interacciones:Agentes quelantes tales como D-penicilamina, ácido dimercaptopropano sulfónico (DMPS), Dimercaptosuccínico (DMSA) o ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), reducen la absorción de zinc o aumentan su secreción.

A mayor administración concomitante de fosfato, hierro, cobre y sales de calcio la absorción de zinc se reduce.

El zinc puede afectar a la disponibilidad de cobre. Las altas cantidades de zinc pueden reducir la absorción y almacenamiento de hierro.

El zinc reduce la absorción de Tetraciclinas, ofloxacinas y otras quinolonas (por ejemplo Norfloxacin, ciprofloxacino). Por esta razón, entre la ingesta de zinc y dichos fármacos debe respetarse un intervalo de al menos 3 horas.

Los alimentos ricos en fibras (Por ejem.: cereales, legumbres, frutos secos) reducen la absorción de zinc. Hay pruebas que señalan que el café disminuye la absorción del zinc

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:Salvo se indique lo contrario, tomar ½ a 1 tableta al día.

Tome las tabletas con suficiente líquido a una distancia considerable antes de una comida

Condición de venta:Venta con fórmula médica.

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe presentar estudios clínicos con el producto de la referencia que permita demostrar su seguridad y eficacia en la indicación propuesta, por cuanto lo presentado se limita a información de comercialización en otros países e información de zinc y ácido orótico por separado en usos que no son los solicitados.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe allegar información sobre la seguridad a largo plazo teniendo en cuenta algunos reportes de carcinogenicidad en animales con el uso de orotato.

En cuanto al al Plan de Gestión del Riesgo se recomienda:

1. Establecer el Plan de Farmacovigilancia incluyendo los riesgos identificados y potenciales descritos en el PSUR. No se adjunta plan de farmacovigilancia. 2. Se solicita anexar el plan de farmacovigilancia, seguimiento y medidas de minimización de riesgo para la leucopenia, úlcera gástrica y perforación de úlcera gástrica, descrita en la literatura. 3. Se solicita incluir en advertencias y precauciones los riesgos identificados en el PSUR referido, como son: La ingesta simultanea de Zinc con fosfatos, sales de hierro, cobre, calcio y agentes quelantes, reducen la absorción de Zinc y aumentan su excreción. El consumo de café concomitante disminuye la absorción de Zinc. El consumo de altas dosis de Zinc puede reducir la absorción y retención de hierro. El consumo de Zinc reduce la absorción de las tetraciclinas, ofloxacina y otras quinolonas, consulte con su médico. El consumo del producto puede generar malestares gastrointestinales. Puede presentarse hipersensibilidad y deficiencia de cobre por la ingesta crónica del producto.

3.1.1.5. NATPARA®

Expediente : 20125953
Radicado : 2017050980
Fecha : 12/04/2017
Interesado : Shire Colombia S.A.S
Fabricante : Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG

Composición:

Cada dosis contiene 25 microgramos de hormona paratiroidea (ADNr)

Cada dosis contiene 50 microgramos de hormona paratiroidea (ADNr)

Cada dosis contiene 75 microgramos de hormona paratiroidea (ADNr)

Cada dosis contiene 100 microgramos de hormona paratiroidea (ADNr)

Forma farmacéutica: Polvo Liofilizado para inyección

Indicaciones: Natpara está indicado como tratamiento adyuvante para pacientes adultos con hipoparatiroidismo crónico que no pueden ser controlados adecuadamente solo con el tratamiento estándar.

Contraindicaciones: Natpara está contraindicado en pacientes:

- con hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- que están recibiendo o han recibido previamente radioterapia ósea
- con procesos malignos en el esqueleto o metástasis óseas
- con un riesgo mayor de osteosarcoma al inicio, como los pacientes con enfermedad ósea de Paget o trastornos hereditarios
- con elevaciones inexplicadas de la fosfatasa alcalina específica del hueso
- con pseudohipoparatiroidismo

Precauciones y advertencias: Cada vez que se administra Natpara a un paciente, se recomienda encarecidamente anotar el nombre y el número de lote del medicamento, a fin de mantener un vínculo entre el paciente y el lote del medicamento.

El objetivo del tratamiento con Natpara es alcanzar una concentración de calcio sérico previo a la administración de 2,0 2,25 mmol/l y una concentración de calcio sérico después de la administración <2,55 mmol/l a las 8 12 horas.

Vigilancia de los pacientes durante el tratamiento

Se deben monitorizar los niveles de calcio sérico previo a la administración, y en algunos casos después de la administración durante el tratamiento con Natpara. En un estudio clínico multicéntrico, los valores de calcio sérico corregido por albúmina (CCA) a las 6 10 horas después de la administración fueron en promedio 0,25 mmol/l superiores a los valores previo a la administración, con un aumento máximo observado de 0,7 mmol/l. Puede que deban reducirse las dosis de calcio, vitamina D o Natpara si se observa hipercalcemia después de la administración, incluso si las concentraciones de calcio previas a la administración han sido aceptables.

Hipercalcemia

Se notificó hipercalcemia en estudios clínicos con Natpara. La hipercalcemia apareció de forma frecuente durante el periodo de ajuste de la dosis, durante el cual se ajustaban las dosis de calcio oral, vitamina D activa y Natpara. La hipercalcemia se puede minimizar siguiendo la dosificación recomendada, la información de la monitorización y preguntando a los pacientes sobre cualquier síntoma de hipercalcemia. Si se produce hipercalcemia grave ($>3,0$ mmol o por encima del límite superior de la normalidad con síntomas), se debe considerar la hidratación y la suspensión transitoria de la administración de Natpara, calcio y vitamina D activa hasta que el calcio sérico vuelva al rango normal. A continuación, se debe considerar la reanudación de la administración de Natpara, calcio y vitamina D activa en dosis más bajas.

Hipocalcemia

Se notificó hipocalcemia, una manifestación clínica frecuente del hipoparatiroidismo, en estudios clínicos con Natpara. La mayoría de los acontecimientos hipocalcémicos observados en los estudios clínicos fueron de carácter leve a moderado en términos de gravedad. El riesgo de hipocalcemia grave fue mayor después de la retirada de Natpara. La suspensión temporal o permanente del tratamiento con Natpara se debe acompañar con la vigilancia de los niveles séricos de calcio y del aumento de las fuentes de calcio y/o vitamina D activa exógenos según sea necesario. La hipocalcemia se puede minimizar siguiendo la dosificación recomendada, la información sobre la monitorización y preguntando a los pacientes sobre cualquier síntoma de hipocalcemia.

Uso concomitante con glucósidos cardíacos

La hipercalcemia por cualquier causa puede predisponer a la toxicidad por medicamentos digitálicos. En los pacientes en tratamiento con Natpara de forma conjunta con glucósidos cardíacos (como digoxina o digitoxina), se deben vigilar los niveles séricos de calcio y de glucósidos cardíacos y a los pacientes para detectar signos y síntomas de toxicidad por digitálicos.

Enfermedad renal o hepática grave

Natpara debe ser utilizado con precaución en pacientes con enfermedad renal o hepática grave, ya que estos pacientes no han sido evaluados en estudios clínicos.

Uso en adultos jóvenes

Natpara debe ser utilizado con precaución en pacientes adultos jóvenes con epífisis abiertas, ya que estos pacientes pueden tener un riesgo mayor de osteosarcoma

Uso en pacientes de edad avanzada

Los estudios clínicos con Natpara no incluyeron una cantidad suficiente de sujetos de 65 y más años de edad para determinar si la respuesta en estos sujetos difiere de la de los sujetos más jóvenes.

Taquifilaxia

El efecto de Natpara de aumentar el calcio puede disminuir con el paso del tiempo en algunos pacientes. Se debe vigilar periódicamente la respuesta de la concentración de calcio sérico a la administración de Natpara para detectar este efecto y se debe considerar el diagnóstico de taquifilaxia.

Si la concentración sérica de 25 OH vitamina D es baja, un suplemento adecuado puede restablecer la respuesta del calcio sérico a Natpara

Reacciones adversas: Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes entre los pacientes tratados con Natpara fueron hipercalcemia, hipocalcemia, y sus manifestaciones clínicas asociadas, entre las que se incluyen cefalea, diarrea, vómitos, parestesia, hipoestesia e hipercalcemia. En los estudios clínicos, estas reacciones por lo general fueron de carácter leve a moderado en términos de gravedad y transitorias, y fueron controladas con ajustes de las dosis de Natpara, calcio y/o vitamina D activa.

Tabla de reacciones adversas

A continuación se enumeran las reacciones adversas observadas para los pacientes tratados con Natpara en el estudio controlado con placebo, clasificadas por órganos y sistemas (según la clasificación de MedDRA) y por frecuencia. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$) y frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$).

Sistema de Clasificación de Órganos	Muy frecuentes ($\geq 1/10$)	Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	hipercalcemia, hipocalcemia	hipomagnesemia [†] , tetania [†]
Trastornos psiquiátricos		ansiedad [†] , insomnio [*]
Trastornos del sistema nervioso	cefalea ^{*,†} , parestesia [†]	somnolencia [*]
Trastornos cardíacos		palpitaciones ^{*,†}
Trastornos vasculares		hipertensión [*]
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		tos [†]
Trastornos gastrointestinales	diarrea ^{*,†} , náuseas [*] , vómitos [*]	dolor en la zona superior del abdomen [*]
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	artralgia [*] , espasmos musculares [†]	sacudidas musculares [†] , dolor musculoesquelético [†] , mialgia [†] , cervicalgia [†] , dolor en extremidades
Trastornos renales y urinarios		hipercalcemia [†] , polaquiuria [†]
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		astenia [*] , dolor torácico [†] , fatiga, reacciones en el lugar de la inyección, sed [*]
Exploraciones complementarias		positivo para anticuerpos anti hormona paratiroidea, 25-hidroxicoalciferol

		disminuido en sangre [†] , vitamina D disminuida
--	--	--

*Signos y síntomas potencialmente asociados con hipercalcemia observados en los estudios clínicos.

†Signos y síntomas potencialmente asociados con hipocalcemia observados en los estudios clínicos.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Hipercalcemia e hipocalcemia fueron observadas de forma frecuente durante el periodo de ajuste de la dosis. El riesgo de hipocalcemia grave fue mayor después de la retirada de Natpara.

Reacciones en el lugar de la inyección

En el estudio controlado con placebo, el 9,5% (8/84) de los pacientes tratados con Natpara y el 15% (6/40) de los pacientes tratados con placebo experimentaron una reacción en el lugar de la inyección, todas fueron leves o moderadas en términos de gravedad.

Inmunogenicidad

En consonancia con las propiedades potencialmente inmunogénicas de los medicamentos con péptidos, la administración de Natpara puede desencadenar el desarrollo de anticuerpos. En el estudio controlado con placebo en adultos con hipoparatiroidismo, la incidencia de anticuerpos anti hormona paratiroidea (PTH) fue del 8,8% (3/34) y del 5,9% (1/17) en los pacientes que recibieron la administración subcutánea de 50 a 100 microgramos de Natpara o placebo una vez al día durante 24 semanas, respectivamente.

En todos los estudios clínicos en pacientes con hipoparatiroidismo después del tratamiento con Natpara durante un máximo de 4 años, la tasa de incidencia de inmunogenicidad fue de 17/87 (19,5%), y no pareció aumentar con el tiempo. Estos 17 pacientes tenían una concentración baja de anticuerpos anti PTH, y, en 3 de ellos, los anticuerpos se negativizaron posteriormente. La naturaleza aparentemente transitoria de los anticuerpos a la PTH probablemente se deba a la baja concentración. Tres de estos pacientes tenían anticuerpos con actividad neutralizante; estos pacientes mantuvieron una respuesta clínica sin evidencia de reacciones adversas relacionadas con la inmunidad.

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: Los efectos inotrópicos de los glucósidos cardíacos se ven afectados por los niveles séricos de calcio. La administración conjunta de Natpara y glucósidos cardíacos (por ej. digoxina o digitoxina) puede predisponer a los pacientes a toxicidad por digitálicos si se desarrolla hipercalcemia. No se han realizado estudios de interacción farmacológica con glucósidos cardíacos y Natpara.

Para todos los medicamentos que afectan los niveles de calcio sérico (por ejemplo, litio, tiazidas), se deben monitorizar dichos niveles en los pacientes.

La administración conjunta de ácido alendrónico con Natpara puede producir una reducción en el efecto economizador de calcio, que puede interferir con la normalización del calcio sérico. No se recomienda el uso concomitante de Natpara con bifosfonatos.

Natpara es una proteína que no se metaboliza ni inhibe las enzimas microsomales hepáticas metabolizadoras de fármacos (por ejemplo, las isoenzimas del citocromo P450). Natpara no se une a proteínas y tiene un bajo volumen de distribución

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario: Generales

El tratamiento debe ser supervisado por un médico u otro profesional sanitario cualificado con experiencia en el manejo de pacientes con hipoparatiroidismo.

El objetivo del tratamiento con Natpara es lograr el control calcémico y reducir los síntomas (ver también sección 4.4). La optimización de los parámetros del metabolismo fosfo cálcico debe estar en línea con las directrices terapéuticas actuales para el tratamiento del hipoparatiroidismo.

Antes del inicio y durante el tratamiento con Natpara:

- Confirmar que los depósitos de 25 OH vitamina D son suficientes.
- Confirmar que el valor de magnesio sérico está dentro del rango de referencia.

Posología

Inicio de la administración de Natpara

1. Iniciar el tratamiento con 50 microgramos una vez al día en forma de inyección subcutánea en el muslo (alternando el muslo cada día). Se puede considerar una dosis inicial de 25 microgramos si el calcio sérico previo a la administración es $>2,25$ mmol/l.
2. En pacientes que toman vitamina D activa, se debe disminuir la dosis de vitamina D activa en un 50% si el calcio sérico previo a la administración supera 1,87 mmol/l.

3. En pacientes que toman suplementos de calcio, mantener la dosis de dichos suplementos.
4. Medir la concentración sérica de calcio previo a la administración dentro de los 2 a 5 días. Si el valor del calcio sérico previo a la administración es inferior a 1,87 mmol/l o superior a 2,55 mmol/l, se debe repetir la medición al día siguiente.
5. Ajustar la dosis de vitamina D activa, de suplemento de calcio o de ambas en función del valor del calcio sérico y de la valoración clínica (es decir, los signos y síntomas de hipocalcemia o hipercalcemia). A continuación se indican los ajustes sugeridos de Natpara, vitamina D activa y suplemento de calcio en función de los niveles séricos de calcio:

Calcio sérico previo a la administración	Ajustar primero Natpara	Ajustar segundo Formas de vitamina D activa	Ajustar tercero Suplemento de calcio
Por encima del límite superior de normalidad (LSN) (2,55 mmol/l)*	Considerar la reducción o la suspensión de Natpara y volver a evaluar mediante la medición del calcio sérico	Disminuir o suspender**	Disminuir
Mayor que 2,25 mmol/l y por debajo del límite superior de normalidad (2,55 mmol/l)*	Considerar reducción	Disminuir o suspender**	No modificar ni disminuir si ya se ha suspendido la vitamina D activa antes de este paso de ajuste de la dosis
Menor o igual que 2,25 mmol/l y por encima de 2 mmol/l	Sin cambios	Sin cambios	Sin cambios
Menor que 2 mmol/l	Considerar un aumento tras un mínimo de 2-4 semanas con una dosis estable	Aumentar	Aumentar
*El valor del LSN puede variar según el laboratorio **Suspender en los pacientes que reciben la dosis más baja disponible			

6. Repetir los pasos 4 y 5 hasta que la concentración objetivo de calcio sérico previo a la administración esté en el rango de 2,0 2,25 mmol/l, se haya suspendido la vitamina D activa y el suplemento de calcio sea suficiente para satisfacer los requisitos diarios.

Ajustes de la dosis de Natpara tras el periodo de inicio

Se debe monitorizar la concentración de calcio sérico durante la determinación de dosis.

La dosis de Natpara puede ajustarse en incrementos de 25 microgramos aproximadamente cada 2 a 4 semanas, hasta una dosis diaria máxima de 100 microgramos. El ajuste decreciente a un mínimo de 25 microgramos puede producirse en cualquier momento.

Se recomienda medir el calcio sérico corregido por albúmina entre 8 12 horas después de la administración de Natpara. Si el nivel de calcio sérico después de la administración es $>LSN$, se deben reducir primero los suplementos de vitamina D activa y de calcio y monitorizar el progreso. Se deben repetir las mediciones de calcio sérico previo y posterior a la administración y se debe confirmar que los valores estén dentro de un rango aceptable antes de considerar un ajuste a una dosis mayor de Natpara. Si el calcio sérico después de la administración permanece en un valor $>LSN$, se debe reducir más o suspender el suplemento de calcio por vía oral (ver también la tabla de ajustes en Inicio de la administración de Natpara).

Con cualquier dosis de Natpara, si el calcio sérico corregido por albúmina después de la administración supera el LSN y se ha suspendido toda administración de vitamina D activa y de calcio por vía oral, o si hay síntomas que sugieren hipercalcemia, se debe reducir la dosis de Natpara.

Omisión de dosis

En caso de omitirse una dosis, se debe administrar Natpara tan pronto como sea razonablemente posible y se deben administrar suplementos exógenos adicionales de calcio y/o vitamina D activa en función de los síntomas de hipocalcemia.

Interrupción o suspensión del tratamiento

La interrupción o suspensión abrupta de Natpara puede provocar hipocalcemia grave. La suspensión temporal o permanente del tratamiento con Natpara se debe acompañar con la vigilancia de los niveles séricos de calcio y con el ajuste, cuando sea necesario, de calcio y/o vitamina D activa exógenos.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

Insuficiencia renal

No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (aclaramiento de creatinina 30 a 80 ml/min). No se dispone de datos en pacientes con insuficiencia renal grave.

Insuficiencia hepática

No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (puntuación total de 7 a 9 en la escala de Child Pugh). No se dispone de datos en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Natpara en niños menores de 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

Natpara es adecuado para que el paciente se lo autoadministre. Los pacientes deben ser entrenados por los profesionales sanitarios en el uso de una técnica de inyección adecuada, en particular durante el uso inicial.

Cada dosis se debe administrar mediante una inyección subcutánea una vez por día, alternando los muslos.

Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración y para utilizar la pluma inyectora, y las instrucciones incluidas en el prospecto.

Natpara no debe administrarse por vía intravenosa ni intramuscular

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 los productos de la referencia:

- Evaluación farmacológica.
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto versión V1 Abril 2017.
- Información para prescribir versión V1 Abril 2017
- Plan de gestión del riesgo V1 para Colombia Based on EU RMP template dated 10 Apr 2013

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos considera que la variable desenlace del estudio principal no permite hacer un balance beneficio riesgo adecuado por cuanto es obvio a que en los pacientes que fueron asignados al brazo placebo no

iba a ser posible reducir las dosis de vitamina D y Calcio a menos de la mitad y mantener la eucalcemia, por tanto no permite evidenciar el beneficio clínico con la terapia hormonal. El interesado debe aclarar cuales fueron las razones para seleccionar como variable desenlace compuesta por eucalcemia, disminución de dosis de vitamina D y calcio a menos de la mitad y no únicamente la variable eucalcemia o manifestaciones clínicas de discalcemia.

Por último, la Sala no recomienda la protección de la información no divulgada para el producto de la referencias a la luz del Decreto 2085 de 2002, teniendo en cuenta que el principio activo hormona paratiroidea es un producto natural también producido por el hombre.

En cuanto al Plan de Gestión del Riesgo, no se describen actividades de rutina en el plan de farmacovigilancia para los riesgos descritos, se enuncian actividades adicionales que incluyen la realización de tres estudios PAR-R13-001 (PARADIGHM), Clinical study PAR-C10-008 (RACE) y Clinical study SHP634-403. La entrega final del análisis de los resultados del estudio PARADIGHM está estipulado para 2035, del estudio RACE para mayo 2017 y Clinical study SHP634-403 para junio de 2023. No se incluye Osteosarcoma dentro de la información de precauciones y advertencias presentadas en el actual PGR, tal como se describió en las medidas de minimización del riesgo. Taquifilaxia se incluye dentro de la información de precauciones y advertencias, pero no se consideró como riesgo dentro de las medidas de minimización de riesgos (MMR). * En el folio 283 del dossier se cuenta el "Inserto de producto para Colombia V1 Abril 2017", allí no se evidencian todos los riesgos descritos en las MMR (medidas de minimización de riesgos), ya que se enunció que estos riesgos serian añadidos en el CCDS (Company core data sheet). * La mayoría de la información fue presentada en inglés. Por lo anterior se solicita: -Incluir el riesgo de osteosarcoma dentro de la información de precauciones y advertencias, conforme lo citaron en las MMR (medidas de minimización de riesgos). -Establecer actividades adicionales en el plan de farmacovigilancia para los riesgos uso en pacientes con enfermedad renal severa y uso en pacientes con enfermedad hepática severa y las actividades definidas para el seguimiento a los riesgos potenciales a incluir en el CCDS.

3.1.1.7 ZYKADIA®

Expediente : 20125403
 Radicado : 2017044745
 Fecha : 31/03/2017
 Interesado : Novartis de Colombia S.A.
 Fabricante : Novartis Pharma Stein AG

Composición: Cada cápsula contiene 150 mg de ceritinib.

Forma farmacéutica: cápsula

Indicaciones: Zykadia está indicado para el tratamiento de pacientes que padecen de cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado o metastásico que es positivo para la quinasa (o cinasa) del linfoma anaplásico (ALK)

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

Precauciones y advertencias:

Hepatotoxicidad

En los estudios clínicos, el 1,1% de los pacientes tratados con Zykadia han presentado efectos hepatotóxicos. Se han observado elevaciones de la ALT de grado 3 y 4 en el 25% de los pacientes tratados con Zykadia. En los estudios clínicos, menos del 1% de los pacientes presentaron elevaciones concurrentes de la ALT más de tres veces mayores que el LSN y de la bilirrubina total más del doble del LSN, con fosfatasa alcalina normal. La mayoría de los casos pudieron tratarse mediante la interrupción o la reducción la dosis. Pocos eventos requirieron la suspensión definitiva del tratamiento con Zykadia.

Se deben realizar controles con análisis de laboratorio de la función hepática (lo cual incluye la ALT, la AST y la bilirrubina total) antes del inicio del tratamiento y, posteriormente, una vez al mes. En los pacientes que presenten cifras elevadas de transaminasas, se deben realizar controles más frecuentes de las transaminasas hepáticas y de la bilirrubina total, si está clínicamente indicado.

Neumopatía intersticial y neumonitis

En los estudios clínicos, se han observado casos graves de neumonitis y neumopatía intersticial con riesgo vital o desenlace mortal en pacientes tratados con Zykadia. La mayoría de los casos graves o con riesgo vital mejoraron o se resolvieron interrumpiendo el tratamiento con Zykadia.

Es necesario supervisar a los pacientes por si presentan síntomas pulmonares indicativos de neumonitis. Hay que descartar otras causas posibles de neumonitis y suspender definitivamente el tratamiento con Zykadia en los pacientes con diagnóstico de neumonitis farmacógena.

Prolongación del intervalo QT

En los estudios clínicos, ha habido pacientes tratados con Zykadia que han presentado una prolongación del intervalo QTc, que puede acrecentar el riesgo de taquiarritmias ventriculares (p. ej., torsade de pointes) y de muerte súbita. Un análisis centralizado de

los datos electrocardiográficos puso de manifiesto la aparición de novo de una prolongación del QTc >500 ms en 12 pacientes (1,3%), 6 de los cuales tenían al inicio del estudio un QTc elevado de >450 ms. Hubo 58 pacientes (6,3%) que presentaron una prolongación del QTc >60 ms con respecto al inicio. Un análisis farmacocinético-farmacodinámico reveló que el ceritinib induce prolongaciones del QTc que dependen de la concentración del fármaco.

Debe evitarse la administración de Zykadia a los pacientes con síndrome del QT prolongado congénito. Se considerará la posibilidad de realizar controles periódicos del ECG y de los electrolitos (p. ej., potasio) en los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, bradiarritmias o alteraciones electrolíticas, así como en aquellos que tomen medicamentos capaces de prolongar el intervalo QT. En caso de vómitos, diarrea, deshidratación o deterioro de la función renal, se corregirán los electrolitos según proceda clínicamente. Se suspenderá definitivamente el tratamiento con Zykadia en los pacientes cuyos QTc sobrepasen los 500 ms o presenten cambios que superen los 60 ms con respecto al inicio y taquicardia helicoidal o taquicardia ventricular polimorfa (torsade de pointes) o manifestaciones de arritmia grave. Se suspenderá el tratamiento con Zykadia en los pacientes que presenten un QTc que supere los 500 ms en al menos dos ECG distintos hasta la recuperación de los valores iniciales o hasta que el QTc sea inferior a 481 ms, tras lo cual se reiniciará el tratamiento con Zykadia reduciendo la dosis un escalón.

Bradicardia

En los estudios clínicos, se han observado casos asintomáticos de bradicardia en pacientes tratados con Zykadia.

En la medida de lo posible se evitará el uso de Zykadia en combinación con otros fármacos que puedan inducir bradicardia (p. ej., betabloqueantes, antagonistas del calcio no dihidropiridínicos, clonidina y digoxina). Se procederá a controles periódicos de la frecuencia cardíaca y de la tensión arterial. En los casos de bradicardia sintomática que no supongan un peligro para la vida del paciente, se suspenderá el tratamiento con Zykadia hasta que la bradicardia se haya vuelto asintomática o se alcance una frecuencia cardíaca de por lo menos 60 lpm y, si es necesario, se evaluará la medicación concomitante y se ajustará la dosis de Zykadia. En caso de bradicardia potencialmente mortal hay que suspender definitivamente el tratamiento con Zykadia si no se logra identificar la comedicación que pudiese haber contribuido a dicha bradicardia. No obstante, si la bradicardia se asocia a una comedicación que puede causar bradicardia o hipotensión, habrá que suspender el tratamiento con Zykadia hasta que la bradicardia se haya vuelto asintomática o hasta que se alcance una frecuencia cardíaca de por lo menos 60 lpm y, en el caso de que la dosis de la comedicación pueda ajustarse o suspenderse, se reiniciará el tratamiento con Zykadia reduciendo la dosis en dos escalones una vez que la bradicardia se haya vuelto

asintomática o se alcance una frecuencia cardíaca de por lo menos 60 lpm, con controles frecuentes.

Toxicidad gastrointestinal

En los estudios clínicos de Zykadia, se han descrito casos muy frecuentes de diarrea, náuseas y vómitos; en este sentido, el 12,5% de los pacientes refirieron episodios de grado 3 o 4 de diarrea, náuseas o vómitos.

Se controlará y tratará a los pacientes, según las pautas asistenciales y la indicación clínica, con antidiarreicos, antieméticos y rehidratación. Puede interrumpirse el tratamiento o reducirse la dosis si es necesario. Si el paciente vomita durante el tratamiento, no debe tomar una dosis adicional, sino que tomará la siguiente dosis prevista.

Hiper glucemia

Se han descrito casos de hiper glucemia (de todos los grados) en menos del 10% de los pacientes tratados con Zykadia en los estudios clínicos; el 5,4% presentaron hiper glucemia de grado 3 o 4. El riesgo de hiper glucemia resultó mayor en los pacientes con diabetes mellitus y en los que recibían tratamiento simultáneo con corticoesteroides.

Se determinará la glucemia en ayunas antes de iniciar el tratamiento con Zykadia y periódicamente durante el tratamiento, según proceda clínicamente. Se instaurarán hipoglucemiantes u optimarán los mismos de acuerdo con las indicaciones.

Elevaciones de la lipasa o de la amilasa

Se han observado elevaciones de la lipasa o de la amilasa en pacientes que recibían Zykadia en los estudios clínicos.

Es necesario vigilar las cifras de estas enzimas antes de iniciar el tratamiento con Zykadia y luego periódicamente, si está clínicamente indicado (véanse los apartados

Reacciones adversas:

Resumen del perfil toxicológico

Las reacciones adversas descritas a continuación corresponden a la exposición a Zykadia de 925 pacientes con CPCNP avanzado positivo para la ALK tratados con una dosis inicial de 750 mg administrada por vía oral, una vez al día, en 7 estudios clínicos, 2 de los cuales eran ensayos de fase III aleatorizados y comparativos con un fármaco activo (estudios A2301 y A2302).

La mediana de la exposición al nilotinib fue de 44,9 semanas (intervalo de 0,1 a 200,1 semanas). Se les redujo la dosis al 62,2% de los pacientes y se les interrumpió el tratamiento al 74,8% de los pacientes. La tasa de los eventos adversos (EA) que obligaron a interrumpir definitivamente el tratamiento fue del 12,1%. De los EA que

motivaron la interrupción permanente, los más frecuentes ($>0,5\%$) fueron: neumonía ($0,6\%$) e insuficiencia respiratoria ($0,6\%$).

Las reacciones adversas con una incidencia $\geq 10\%$ fueron: diarrea, náuseas, vómitos, fatiga, anomalías en las pruebas de la función hepática, dolor abdominal, disminución del apetito, pérdida de peso, estreñimiento, exantema, aumento de la creatinina en sangre, trastorno esofágico y anemia.

Las reacciones adversas de grado 3 o 4 con una incidencia $\geq 5\%$ fueron: anomalías en las pruebas de la función hepática, fatiga, vómitos, diarrea, náuseas e hiperglucemia.

Resumen tabular de las reacciones adversas registradas en ensayos clínicos

En la Tabla 2 se muestran tanto las reacciones adversas notificadas con la administración de Zykadia (en pacientes tratados con la dosis inicial de 750 mg en 7 estudios clínicos [N = 925]) como las categorías de frecuencia a las que han sido asignadas.

Las reacciones adversas se enumeran con arreglo a la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA, y dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, se citan por orden decreciente de frecuencia. Además, para cada reacción adversa se indica también la correspondiente categoría de frecuencia mediante la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $<1/10$); infrecuente ($\geq 1/1000$ a $<1/100$); rara ($\geq 1/10\,000$ a $<1/1000$); muy rara ($<1/10\,000$); y de frecuencia desconocida (no es posible calcularla a partir de los datos disponibles).

Tabla 2 Reacciones adversas en pacientes (N = 925) tratados con Zykadia

Clase principal de órgano, aparato o sistema Término preferido	Todos los grados n (%)	Categoría de frecuencia	Grados 3 y 4 n (%)	Categoría de frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				
Anemia	141 (15,2)	Muy frecuente	28 (3,0)	Frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				
Disminución del apetito	365 (39,5)	Muy frecuente	20 (2,2)	Frecuente
Hiperglucemia	87 (9,4)	Frecuente	50 (5,4)	Frecuente
Hipofosfatemia	49 (5,3)	Frecuente	21 (2,3)	Frecuente
Trastornos oculares				
Trastorno de la visión ^m	65 (7,0)	Frecuente	0	
Trastornos cardíacos				
Pericarditis ⁿ	54 (5,8)	Frecuente	24 (2,6)	Frecuente
Bradicardia ^e	21 (2,3)	Frecuente	0	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				

Clase principal de órgano, aparato o sistema Término preferido	Todos los grados n (%)	Categoría de frecuencia	Grados 3 y 4 n (%)	Categoría de frecuencia
Neumonitis ⁱ	19 (2,1)	Frecuente	11 (1,2)	Frecuente
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	759 (82,1)	Muy frecuente	48 (5,2)	Frecuente
Náuseas	691 (74,7)	Muy frecuente	49 (5,3)	Frecuente
Vómitos	585 (63,2)	Muy frecuente	52 (5,6)	Frecuente
Dolor abdominal ^a	426 (46,1)	Muy frecuente	23 (2,5)	Frecuente
Estreñimiento	222 (24,0)	Muy frecuente	3 (0,3)	Infrecuente
Trastorno esofágico ^f	130 (14,1)	Muy frecuente	4 (0,4)	Infrecuente
Pancreatitis	5 (0,5)	Infrecuente	5 (0,5)	Infrecuente
Trastornos hepatobiliares				
Pruebas de función hepática anormales ^c	20 (2,2)	Frecuente	9 (1,0)	Frecuente
Hepatotoxicidad ^d	10 (1,1)	Frecuente	4 (0,4)	Infrecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Exantema ^j	181 (19,6)	Muy frecuente	4 (0,4)	Infrecuente
Trastornos renales y urinarios				
Insuficiencia renal	17 (1,8)	Frecuente	2 (0,2)	Infrecuente
Disfunción renal ^l	9 (1,0)	Frecuente	1 (0,1)	Infrecuente
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración				
Fatiga ^g	448 (48,4)	Muy frecuente	71 (7,7)	Frecuente
Exploraciones complementarias				
Anomalías en las pruebas de la función hepática ^b	560 (60,5)	Muy frecuente	347 (37,5)	Muy frecuente
Pérdida de peso	255 (27,6)	Muy frecuente	26 (2,8)	Frecuente
Aumento de la creatinina en sangre	204 (22,1)	Muy frecuente	5 (0,5)	Infrecuente
Prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma	90 (9,7)	Frecuente	19 (2,1)	Frecuente
Aumento de la lipasa	44 (4,8)	Frecuente	32 (3,5)	Frecuente
Aumento de la amilasa	65 (7,0)	Frecuente	29 (3,1)	Frecuente

^a «Dolor abdominal» incluye los términos preferidos siguientes: dolor abdominal, dolor en la parte superior del abdomen, molestia abdominal y molestia epigástrica.

^b «Anomalías en las pruebas de la función hepática» incluye los términos preferidos siguientes: aumento de la alanina-transaminasa, aumento de la aspartato-transaminasa, aumento de la γ -glutamyltransferasa, aumento de la bilirrubina en la sangre, aumento de las aminotransferasas, aumento de las enzimas hepáticas, pruebas de función hepática anormales, valores elevados en las pruebas de función hepática, aumento de la fosfatasa alcalina en la sangre.

^c «Pruebas de función hepática anormales» incluye los términos preferidos siguientes: alteración de la función hepática e hiperbilirrubinemia.

^d «Hepatotoxicidad» incluye los términos preferidos siguientes: lesión hepática farmacológica,

Clase principal de órgano, aparato o sistema Término preferido	Todos los grados n (%)	Categoría de frecuencia	Grados 3 y 4 n (%)	Categoría de frecuencia
hepatitis colestásica, lesión hepatocelular y hepatotoxicidad. ^e «Bradycardia» incluye los términos preferidos siguientes: bradicardia y bradicardia sinusal. ^f «Trastorno esofágico» incluye los términos preferidos siguientes: dispepsia, enfermedad por reflujo gastroesofágico y disfagia. ^g «Fatiga» incluye los términos preferidos siguientes: fatiga y astenia. ^h «Pericarditis» incluye los términos preferidos siguientes: derrame pericárdico y pericarditis. ⁱ «Neumonitis» incluye los términos preferidos siguientes: neumopatía intersticial y neumonitis. ^j «Exantema» incluye los términos preferidos siguientes: exantema, dermatitis acneiforme y exantema maculopapuloso. ^k «Insuficiencia renal» incluye los términos preferidos siguientes: lesión renal aguda e insuficiencia renal. ^l «Disfunción renal» incluye los términos preferidos siguientes: azoemia y disfunción renal. ^m «Trastorno de la visión» incluye los términos preferidos siguientes: deterioro de la visión, visión borrosa, fotopsia, «moscas volantes» (puntitos que el paciente percibe como flotando en el aire), reducción de la agudeza visual, trastorno de la acomodación ocular y presbicia.				

Poblaciones especiales

De los 925 pacientes tratados con Zykadia en 7 estudios clínicos, 168 (18,2%) eran mayores de 65 años. El perfil toxicológico en pacientes mayores de 65 años fue similar al de los pacientes menores de 65 años.

Interacciones: Agentes que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de ceritinib

En sujetos sanos, la administración concomitante de una dosis única de 450 mg de ceritinib con ketoconazol (200 mg dos veces al día durante 14 días), un inhibidor potente del CYP3A y de la gpP, produjo valores de AUC_∞ y de C_{máx} de ceritinib 2,9 y 1,2 veces mayores que los correspondientes valores del ceritinib administrado solo. Se predijo mediante simulaciones que el AUC en el estado de equilibrio del ceritinib administrado en dosis reducidas con 200 mg de ketoconazol dos veces al día durante 14 días es similar al AUC en el estado de equilibrio del ceritinib solo. Si no puede evitarse la administración simultánea de inhibidores potentes del CYP3A (como, por ejemplo, el ritonavir, el saquinavir, la telitromicina, el ketoconazol, el itraconazol, el voriconazol, el posaconazol y la nefazodona), la dosis de ceritinib se reducirá aproximadamente un tercio, redondeándola al múltiplo más próximo de 150 mg. Una vez terminado el tratamiento con el inhibidor del CYP3A, puede volver a administrarse la dosis de ceritinib que venía tomándose antes.

Según datos in vitro, el ceritinib es un sustrato de un transportador de salida de fármacos, la glucoproteína P (gpP). Si se administra con fármacos que inhiben la gpP, es probable que se produzca un aumento de la concentración de ceritinib. Es necesario

tener precaución con el uso concomitante de inhibidores de la gpP y supervisar atentamente las reacciones adversas.

Agentes que pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de ceritinib

En sujetos sanos, la administración concomitante de una dosis única de 750 mg de ceritinib con rifampicina (600 mg una vez al día durante 14 días), un inductor potente del CYP3A y de la gpP, redujo en un 70% y un 44% el AUC_{∞} y la $C_{máx}$ de ceritinib, respectivamente, en comparación con el ceritinib administrado solo. La administración simultánea de ceritinib con inductores potentes del CYP3A y de la gpP aumenta las concentraciones plasmáticas de ceritinib. Se debe evitar el uso concomitante de inductores potentes del CYP3A, como, por ejemplo, la carbamazepina, el fenobarbital, la fenitoína, la rifabutina, la rifampicina y la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*). Se debe tener precaución con el uso concurrente de inductores de la gpP.

Agentes cuyas concentraciones plasmáticas pueden ser alteradas por el ceritinib

Según datos *in vitro*, el ceritinib inhibe competitivamente el metabolismo de un sustrato del CYP3A, el midazolam, y de un sustrato del CYP2C9, el diclofenaco. También se observó una inhibición del CYP3A dependiente del tiempo. El valor de $C_{máx}$ de ceritinib que se obtiene con la dosis clínica recomendada de 750 mg por día en el estado de equilibrio puede superar los valores de la K_i de la inhibición de los citocromos CYP3A y CYP2C9, lo cual sugiere que el ceritinib puede inhibir la depuración de otros productos medicinales metabolizados por estas enzimas en las concentraciones de interés clínico. Es posible que sea necesario reducir la dosis de los medicamentos coadministrados que sean sustratos metabólicos de los citocromos CYP3A y CYP2C9. Se debe evitar la administración concurrente de ceritinib con sustratos del CYP3A cuyos índices terapéuticos sean estrechos (p. ej., astemizol, cisaprida, ciclosporina, ergotamina, fentanilo, pimozida, quinidina, tacrolímús, alfentanilo y sirolímús) o con sustratos del CYP2C9 cuyos índices terapéuticos sean estrechos (p. ej., fenitoína y warfarina).

Según datos *in vitro*, el ceritinib también inhibe los citocromos CYP2A6 y CYP2E1 en concentraciones de interés clínico. Por lo tanto, puede aumentar las concentraciones plasmáticas de la comedición que se metabolice principalmente a través de esas enzimas. Se debe tener precaución con el uso concomitante de sustratos del CYP2A6 y del CYP2E1 y se recomienda la supervisión atenta de las reacciones adversas.

Agentes que son sustratos de transportadores

Los datos *in vitro* indican que el ceritinib, en concentraciones de interés clínico, no inhibe los transportadores de salida apicales BCRP, gpP o MRP2, ni los transportadores hepáticos de entrada OATP1B1 u OATP1B3, los transportadores de entrada de aniones orgánicos renales OAT1 y OAT3 o los transportadores de entrada de cationes orgánicos OCT1 u OCT2. Por consiguiente, es improbable que se produzcan

interacciones farmacológicas clínicas como resultado de una inhibición de los sustratos de estos transportadores mediada por el ceritinib.

Agentes que afectan el pH gástrico

Los fármacos que reducen el ácido gástrico (p. ej., inhibidores de la bomba de protones, antagonistas de los receptores H₂, antiácidos) pueden alterar la solubilidad del ceritinib y reducir su biodisponibilidad, puesto que el ceritinib presenta una solubilidad dependiente del pH y pierde solubilidad a medida que el pH aumenta in vitro. En un estudio de interacciones farmacológicas en sujetos sanos (n = 22), la coadministración de una dosis única de 750 mg de ceritinib y 40 mg de esomeprazol (un inhibidor de la bomba de protones) diariamente durante 6 días disminuyó la exposición al ceritinib (el AUC_∞ y la C_{máx} descendieron en un 76% y un 79% respectivamente). Sin embargo, la administración concomitante de una dosis única de 750 mg de ceritinib con inhibidores de la bomba de protones durante 6 días en un subgrupo de pacientes del estudio X2101 indicaba que el efecto en la exposición al ceritinib era menor que el observado en sujetos sanos, dado que el AUC (IC del 90%) disminuyó un 30% (0%; 52%) y la C_{máx} (IC del 90%), un 25% (5%; 41%), sin que se observara ningún efecto clínicamente significativo en la exposición al ceritinib en el estado de equilibrio después de la administración de ceritinib una vez al día. Esto se confirmó posteriormente mediante un análisis por subgrupos de tres estudios clínicos (n >400) en pacientes con y sin inhibidores de la bomba de protones, que mostró una exposición en el estado de equilibrio y una seguridad y eficacia clínicas similares.

Interacciones del fármaco con alimentos sólidos y líquidos

La biodisponibilidad del ceritinib aumenta en presencia de alimentos, según el contenido graso de la comida. Zykadia debe tomarse con el estómago vacío. No se deben ingerir alimentos durante al menos dos horas antes y una hora después de la administración de la dosis de Zykadia.

Se indicará al paciente que evite el consumo de pomelo o de jugo de pomelo, ya que estos pueden inhibir el CYP3A en la pared intestinal y aumentar la biodisponibilidad de ceritinib.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Posología y administración

Población destinataria general

La dosis recomendada de Zykadia es de 750 mg, administrada por vía oral una vez al día, a la misma hora todos los días.

La dosis máxima recomendada es de 750 mg por día.

El tratamiento debe continuar mientras proporcione un beneficio clínico al paciente.

Modificaciones de la dosis

Puede ser necesario interrumpir el tratamiento o reducir temporalmente la dosis de Zykadia en función de la seguridad y la tolerabilidad del individuo. Si es necesario reducir la dosis de Zykadia por una reacción adversa, se reducirá la dosis diaria por escalones de 150 mg. Se deben considerar la identificación y el tratamiento precoces de las reacciones adversas con las medidas terapéuticas complementarias convencionales.

Se suspenderá el tratamiento con Zykadia si el paciente no tolera la dosis diaria de 300 mg.

En la Tabla 1 se resumen las recomendaciones de interrupción, reducción de la dosis o suspensión definitiva del tratamiento con Zykadia ante determinadas reacciones adversas.

Tabla 1 Ajuste de la dosis de Zykadia y recomendaciones para el tratamiento de las reacciones adversas

Criterios	Tratamiento con Zykadia
Aumento de alanina-transaminasa (ALT) o de la aspartato-transaminasa (AST) $>5 \times \text{LSN}$ con bilirrubina total $\leq 2,0 \times \text{LSN}$	Suspender la administración de Zykadia hasta que las cifras regresen al nivel inicial o sean $\leq 3 \times \text{LSN}$, y reanudarla reduciendo la dosis un escalón.
Aumento de la ALT o de la AST $>3 \times \text{LSN}$ coincidente con un aumento de la bilirrubina total $>2,0 \times \text{LSN}$ (en ausencia de colestasis o hemólisis)	Interrumpir definitivamente el tratamiento con Zykadia.
Neumonitis de cualquier grado relacionada con el tratamiento	Interrumpir definitivamente el tratamiento con Zykadia.
Intervalo QTc >500 ms en al menos 2 electrocardiogramas (ECG)	Suspender la administración de Zykadia hasta que el QTc regrese a los niveles iniciales o sea <481 ms; luego, reanudar el tratamiento reduciendo la dosis un escalón.
Intervalo QTc >500 ms o variación >60 ms respecto al inicio y taquicardia ventricular polimorfa o taquicardia helicoidal (<i>torsade de pointes</i>) o manifestaciones de arritmia grave	Interrumpir definitivamente el tratamiento con Zykadia.
Bradicardia ^a (sintomática, puede ser intensa y significativa desde el punto de vista médico, está indicada la intervención médica)	Suspender la administración de Zykadia hasta que la bradicardia se haya vuelto asintomática o la frecuencia cardíaca sea ≥ 60 lpm. Evaluar si se están coadministrando medicamentos que puedan causar bradicardia, incluidos los antihipertensivos.

	Si se identifica e interrumpe el uso de comedicación que esté contribuyendo a causar la bradicardia o se ajusta la dosis de la misma, reanudar el tratamiento con Zykadia con la dosis anterior una vez que la bradicardia se haya vuelto asintomática o la frecuencia cardíaca sea ≥ 60 lpm. Si no se identifica ni interrumpe el uso de comedicación que esté contribuyendo a causar la bradicardia ni tampoco se ajusta la dosis de la misma, reanudar el tratamiento con Zykadia reduciendo la dosis un escalón, una vez que la bradicardia se haya vuelto asintomática o la frecuencia cardíaca sea ≥ 60 lpm.
Bradicardia ^a (consecuencias potencialmente mortales, está indicada la intervención urgente)	Si no se identifica una comedicación que esté contribuyendo a causar la bradicardia, interrumpir definitivamente el tratamiento con Zykadia. Si se identifica e interrumpe el uso de comedicación que esté contribuyendo a causar la bradicardia o se ajusta la dosis de la misma, reanudar el tratamiento con Zykadia, reduciendo la dosis dos escalones, una vez que la bradicardia se haya vuelto asintomática o la frecuencia cardíaca sea ≥ 60 lpm, con controles frecuentes^b.
Episodio intenso (grado 3) o intolerable de náuseas, vómitos o diarrea a pesar de administrar tratamiento antiemético o antidiarreico óptimo	Suspender el tratamiento con Zykadia hasta que el cuadro mejore y reanudarlo reduciendo la dosis un escalón.
Hiperglucemia persistente >250 mg/dl a pesar de administrar tratamiento hipoglucemiante óptimo	Suspender el tratamiento con Zykadia hasta que esté controlada la hiperglucemia y a continuación reanudarlo reduciendo la dosis un escalón. Si no se consigue controlar bien la glucemia con una farmacoterapia óptima, se interrumpirá definitivamente el tratamiento.
Aumento de la lipasa o de la amilasa igual o superior a grado 3	Suspender el tratamiento con Zykadia hasta que la lipasa o la amilasa regresen a un nivel igual o inferior a grado 1 y a continuación reanudarlo reduciendo la dosis un escalón.

^a Frecuencia cardíaca <60 latidos por minuto (lpm)

^b Se debe interrumpir definitivamente en caso de recurrencia.

Evítese la coadministración de inhibidores potentes del CYP3A durante el tratamiento con Zykadia. Si no resulta posible evitarlo, se reducirá la dosis de Zykadia aproximadamente un tercio, redondeándola al múltiplo más próximo de 150 mg; posteriormente, una vez concluido el tratamiento con el inhibidor del CYP3A, puede volver a administrarse la dosis de Zykadia que venía tomándose antes.

Poblaciones especiales

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. 14 de 2017 SEMPB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V0 01/04/2015



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1

Pacientes con disfunción renal

No es necesario un ajuste de la dosis en los pacientes con disfunción renal de leve a moderada. Se debe tener precaución en los pacientes con disfunción renal grave, ya que no se tiene experiencia con Zykadia en esta población.

Pacientes con disfunción hepática

No es necesario un ajuste de la dosis en los pacientes con disfunción hepática leve. Sí debe actuarse con precaución en los pacientes con disfunción hepática de moderada a grave.

Pacientes pediátricos

No se ha confirmado la seguridad ni la eficacia de Zykadia en los pacientes pediátricos.

Pacientes geriátricos (≥ 65 años)

Los escasos datos obtenidos en pacientes mayores de 65 años sobre la seguridad y la eficacia de Zykadia no indican que sea necesario ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada.

Método de administración

Zykadia se debe administrar por vía oral una vez al día, a la misma hora todos los días. Las cápsulas de Zykadia deben ingerirse enteras con agua, sin masticarlas ni triturarlas y con el estómago vacío. No se deben ingerir alimentos durante al menos dos horas antes y una hora después de la administración de Zykadia.

Si se omite una dosis, no debe tomarse la dosis omitida, sino la siguiente dosis recetada.

Condición de venta: Venta con fórmula médica, Uso Institucional.

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

- Evaluación farmacológica.
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Aprobación de Inserto (NPI): Ref. No. 2016-PSB/GLC-0850-s, fecha de distribución 07-Dic-2016.
- Aprobación Declaración Sucinta (BSS): Ref. No. 2016-PSB/GLC-0850-s, fecha de distribución 07-Dic-2016
- Plan de Gestión del Riesgo versión 4.0

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe presentar resultados mas avanzados o finales del estudio fase III en curso teniendo en cuenta que son necesarios datos sólidos de sobrevida global y supervivencia libre de progresión con el fin establecer un balance riesgo beneficio más adecuado.

En cuanto al Plan de Gestión del Riesgo:

1. Se indica incluir neuropatía como riesgo potencial dentro del plan de gestión de riesgo de Zycadia debido a que éste es un riesgo ya reconocido para este producto.
2. Se solicita especificar dentro de PGR la metodología a emplear para valorar la eficacia de las medidas de minimización de riesgo empleadas.
3. Se solicita allegar la información contenida en el PBRER conforme la periodicidad de entrega internacional, con su respectiva evaluación del riesgo y con resumen ejecutivo en español, por la reciente entrada en comercialización del producto. Adicionalmente presentar junto con este, basado en su análisis, el concepto de modificación o no del PGR.

3.1.1.8 JAVLOR®

Expediente : 20125941
Radicado : 2017050837
Fecha : 12/04/2017
Interesado : Biotoscana S.A.
Fabricante : Pierre Fabre Médicament Production

Composición:

Cada vial por 2 mL contiene 50 mg de vinflunina ditartrato
Cada vial por 10 mL contiene 250 mg de vinflunina ditartrato

Forma farmacéutica: Concentrado para solución para perfusión (infusión)

Indicaciones: Javlor está indicado en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma avanzado o metastásico de células transicionales del tracto urotelial en los que haya fracasado un tratamiento previo que incluyera derivados de platino.

No se ha estudiado la eficacia y la seguridad de vinflunina en pacientes con estadio funcional ≥ 2 .

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a otros alcaloides de la vinca.

Infección grave actual o reciente (menos de 2 semanas).

Recuentos basales RAN $< 1.500/\text{mm}^3$ en la primera administración, recuentos basales RAN $< 1.000/\text{mm}^3$ en administraciones posteriores.

Plaquetas $< 100.000/\text{mm}^3$.

Lactancia.

Precauciones y advertencias: Toxicidad hematológica

La neutropenia, la leucopenia, la anemia y la trombocitopenia son reacciones adversas frecuentes a vinflunina. Debe realizarse una adecuada evaluación del recuento sanguíneo completo para comprobar el valor del RAN, los valores de plaquetas y de hemoglobina antes de la administración de vinflunina en perfusión.

El inicio con vinflunina está contraindicado en pacientes con recuentos basales RAN $< 1.500/\text{mm}^3$ o plaquetas $< 100.000/\text{mm}^3$. En administraciones posteriores, la vinflunina está contraindicada en pacientes con un recuento basal RAN $< 1.000/\text{mm}^3$ o plaquetas $< 100.000/\text{mm}^3$. La dosis recomendada debe reducirse en pacientes con toxicidad hematológica.

Trastornos gastrointestinales

El estreñimiento de Grado ≥ 3 se produjo en el 15,3% de los pacientes tratados. El estreñimiento de Grado 3 se define en los NCI CTC como un estreñimiento grave que requiere una evacuación manual o un enema, el estreñimiento de Grado 4 es una obstrucción o megacolon tóxico. El estreñimiento es reversible y puede prevenirse con medidas dietéticas especiales como la hidratación oral, la ingesta de fibra, y con la administración de laxantes como estimulantes laxantes o ablandadores fecales desde el día 1 al día 5 ó 7 del ciclo de tratamiento. Los pacientes con alto riesgo de sufrir estreñimiento (tratamiento concomitante con opiáceos, carcinomas peritoneales, masas abdominales, cirugía mayor abdominal previa) deberán ser tratados con un laxante osmótico, una vez al día por la mañana antes del desayuno, desde el día 1 hasta el día 7.

En caso de estreñimiento de Grado 2, definido como que requiere laxantes, de 5 días o más de duración o de Grado ≥ 3 de cualquier duración, debe ajustarse la dosis de vinflunina.

En caso de cualquier toxicidad gastrointestinal de Grado ≥ 3 (excepto vómitos o náuseas) o de mucositis (Grado 2 de 5 días o más de duración o Grado ≥ 3 de cualquier duración), es necesario un ajuste de dosis. El Grado 2 se define como “moderado”, el Grado 3 como “grave” y el Grado 4 como “amenaza para la vida”.

Trastornos cardíacos

Se han observado pocos casos de prolongación del intervalo QT tras la administración de vinflunina. Este efecto puede llevar a un aumento del riesgo de arritmias ventriculares, aunque no se observaron casos de arritmias ventriculares en pacientes en tratamiento con vinflunina. A pesar de ello, Javlor debe utilizarse con precaución en pacientes con riesgo aumentado de sufrir proarritmias (p.e. insuficiencia cardíaca congestiva, antecedentes de prolongación del intervalo QT, hipopotasemia). No se recomienda el uso concomitante de dos o más medicamentos que prolonguen el intervalo QT/QTc.

Se recomienda especial atención al administrar vinflunina a pacientes con antecedentes de infarto de miocardio/isquemia o angina de pecho. Pueden producirse acontecimientos cardíacos isquémicos, especialmente en pacientes con enfermedad cardíaca preexistente. Por lo tanto, los pacientes tratados con Javlor deben ser controlados cuidadosamente por los médicos para poder detectar la aparición de acontecimientos cardíacos. Deben tomarse medidas de precaución en los pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca y evaluar detenida y regularmente la relación beneficio/riesgo. Deberá considerarse la interrupción de Javlor en pacientes que desarrollen isquemia cardíaca.

Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible (SEPR)

Se han observado casos de SEPR después de la administración de vinflunina.

Los síntomas clínicos típicos son, con diferentes grados: neurológicos (cefalea, confusión, convulsiones, trastornos visuales), sistémicos (hipertensión), y gastrointestinales (náuseas, vómitos). Los signos radiológicos son anomalías de la materia blanca de las regiones cerebrales posteriores. En los pacientes que desarrollan síntomas de SEPR se debe controlar la presión arterial. Para confirmar el diagnóstico, se recomiendan las imágenes cerebrales.

Los síntomas clínicos y radiológicos habitualmente se resuelven rápidamente sin secuelas después de la interrupción del tratamiento.

Se debe considerar la interrupción de vinflunina en pacientes que desarrollan signos neurológicos de SEPR.

Hiponatremia

Con el uso de vinflunina se ha observado hiponatremia grave, incluyendo los casos debido al Síndrome de Secreción Inadecuada de la Hormona Antidiurética (SIADH). Por lo tanto, se recomienda la monitorización periódica de los niveles de sodio en sangre durante el tratamiento con vinflunina.

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática debe reducirse la dosis recomendada.

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal moderada o grave debe reducirse la dosis recomendada.

Pacientes de edad avanzada (≥ 75 años).

La dosis recomendada debe reducirse en pacientes de 75 años de edad y mayores.

Interacciones

Debe evitarse el uso concomitante de inhibidores o inductores potentes del citocromo CYP3A4 y vinflunina.

Administración

La administración de Javlor por vía intratecal puede producir la muerte.

Cuando se perfunde a través de una vena periférica, vinflunina puede producir irritación venosa de Grado 1 (22% de los pacientes, 14,1% de los ciclos), de Grado 2 (11,0% de los pacientes, 6,8% de los ciclos) o de Grado 3 (0,8% de los pacientes, 0,2% de los ciclos). Todos los casos remitieron rápidamente sin interrupción del tratamiento. Deben seguirse las instrucciones de administración.

Anticoncepción

Los hombres y las mujeres en edad fértil deben usar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y hasta los 3 meses después de la última administración de vinflunina.

Embarazo

No hay datos disponibles relativos al uso de vinflunina en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción y teratogenicidad. Teniendo en cuenta los resultados de los estudios en animales y la acción farmacológica del medicamento, existe un potencial riesgo de que se produzcan anomalías embrionarias y fetales.

Por lo tanto, no debe utilizarse vinflunina durante el embarazo a no ser que sea estrictamente necesario. Si se produce un embarazo durante el tratamiento, la paciente debe ser informada sobre el riesgo para el bebé y se deberá hacer un cuidadoso seguimiento. Debe considerarse la posibilidad de asesoramiento genético. El asesoramiento genético se recomienda también en pacientes que deseen tener hijos después del tratamiento.

Lactancia

Se desconoce si vinflunina o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Debido a los posibles efectos muy dañinos en los niños, la lactancia está contraindicada durante el tratamiento con vinflunina.

Fertilidad

Debe pedir consejo sobre la conservación del esperma antes del tratamiento ya que cabe la posibilidad de infertilidad irreversible debido a la terapia con vinflunina.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Javlor puede producir efectos adversos tales como fatiga (muy frecuentes) y mareos (frecuentes) que pueden afectar a la influencia sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas de forma leve a moderada. Debe advertirse a los pacientes que no deben conducir o utilizar máquinas si sufren algún efecto adverso que pueda afectar a su capacidad para llevar a cabo estas actividades.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes relacionadas con el tratamiento recogidas en los dos ensayos de fase II y en un ensayo de fase III en pacientes con carcinoma de células transicionales del urotelio (450 pacientes tratados con vinflunina) fueron trastornos hematológicos, principalmente neutropenia y anemia; trastornos gastrointestinales, especialmente estreñimiento, anorexia, náuseas, estomatitis/mucositis, vómitos, dolor abdominal y diarrea; y trastornos generales como astenia/cansancio.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas se incluyen a continuación según la Clasificación por órganos y sistemas, frecuencia y gravedad (NCI CTC versión 2.0). La frecuencia de las reacciones adversas se define usando la siguiente convención: Muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada grupo de frecuencia.

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas	Peor Grado NCI por paciente (%)	
			Todos los grados	Grado 3-4
Infecciones e infestaciones	Frecuente	Infección neutropénica	2,4	2,4
		Infecciones (virales, bacterianas, fúngicas)	7,6	3,6
	Poco frecuente	Sepsis neutropénica	0,2	0,2

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas	Poco frecuentes	Dolor tumoral ^a	0,2	0,2
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuente	Neutropenia	79,6	54,6
		Leucopenia	84,5	45,2
		Anemia	92,8	17,3
		Trombocitopenia	53,5	4,9
	Frecuente	Neutropenia febril	6,7	6,7
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuente	Hipersensibilidad	1,3	0,2
Trastornos endocrinos	Poco frecuente	Síndrome de Secreción Inadecuada de la Hormona Antidiurética (SIADH) ^a	0,4 ^b	0,4 ^b
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuente	Hiponatremia	39,8	11,7
	Frecuente	Disminución del apetito	34,2	2,7
		Deshidratación	4,4	2
Trastornos psiquiátricos	Frecuente	Insomnio	5,1	0,2
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuente	Neuropatía sensorial periférica	11,3	0,9
		Síncope	1,1	1,1
		Cefalea	6,2	0,7
		Mareos	5,3	0,4
		Neuralgia	4,4	0,4
		Disgeusia	3,3	0
		Neuropatía	1,3	0
	Poco frecuente	Neuropatía periférica motora	0,4	0
	Rara	Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible ^a	0,03 ^b	0,03 ^b
Trastornos oculares	Poco frecuente	Alteración visual	0,4	0
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuente	Dolor de oído	1,1	0
	Poco frecuente	Vértigo	0,9	0,4
		Tinnitus	0,9	0
Trastornos cardíacos	Frecuente	Taquicardia	1,8	0,2
	Poco frecuente	Isquemia miocárdica	0,7	0,7
		Infarto de miocardio	0,2	0,2
Trastornos vasculares	Frecuente	Hipertensión	3,1	1,6
		Trombosis venosa	3,6	0,4
		Flebitis	2,4	0
		Hipotensión	1,1	0,2
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuente	Disnea	4,2	0,4
		Tos	2,2	0

	Poco frecuente	Síndrome de insuficiencia respiratoria aguda	0,2	0,2
		Dolor faringolaríngeo	0,9	0
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente	Estreñimiento	54,9	15,1
		Dolor abdominal	21,6	4,7
		Vómitos	27,3	2,9
		Náuseas	40,9	2,9
		Estomatitis	27,1	2,7
		Diarrea	12,9	0,9
	Frecuente	Íleo	2,7	2,2
		Disfagia	2	0,4
		Trastornos bucales	4	0,2
		Dispepsia	5,1	0,2
	Poco frecuente	Odinofagia	0,4	0,2
		Trastornos gástricos	0,9	0
		Esofagitis	0,4	0,2
		Trastornos gingivales	0,7	0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuente	Alopecia	28,9	NA
	Frecuente	Erupción	1,8	0
		Urticaria	1,1	0
		Prurito	1,1	0
		Hiperhidrosis	1,1	0
	Poco frecuente	Piel seca	0,9	0
		Eritema	0,4	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuente	Mialgia	16,7	3,1
	Frecuente	Debilidad muscular	1,8	0,7
		Artralgia	7,1	0,4
		Dolor de espalda	4,9	0,4
		Dolor en la mandíbula	5,6	0
		Dolor en las extremidades	2,4	0
		Dolor óseo	2,9	0
		Dolor musculoesquelético	2,7	0,2
Trastornos renales y urinarios	Poco frecuente	Insuficiencia renal	0,2	0,2
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuente	Astenia/Cansancio	55,3	15,8
		Reacción en el lugar de la inyección	26,4	0,4
		Pirexia	11,7	0,4
	Frecuente	Dolor en el pecho	4,7	0,9
		Escalofríos	2,2	0,2
		Dolor	3,1	0,2
		Edema	1,1	0
	Poco frecuente	Extravasación	0,7	0

Exploraciones complementarias	Muy frecuente	Pérdida de peso	24	0,4
	Poco frecuente	Aumento de las transaminasas	0,4	0
		Aumento de peso	0,2	0

^a reacciones adversas notificadas en la experiencia post-comercialización

^b frecuencia calculada en base a un ensayo clínico no TCCU

Reacciones adversas en todas las indicaciones

Se describen a continuación las reacciones adversas potencialmente graves producidas en pacientes con carcinoma de células transicionales del urotelio y en pacientes con otra enfermedad distinta a la de esta indicación, así como las reacciones adversas que son efectos de clase de los alcaloides de la vinca:

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Se observó neutropenia de Grado 3/4 en el 43,8% de los pacientes. La anemia grave y la trombocitopenia fueron menos frecuentes (8,8 y 3,1%, respectivamente). La neutropenia febril definida como RAN < 1.000/mm³ y fiebre ≥ 38,5°C de origen desconocido sin infección clínica y microbiológicamente documentada (NCI CTC versión 2.0) fue observada en el 5,2% de los pacientes. La infección con neutropenia de Grado 3/4 se observó en un 2,8% de los pacientes.

En total, 8 pacientes (0,6% de la población tratada) murieron a causa de la infección como complicación producida durante la neutropenia.

Trastornos gastrointestinales

El estreñimiento es un efecto de clase de los alcaloides de la vinca: el 11,8% de los pacientes sufrieron estreñimiento grave durante el tratamiento con vinflunina. El íleo de Grado 3/4 observado en el 1,9% de los pacientes fue reversible cuando hubo intervención médica. El estreñimiento debe ser tratado mediante atención médica.

Trastornos del sistema nervioso

La neuropatía periférica sensorial es un efecto de clase de los alcaloides de la vinca. Fue notificada de Grado 3 en un 0,6 % de los pacientes. Todos los casos remitieron durante el ensayo.

Se han notificado casos raros de Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible.

Trastornos cardíacos

Los efectos cardíacos son un efecto de clase conocido de los alcaloides de la vinca. Se produjo infarto de miocardio o isquemia en un 0,5% de los pacientes, la mayoría de ellos con enfermedad cardiovascular preexistente o factores de riesgo. Un paciente falleció después de un infarto de miocardio y otro debido a una parada cardiorrespiratoria. Tras la administración de vinflunina, se ha observado en pocas ocasiones una prolongación del intervalo QT.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Se produjo disnea en un 3,2% de los pacientes, pero fue grave en raras ocasiones (Grado 3/4: 1,2%). Se notificó broncoespasmo en un paciente tratado con vinflunina, pero en una patología diferente a la de la indicación.

Interacciones: Estudios in vitro han demostrado que vinflunina no induce la actividad del CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A4 ni ejerce efectos inhibidores sobre el CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4.

Estudios in vitro han demostrado que vinflunina es un sustrato del Pgp como otros alcaloides de la vinca, pero con una menor afinidad. Por ello, es improbable que se produzcan interacciones clínicamente significativas.

No se observaron interacciones farmacocinéticas en pacientes tratados con vinflunina en combinación con cisplatino, carboplatino, capecitabina o gemcitabina.

No se observaron interacciones farmacocinéticas en pacientes cuando la vinflunina se combinó con la doxorubicina. Sin embargo, esta combinación se asoció con un riesgo particularmente elevado de toxicidad hematológica.

En un ensayo de fase I en el que se evaluó el efecto del tratamiento con ketoconazol (un potente inhibidor del citocromo CYP3A4) sobre la farmacocinética de vinflunina, la coadministración de ketoconazol (400 mg por vía oral una vez al día durante 8 días) llevó a aumentos del 30% y del 50% en la exposición sanguínea a vinflunina y su metabolito 4-O-deacetil vinflunina (DVFL), respectivamente. Por lo tanto, debe evitarse el uso concomitante de vinflunina con inhibidores potentes del CYP3A4 (como ritonavir, ketoconazol, itraconazol y zumo de pomelo) o con inductores (como rifampicina e *Hypericum perforatum* (Hierba de San Juan)) ya que pueden aumentar o disminuir las concentraciones de vinflunina y DVFL.

Debe evitarse el uso concomitante de vinflunina con otros medicamentos que prolonguen el intervalo QT/QTc.

Se observó una interacción farmacocinética entre vinflunina y doxorubicina pegilada/liposomal, que produjo un aumento aparente del 15 – 30% en la exposición a vinflunina y una disminución aparente de 2 - 3 veces en el AUC de doxorubicina, mientras que para doxorubicinol, las concentraciones del metabolito no se vieron afectadas. De acuerdo con un estudio in vitro, estos cambios podrían estar relacionados con la adsorción de vinflunina en los liposomas y a una distribución sanguínea modificada de ambos compuestos. Por lo tanto, debe tenerse especial precaución cuando se emplee esta combinación.

A raíz de un estudio in vitro, se ha sugerido una posible interacción con paclitaxel y docetaxel (sustratos del citocromo CYP3) (ligera inhibición del metabolismo de vinflunina). No se han realizado hasta la fecha ensayos clínicos específicos con vinflunina en combinación con estos compuestos.

El uso concomitante de opiáceos podría aumentar el riesgo de estreñimiento.

Vía de administración: Vía Intravenosa.

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento con vinflunina debe iniciarse bajo la responsabilidad de un médico con experiencia en el uso de quimioterapia antineoplásica y se restringe a las unidades especializadas en la administración de quimioterapia citotóxica.

Antes de cada ciclo, deberá realizarse un recuento sanguíneo completo para comprobar el valor del recuento absoluto de neutrófilos (RAN), plaquetas y hemoglobina ya que la neutropenia, la trombocitopenia y la anemia son reacciones adversas frecuentes a vinflunina.

Posología

La dosis recomendada es de 320 mg/m² de vinflunina, administrados en forma de perfusión intravenosa de 20 minutos de duración cada 3 semanas.

En pacientes con estadio funcional de la OMS/ECOG (PS) igual a 1 o igual a 0 con irradiación pélvica previa, el tratamiento debe iniciarse a la dosis de 280 mg/m². En ausencia de cualquier toxicidad hematológica durante el primer ciclo que pueda ocasionar retrasos en el tratamiento o reducción de dosis, se aumentará la dosis hasta un máximo de 320 mg/m² administrados cada 3 semanas en los ciclos posteriores.

Medicación concomitante recomendada

Para evitar el estreñimiento, se recomienda tomar laxantes y adoptar medidas dietéticas como la hidratación oral desde el día 1 hasta el día 5 ó 7 posterior a cada administración de vinflunina.

Retraso o interrupción de la dosis debido a la toxicidad

Tabla 1: Retraso de dosis en los ciclos posteriores debido a la toxicidad

Toxicidad	Día 1 de la administración del tratamiento
Neutropenia (RAN <1000 /mm ³) o Trombocitopenia (plaquetas <100.000/mm ³)	- Retrasar hasta la recuperación (RAN $\geq$ 1.000/mm³ y plaquetas $\geq$ 100.000/mm³) y ajustar la dosis si es necesario (ver tabla 2). - Interrupción si en 2 semanas no hay recuperación
Toxicidad en órganos: moderada, grave o	Retrasar hasta la recuperación por toxicidad o toxicidad

amenaza para la vida	leve, o hasta el estado basal inicial y ajustar la dosis si es necesario (ver tabla 2)
Isquemia cardíaca en pacientes con antecedentes de infarto de miocardio o angina de pecho	- Interrupción si en 2 semanas no hay recuperación. - Interrupción

Ajustes de dosis por toxicidad

Tabla 2: Ajustes de dosis por toxicidad

Toxicidad (NCI CTC v 2.0) *	Ajuste de dosis				
	Dosis inicial de vinflunina de 320 mg/m ²			Dosis inicial de vinflunina de 280 mg/m ²	
	Primer acontecimiento	2º acontecimiento consecutivo	3º acontecimiento consecutivo	Primer acontecimiento	2º acontecimiento consecutivo
Neutropenia de Grado 4 (RAN < 500/mm ³) > 7 días	280 mg/m ²	250 mg/m ²	Interrupción definitiva del tratamiento	250 mg/m ²	Interrupción definitiva del tratamiento
Neutropenia febril (RAN < 1.000/mm ³ y fiebre ≥ 38,5 °C)					
Mucositis o estreñimiento de Grado 2 ≥ 5 días o Grado ≥ 3 de cualquier duración ¹					
Cualquier otra toxicidad de Grado ≥ 3 (grave o amenaza para la vida) (excepto vómitos y náuseas ² de Grado 3)					

* National Cancer Institute, Criterios comunes de toxicidad Versión 2.0 (NCI CTC v 2.0)

¹El estreñimiento de Grado 2 se define en los NCI CTC como el que requiere laxantes, el de Grado 3 como un estreñimiento grave que requiere evacuación manual o un enema, el de Grado 4 como una obstrucción o megacolon tóxico. La mucositis de Grado 2 se define como “moderada”, la de Grado 3 como “grave” y la de Grado 4 como “amenaza para la vida”.

²La náusea de Grado 3 se define en los NCI CTC como náuseas sin ingesta significativa, lo que requiere líquidos intravenosos. La de Grado 3 vómitos ≥ 6 episodios en 24 horas sobre el pretratamiento; o la necesidad de líquidos intravenosos.

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia hepática

Se ha finalizado un estudio de farmacocinética y tolerabilidad de fase I en pacientes con la función hepática alterada. La farmacocinética de vinflunina no se vio modificada en esos pacientes, sin embargo y debido principalmente a modificaciones de los parámetros biológicos hepáticos tras la administración de vinflunina (gama-glutamyl

transferasas (GGT), transaminasas, bilirrubina), se han establecido las siguientes recomendaciones de dosis:

- No se requiere un ajuste de dosis en pacientes:
 - Con un tiempo de protrombina > 70% VN (Valor Normal) y que presentan como mínimo uno de los siguientes criterios: [LSN (Límite Superior Normal) < bilirrubina < 1,5 x LSN y/o 1,5 x LSN < transaminasas < 2,5 x LSN y/o LSN < GGT ≤ 5 x LSN],
 - Con transaminasas ≤ 2,5 x LSN (< 5 x LSN únicamente en el caso de metástasis hepáticas).
- La dosis recomendada de vinflunina es de 250 mg/m² administrada una vez cada 3 semanas en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh grado A) o en pacientes con un tiempo de protrombina ≥ 60% VN y 1,5 x LSN ≤ bilirrubina ≤ 3 x LSN y que presentan como mínimo uno de los siguientes criterios:
[transaminasas > LSN y/o GGT > 5 x LSN].
- La dosis recomendada de vinflunina es de 200 mg/m² administrada una vez cada 3 semanas en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh grado B) o en pacientes con un tiempo de protrombina ≥ 50% VN y bilirrubina > 3 x LSN y transaminasas > LSN y GGT > LSN.

No ha sido estudiado el uso de vinflunina en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh grado C), ni en pacientes con un tiempo de protrombina < 50% VN o bilirrubina > 5 x LSN o con transaminasas aisladas > 2,5xLSN (≥ 5 x LSN únicamente en el caso de metástasis hepáticas) o con GGT>15 x LSN.

Pacientes con insuficiencia renal

En ensayos clínicos, se incluyeron y trataron a la dosis recomendada pacientes con valores de CrCl (aclaramiento de creatinina) > 60 ml/min.

En pacientes con insuficiencia renal moderada ($40 \text{ ml/min} \leq \text{CrCl} \leq 60 \text{ ml/min}$), la dosis recomendada es de 280 mg/m^2 administrada una vez cada 3 semanas.

En pacientes con insuficiencia renal grave ($20 \text{ ml/min} \leq \text{CrCl} < 40 \text{ ml/min}$), la dosis recomendada es de 250 mg/m² cada 3 semanas.

Para los demás ciclos, la dosis debe ajustarse en función de la toxicidad, como se muestra en la tabla 3 a continuación.

Pacientes de edad avanzada (> 75 años)

No se requiere ningún ajuste de dosis por la edad en pacientes menores de 75 años.

La dosis recomendada en pacientes de por lo menos 75 años de edad es la siguiente:

- En pacientes de por lo menos 75 años de edad, pero menores de 80 años, la dosis de vinflunina que debe administrarse es de 280 mg/m² cada 3 semanas,
- En pacientes de 80 años de edad o mayores, la dosis de vinflunina que debe administrarse es de 250 mg/m² cada 3 semanas

Para los demás ciclos, la dosis debe ajustarse en función de la toxicidad, como se muestra en la tabla 3 a continuación:

Tabla 3: Ajuste de dosis por toxicidad en insuficiencia renal y en pacientes de edad avanzada.

Toxicidad (NCI CTC v 2.0)*	Ajuste de dosis			
	Dosis inicial de vinflunina de 280 mg/m ²		Dosis inicial de vinflunina de 250 mg/m ²	
	Primer acontecimiento	2º acontecimiento consecutivo	Primer acontecimiento	2º acontecimiento consecutivo
Neutropenia de Grado 4 (RAN < 500/mm ³) > 7 días	250 mg/m ²	Interrupción definitiva del tratamiento	225 mg/m ²	Interrupción definitiva del tratamiento
Neutropenia febril (RAN < 1.000/mm ³ y fiebre ≥ 38,5°C)				
Mucositis o estreñimiento de Grado 2 ≥ 5 días o Grado ≥ 3 de cualquier duración ¹				
Cualquier otra toxicidad de Grado ≥ 3 (grave o amenaza para la vida) (excepto vómitos y náuseas ² de Grado 3)				

* National Cancer Institute, Criterios comunes de toxicidad Versión 2.0 (NCI CTC v 2.0)

¹El estreñimiento de Grado 2 se define en los NCI CTC como el que requiere laxantes, el de Grado 3 como un estreñimiento grave que requiere evacuación manual o un enema, el de Grado 4 como una obstrucción o megacolon tóxico. La mucositis de Grado 2 se define como “moderada”, la de Grado 3 como “grave” y la de Grado 4 como “amenaza para la vida”.

²Las náuseas de Grado 3 se define en los NCI CTC como náuseas sin ingesta significativa, lo que requiere líquidos intravenosos. Los vómitos de Grado 3 como ≥ 6 episodios en 24 horas sobre el pretratamiento; o la necesidad de líquidos intravenosos.

Población pediátrica

Javlor no tiene ninguna indicación adecuada para su uso en la población pediátrica.

Forma de administración

Precauciones a tomar antes de manipular o administrar el medicamento

Javlor debe diluirse antes de su administración. Javlor es para un solo uso.

Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración ver inserto

Javlor sólo debe administrarse por vía intravenosa. Javlor debe administrarse mediante una perfusión intravenosa de 20 minutos y no debe administrarse en forma de bolus intravenoso rápido.

Para la administración de vinflunina pueden usarse tanto vías periféricas como un catéter central. Cuando se perfunde a través de una vena periférica, vinflunina puede provocar irritación venosa. En caso de venas pequeñas o esclerosadas, linfedema o venopunción reciente de la misma vena, es preferible el uso de un catéter central. Para evitar extravasaciones, es importante asegurarse que la aguja se ha introducido correctamente antes de iniciar la perfusión.

Para irrigar la vena, la administración de la solución diluida de Javlor debe ir siempre seguida de la administración de como mínimo un volumen igual de solución para perfusión de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) o de solución para perfusión de glucosa 50 mg/ml (5%).

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 los productos de la referencia:

- Evaluación farmacológica.
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto version1_ Basado en SmPC.
- Información para prescribir version1_ Basado en SmPC.
- Plan de Gestión del Riesgo versión 16.0

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que la mayoría de los estudios publicados presentados son preclínicos y hay solo un estudio clínico fase III en el que se encontraron diferencias estadísticamente significativas para algunas variables en análisis de subgrupos, sin embargo estos deben ser considerados como análisis exploratorios para nuevas hipótesis y no como conclusiones definitivas.

Por lo tanto, la Sala considera que el interesado debe allegar estudios clínicos adicionales que muestren diferencias clínicas apreciables en el desenlace de sobrevida global por cuanto lo presentado señala escasas diferencias en sobrevida global y supervivencia libre de progresión sin alcanzar significancia estadística con eventos adversos importantes particularmente los relacionados con toxicidad hematológica.

3.1.1.9 CYSTADROPS® 0.55%

Expediente : 20124069
Radicado : 2017029071
Fecha : 03/03/2017
Interesado : Recordati Rare Diseases SAS
Fabricante : Orphan Europe SARL

Composición: Cada mL contiene 3.8 mg de cisteamina clorhidrato

Forma farmacéutica: Solución Oftálmica

Indicaciones: Cystadrops® está indicado para el tratamiento de los depósitos corneales de cristales de cistina en adultos y niños con cistinosis a partir de los 2 años de edad.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias: Cystadrops® contiene cloruro de benzalconio, el cual puede provocar irritación ocular.

El cloruro de benzalconio, utilizado comúnmente como preservativo en los productos oftálmicos, también se ha asociado con queratopatía punctata y/o queratopatía ulcerativa tóxica. Es necesario controlar al paciente.

Lentes de contacto

Es sabido que el cloruro de benzalconio altera el color de los lentes de contacto blandos. Se debe evitar el contacto con los lentes de contacto blandos. Se debe advertir a los pacientes sobre la necesidad de retirarse los lentes antes de administrar el colirio y esperar al menos 15 minutos antes de devolverlos al ojo.

Fertilidad, embarazo y lactancia

La dosis total diaria recomendada de cisteamina ocular no es superior a aproximadamente 0.4% de la dosis más alta recomendada de cisteamina oral en cualquier grupo de edad. Por tanto, la exposición sistémica a la cisteamina después de su administración ocular es menor que después de la administración oral. Aunque no se prevén efectos durante el embarazo y la lactancia debido a que la exposición sistémica a la cisteamina es insignificante, se deben tomar precauciones con el tratamiento concomitante con cisteamina oral.

Embarazo

No hay datos adecuados sobre el uso de cisteamina en mujeres gestantes. Los estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva, incluida la teratogénesis. Se desconoce el posible riesgo para los seres humanos. También se desconoce el efecto de la cistinosis no tratada sobre el embarazo.

Por tanto, no se debe utilizar cisteamina oral durante el embarazo, en particular durante el primer trimestre a menos que sea claramente necesaria.

Si se diagnostica o se planea un embarazo, es preciso reconsiderar cuidadosamente el tratamiento y se debe advertir a la paciente sobre el posible riesgo teratogénico de la cisteamina.

Lactancia

Se desconoce la excreción de la cisteamina en la leche humana. Sin embargo, debido a los resultados de los estudios en animales gestantes y sus neonatos (véase la sección 5.3), las mujeres que toman cisteamina oral no deben lactar.

Fertilidad

No existen datos sobre el efecto de la cisteamina para la fertilidad. Los estudios en animales han demostrado una reducción de la fertilidad.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más comunes son dolor ocular, hiperemia ocular, prurito ocular, mayor producción de lágrimas, visión borrosa o irritación de los ojos. La mayoría de estas reacciones adversas son transitorias además de leves o moderadas.

Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas que aparecen a continuación se reportaron durante los ensayos clínicos y el programa NPU con Cystadrops® en Francia. Las reacciones adversas se enumeran según la clase de órganos por sistemas y por frecuencia (por paciente).

La definición de las frecuencias es la siguiente: muy común ($\geq 1/10$), común ($\geq 1/100$ hasta $<1/10$), poco común ($\geq 1/1.000$ hasta $<1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ hasta $<1/100$), muy rara ($<1/10.000$), desconocida (no se puede calcular a partir de los datos disponibles).

Clase de órganos por sistemas	Reacciones adversas
-------------------------------	---------------------

Trastornos oculares	<u>Muy comunes:</u> dolor ocular, visión borrosa, irritación ocular, hiperemia ocular, prurito ocular, aumento de la producción de lágrimas, depósito <u>Comunes:</u> sensación anormal en el ojo, ojo seco, sensación de cuerpo extraño en el ojo, edema palpebral, irritación palpebral, dificultad visual, orzuelo
Trastornos generales y condiciones del sitio de aplicación	<u>Muy comunes:</u> molestia en el sitio de aplicación (principalmente ojos y pestañas pegados) <u>Comunes:</u> dolor en el sitio de aplicación

Población pediátrica

La frecuencia, el tipo y la severidad de las reacciones adversas son iguales tratándose de niños o de adultos. En el programa NPU de Francia se hizo el seguimiento a 69 pacientes pediátricos durante los ensayos clínicos. De ellos, 19 tenían menos de 6 años, 21 tenían entre 6 y 12 años, y 29 tenían entre 12 y 18 años.

Interacciones: No se han realizado estudios de interacción.

Puesto que la dosis total diaria recomendada de base de cisteamina no supera el 0.4% de la dosis más alta recomendada de base de cisteamina oral en cualquier grupo etario, no se prevén interacciones con productos medicinales administrados por vía oral.

Vía de administración: Oftálmica

Dosificación y Grupo etario: El tratamiento con Cystadrops® debe iniciarse bajo supervisión de un médico con experiencia en el manejo de la cistinosis.

Posología

La dosis recomendada es una gota en cada ojo 4 veces al día durante las horas de vigilia. El intervalo recomendado entre cada aplicación es de 4 horas. La dosis se podrá disminuir progresivamente (hasta una dosis mínima total al día de 1 gota en cada ojo) dependiendo de los resultados del examen oftalmológico (ej., depósitos corneales de cristales de cistina, fotofobia).

En caso de omitirse una aplicación, se debe instruir al paciente que continúe el tratamiento con la siguiente aplicación.

La dosis no debe superar 4 gotas al día en cada ojo.

Hay acumulación de cristales de cistina en la córnea cuando se suspende la aplicación de Cystadrops®. No se debe suspender el tratamiento.

Población pediátrica

Cystadrops® se puede utilizar en pacientes pediátricos después de los 2 años de edad a la misma dosis utilizada en adultos.

No se han establecido la seguridad y la eficacia de Cystadrops® en niños menores de 2 años de edad. No hay datos disponibles.

Método de administración
Para uso ocular.

Para facilitar la administración se le debe solicitar al paciente que, antes de aplicar las gotas de Cystadrops®, las traiga a temperatura ambiente.

Para evitar los ojos pegados al despertar, se debe aconsejar al paciente que se aplique la última gota del día al menos 30 minutos antes de irse a dormir.

Para evitar la contaminación de la punta del gotero y de la solución, se debe evitar el contacto de la punta del gotero con los párpados, las áreas vecinas u otras superficies. Se debe advertir al paciente que debe desechar el frasco después de 7 días de uso. En caso de terapia concomitante con otros productos oculares de uso tópico, es preciso dejar un intervalo de 10 minutos entre aplicaciones sucesivas. Los ungüentos de uso oftálmico deben ser los últimos en aplicarse.

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 los productos de la referencia:

- Evaluación farmacológica.
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto allegado mediante radicado No. 2017029071.
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 2017029071
- Plan de Gestión del Riesgo versión 6.0

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.

3.1.1.10 LONSURF 15 mg/6,14mg
LONSURF 20 mg/8.19 mg

Expediente : 20126342
Radicado : 2017056380
Fecha : 25/04/2017
Interesado : Mutter y Asociados S.A.S
Fabricante : Taiho Pharmaceutical Co., Ltd

Composición:

Cada comprimido recubierto con película contiene 15 mg de trifluridina y 6,14 mg de tipiracilo.

Cada comprimido recubierto con película contiene 20 mg de trifluridina y 8,19 mg de tipiracilo.

Forma farmacéutica: Comprimido recubierto con película

Indicaciones: Lonsurf está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con cáncer colorrectal metastásico (CCRM) que hayan sido previamente tratados o no se les considere candidatos al tratamiento con terapias disponibles, incluidas quimioterapia basada en fluoropirimidinas, oxaliplatino e irinotecán, agentes anti-VEGF y agentes anti-EGFR.

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

Precauciones y advertencias: Supresión de la médula ósea
Lonsurf provocó un aumento en la incidencia de mielosupresión, incluyendo anemia, neutropenia, leucopenia y trombocitopenia.

Se deben obtener recuentos hematológicos completos antes del inicio del tratamiento y cuando sea necesario para controlar la toxicidad, pero como mínimo, antes de cada ciclo de tratamiento.

El tratamiento no se debe iniciar si el recuento absoluto de neutrófilos es $< 1,5 \times 10^9/L$, si el recuento de plaquetas es $< 75 \times 10^9/L$, o si el paciente tiene una toxicidad no hematológica de Grado 3 o 4, no resuelta y clínicamente relevante, como consecuencia de terapias previas.

Se han notificado infecciones graves tras el tratamiento con Lonsurf. Dado que la mayoría fueron notificadas en el contexto de una supresión de la médula ósea, el estado del paciente debe ser controlado cuidadosamente, y se deben adoptar las medidas apropiadas, según el criterio clínico, tales como la administración de

antibióticos y factor de estimulación de las colonias de granulocitos (G-CSF). En el estudio RECOURSE, un 9,4% de pacientes en el grupo de Lonsurf recibieron G-CSF principalmente como uso terapéutico.

Toxicidad gastrointestinal

Lonsurf provocó un aumento en la incidencia de toxicidades gastrointestinales, tales como náuseas, vómitos y diarrea.

Los pacientes con náuseas, vómitos, diarrea y otras toxicidades gastrointestinales deben ser controlados cuidadosamente, y se debe administrar, según indicación clínica, antieméticos, antidiarreicos y otras medidas, tales como terapia de reemplazo de electrolitos/fluidos. Las modificaciones de la dosis (aplazamiento y/o reducción) se deben aplicar según resulte necesario.

Insuficiencia renal

No se recomienda el uso de Lonsurf en pacientes con insuficiencia renal grave o insuficiencia renal terminal (aclaramiento de creatinina $[CrCl] < 30$ mL/min o que requieran diálisis, respectivamente), ya que Lonsurf no ha sido estudiado en estos pacientes. Los pacientes con insuficiencia renal moderada ($CrCl = 30$ a 59 mL/min) tuvieron una incidencia más alta (definida como una diferencia de al menos 5%) de eventos adversos $\geq$ Grado 3, eventos adversos graves y, aplazamientos y reducciones de la dosis comparados con los pacientes con función renal normal ($CrCl \geq 90$ mL/min) o con insuficiencia renal leve ($CrCl = 60$ to 89 mL/min). Además, se observó una exposición más alta de trifluridina y tipiracilo en pacientes con insuficiencia renal moderada, en comparación con pacientes con función renal normal o pacientes con insuficiencia renal leve. Los pacientes con insuficiencia renal moderada deben ser monitorizados más frecuentemente para controlar toxicidades hematológicas.

Insuficiencia hepática

No se recomienda el uso de Lonsurf en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (Criterios del Instituto Nacional del Cáncer [NCI] Grupo C y D) ya que Lonsurf no ha sido estudiado en estos pacientes.

Proteinuria

Se recomienda controlar la proteinuria mediante análisis de orina empleando tiras reactivas antes del inicio del tratamiento y durante el mismo.

Intolerancia a la lactosa

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

Reacciones adversas: Las reacciones adversas más graves observadas en pacientes que reciben Lonsurf son supresión de la médula ósea y toxicidad gastrointestinal.

Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia ($\geq 30\%$) en pacientes que reciben Lonsurf son neutropenia (54% [35% $\geq$ Grado 3]), náuseas (39% [1% $\geq$ Grado 3]), fatiga (35% [4% $\geq$ Grado 3]), anemia (32% [13% $\geq$ Grado 3]) y leucopenia (31% [12% $\geq$ Grado 3]).

Las reacciones adversas más frecuentes en pacientes que reciben Lonsurf y que tuvieron como consecuencia la interrupción del tratamiento, la reducción de la dosis, el aplazamiento de la dosis, o la interrupción de la dosis fueron: neutropenia, deterioro general de la salud, anemia, neutropenia febril, fatiga, diarrea y disnea.

Interacciones: Estudios in vitro indican que trifluridina, tipiracilo hidrocloreto y 5-[trifluorometilo] uracilo (FTY) no inhibieron la actividad de las isoformas del citocromo humano P450 (CYP). La evaluación in vitro mostró que ni trifluridina ni FTY tuvieron efecto inductor en las isoformas humanas del CYP. No se puede excluir un efecto inductivo de tipiracilo sobre las isoformas humanas del CYP.

Estudios in vitro indicaron que trifluridina es un sustrato para los transportadores de nucleósidos CNT1, ENT1 y ENT2. Por tanto, se requiere precaución cuando se utilicen medicamentos que interactúen con estos transportadores. Tipiracilo hidrocloreto es un sustrato de OCT2 y MATE1, por tanto, la concentración podría aumentar cuando Lonsurf se administre de forma concomitante con inhibidores de OCT2 o MATE1.

Se requiere precaución cuando se utilicen medicamentos que sean sustratos de la timidina quinasa humana, por ejemplo, zidovudina. Tales medicamentos, si se usan de forma concomitante con Lonsurf, pueden competir con el efector, trifluridina, por la activación de la vía timidina quinasa. Por tanto, cuando se utilicen medicamentos antivirales que sean sustratos de la timidina quinasa humana, se precisa monitorizar un posible descenso de la eficacia del antiviral, y considerar el cambio a otro medicamento antiviral alternativo que no sea un sustrato de la timidina quinasa humana, tales como lamivudina, zalcitabina, didanosina y abacavir.

Se desconoce si Lonsurf puede reducir la efectividad de anticonceptivos hormonales. Por tanto, las mujeres que utilicen anticonceptivos hormonales deben utilizar también un método anticonceptivo barrera.

Vía de administración: Lonsurf se administra por vía oral. Los comprimidos se deben tomar con un vaso de agua en el transcurso de 1 hora después de la finalización del desayuno y de la cena.

Dosificación y Grupo etario: La dosis inicial recomendada de Lonsurf en adultos es 35 mg/m²/dosis, administrada por vía oral dos veces al día en los Días 1 al 5 y Días 8 al 12 de cada ciclo de 28 días mientras se observen beneficios o hasta la aparición de toxicidad inaceptable.

La dosis se calcula en base al área de superficie corporal (ASC) (ver Tabla 1 del RCP). La dosis se debe redondear al incremento de 5 mg más cercano. La dosis no debe exceder de 80 mg/dosis. Si se omiten dosis o se posponen, el paciente no debe recuperar las dosis omitidas.

Ajustes de dosis recomendados

Puede requerirse un ajuste de dosis basado en la seguridad y tolerabilidad individual.

Se permite un máximo de 3 reducciones de dosis hasta una dosis mínima de 20 mg/m² dos veces al día. No está permitido un aumento de dosis después de que se haya reducido.

En el caso de toxicidad hematológica y/o no hematológica, los pacientes deben seguir los criterios de interrupción, reanudación y reducción de la dosis establecidos en la Tabla 2, Tabla 3 y Tabla 4 del RCP.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Insuficiencia renal leve (CrCl 60 a 89 mL/min) o insuficiencia renal moderada (CrCl 30 a 59 mL/min)

No se recomienda un ajuste de la dosis inicial en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada.

Insuficiencia renal grave (CrCl inferior a 30 mL/min) o insuficiencia renal terminal

No se recomienda la administración en pacientes con insuficiencia renal grave o insuficiencia renal terminal ya que no se dispone de datos para estos pacientes.

Insuficiencia hepática

Insuficiencia hepática leve

No se recomienda un ajuste de la dosis inicial en pacientes con insuficiencia hepática leve.

Insuficiencia hepática moderada o grave

No se recomienda la administración en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave ya que no se dispone de datos para estos pacientes

Pacientes de edad avanzada

No se requiere un ajuste de la dosis inicial en pacientes ≥ 65 años.

Los datos de seguridad y eficacia en pacientes mayores de 75 años son escasos.

Población pediátrica

El uso de Lonsurf en la población pediátrica para la indicación de cáncer colorrectal metastásico no es relevante.

Diferencias étnicas

No se requiere un ajuste de la dosis inicial en base a la raza del paciente.

Existen escasos datos de Lonsurf en pacientes de raza Negra/Afroamericana pero no hay una base biológica para suponer diferencias entre este subgrupo y la población general

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 los productos de la referencia:

- Evaluación farmacológica.
- Inserto allegado mediante radicado No. 2017056380
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 2017056380
- Plan de Gestión del Riesgo versión 4.0

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el plan de gestión de riesgos se hace necesario para concluir sobre la seguridad y eficacia del producto de la referencia, remite este documento al Grupo de Famacovigilancia de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos para su preevaluación.

3.1.1.11 CILTEN 5mg CILTEN 10mg CILTEN 20mg

Expediente : 20125577
Radicado : 2017046798
Fecha : 05/04/2017
Interesado : Laboratorio Lafrancol S.A.S
Fabricante : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.

Composición:

Cada Tableta contiene 5 mg de Cilnidipino.
Cada Tableta contiene 10 mg de Cilnidipino.
Cada Tableta contiene 20 mg de Cilnidipino

Forma farmacéutica: Tabletas

Indicaciones: Antihipertensivo.

Contraindicaciones: Shock cardiogénico; infarto miocárdico reciente o angina inestable; estenosis aórtica severa

Precauciones y Advertencias: Hipotensión, bajo gasto cardíaco, falla cardíaca.

La suspensión súbita puede exacerbar angina. Se debe discontinuar el tratamiento en pacientes que experimentan dolor precordial después de la administración del cilnédipino. Embarazo y lactancia, ya que no existen estudios suficientes en esta población.

Pueden aparecer valores espectrofotométricos urinarios falsamente elevados de ácido vanililmandélico

Reacciones adversas: Mareo; rubor; cefalea; hipotensión; edema periférico; taquicardia; palpitaciones; Trastornos gastrointestinales; poliuria; letargo; depresión; dolor precordial; Isquemia cerebral o miocárdica; erupciones; fiebre; función hepática anormal; Hiperplasia gingival; mialgia; temblor.

Interacciones: Otros antihipertensivos; aldesleukin; la administración concomitante con antipsicóticos puede causar hipotensión; se puede modificar la respuesta a la glucosa y la insulina; quinidina; carbamazepina; fenitoina; rifampicina; cimetidina; eritromicina.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario: 5 o 10 mg una vez al día. Incrementar, si es necesario hasta 20 mg una vez al día

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el plan de gestión de riesgos se hace necesario para concluir sobre la seguridad y eficacia del producto de la referencia, remite este documento al Grupo de Farmacovigilancia de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos para su preevaluación.

**3.1.1.12 NINLARO® 2.3mg
NINLARO® 3mg
NINLARO® 4mg**

Expediente : 20123410
Radicado : 2017020844
Fecha : 17/02/2017
Interesado : Takeda S.A.S.
Fabricante : Haupt Pharma Amareg GmbH

Composición:

Cada capsula contiene 2.3 mg de ixazomib (equivalente a 3.3 mg de citrato de ixazomib)

Cada capsula contiene 3 mg de ixazomib (equivalente a 4.3 mg de citrato de ixazomib)

Cada capsula contiene 4 mg de ixazomib (equivalente a 5.7 mg de citrato de ixazomib)

Forma farmacéutica: Cápsula Dura

Indicaciones: Ixazomib se indica, en combinación con lenalidomida y dexametasona, para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple que hayan recibido al menos un tratamiento anterior.

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

Precauciones y Advertencias: Trombocitopenia

Se ha informado trombocitopenia con ixazomib con mínimos de plaquetas que ocurren usualmente entre los días 14 y 21 de cada ciclo de 28 días y recuperación a la línea base para el inicio del siguiente ciclo. El 3% de los pacientes en el régimen de ixazomib y el 1% de los pacientes en el régimen placebo presentaron un recuento de plaquetas $\leq 10000/\text{mm}^3$ durante el tratamiento. Menos del 1% de los pacientes en ambos regímenes presentó un recuento de plaquetas $\leq 5000/\text{mm}^3$ durante el tratamiento. La trombocitopenia llevó a la discontinuación de una o más de los tres medicamentos en $< 1\%$ de los pacientes en el régimen de ixazomib y el 2% de los pacientes en el régimen placebo. La trombocitopenia no conllevó un aumento en eventos hemorrágicos ni transfusiones de plaquetas. ,

Monitorear los recuentos de plaquetas al menos mensualmente durante el tratamiento con ixazomib.6 Considerar un monitoreo más frecuente durante los tres primeros ciclos según la información de producto de la lenalidomida. Controlar la trombocitopenia con modificaciones de dosis 13 y transfusiones de plaquetas , según las directrices médicas estándares.

Toxicidades Gastrointestinales

Se han informado diarrea, náuseas y vómitos con ixazomib, con necesidad ocasional de uso de medicamentos antieméticos y antidiarreicos y cuidados de apoyo. La diarrea llevó a la discontinuación de una o más de los tres medicamentos en el 1% de los pacientes en el régimen de ixazomib y < 1% de los pacientes en el régimen placebo.²² Ajustar la administración en caso de síntomas severos (Grados 3-4) (consultar la sección 4.2).¹³

Embarazo

Ixazomib puede causar daño fetal cuando se le administra a una embarazada, con base en el mecanismo de acción y los hallazgos en animales. A las mujeres en edad fértil se les debe orientar que eviten quedarse embarazadas mientras estén en tratamiento con ixazomib. Si ixazomib se usa durante el embarazo o si la paciente se queda embarazada mientras lo está tomando, se le debe informar a la paciente sobre los peligros potenciales para el feto. Orientarles a las mujeres en edad fértil que debe usar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con ixazomib y durante los 90 días posteriores a la dosis final. Las mujeres que usen anticonceptivos hormonales deben usar adicionalmente un método anticonceptivo de barrera.

Reacciones adversas: Estudios Clínicos:

Infecciones e infestaciones: Infección del tracto respiratorio superior, Herpes zóster.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: Trombocitopenia

Trastornos del sistema nervioso: Neuropatías periféricas

Trastornos gastrointestinales: Diarrea, Estreñimiento, Náuseas, Vómitos.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Erupción cutánea.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Dolor de espaldas.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Edema periférico

Las reacciones adversas de Grado 3 muy frecuentes incluyeron trombocitopenia. Las reacciones adversas de Grado 3 frecuentes incluyeron neuropatías periféricas, diarrea, vómitos, náusea, erupción cutánea, dolor de espaldas y edema periférico. Las reacciones adversas de Grado 3 poco frecuentes incluyeron infección del tracto respiratorio superior, herpes zóster, estreñimiento y dolor de espaldas. La trombocitopenia de Grado 4 fue frecuente.

Interacciones: Efecto de Otros Fármacos sobre el Ixazomib

Inductores Fuertes de la CYP3A

La coadministración de ixazomib con rifampicina disminuyó la $C_{máx}$ en un 54% y el ABC en un 74%.

Inhibidores Fuertes de la CYP3A

La coadministración de ixazomib con claritromicina no provocó un cambio clínicamente importante en la exposición sistémica de ixazomib. La $C_{máx}$ de ixazomib disminuyó en un 4% y el ABC aumentó en un 11%.

Inhibidores Fuertes de la CYP1A2

La coadministración de ixazomib con inhibidores fuertes de la CYP1A2 no provocó un cambio clínicamente importante en la exposición sistémica de ixazomib, con base en un análisis de FC poblacional

Vía de administración: Oral

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

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

La dosis inicial recomendada de lenalidomida son 25 mg administrados a diario en los Días 1 a 21 de un ciclo de tratamiento de 28 días.

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

Para información adicional sobre la lenalidomida y la dexametasona, consulte su información de producto.

Antes de iniciar un nuevo ciclo de tratamiento:

- El recuento absoluto de neutrófilos debe ser $\geq 1000/\text{mm}^3$
- El recuento de plaquetas debe ser $\geq 75000/\text{mm}^3$
- Las toxicidades no hematológicas, a criterio del médico, por lo general debe haberse recuperado a la condición basal del paciente o $\leq$ Grado 1

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

Dosis atrasadas o perdidas

Si se atrasa o pierde una dosis de ixazomib, la misma debe tomarse únicamente si el tiempo hasta la próxima dosis programada es ≥ 72 horas. Una dosis perdida no debe tomarse a menos de 72 horas de la próxima dosis programada. No debe tomarse una dosis dupla para compensar la dosis perdida.

Si un paciente vomita tras tomar una dosis, no debe repetirla. El paciente debe reanudar la dosificación en el momento de la próxima dosis programada.

Poblaciones de Pacientes Especiales

Pacientes de Edad Avanzada

No es necesario ningún ajuste de dosis de ixazomib para pacientes de edad superior a 65 años con base en los resultados del análisis de farmacocinética (FC) poblacional.

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

Pacientes Pediátricos

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de ixazomib en niños de menos de 18 años de edad. No hay datos disponibles.

Función hepática afectada

No es necesario ningún ajuste de dosis de ixazomib para pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina total $\leq$ límite superior de lo normal (LSN) y aspartato aminotransferasa (AST) $>$ LSN o bilirrubina total $>$ 1-1,5 LSN y cualquier valor de AST), con base en los resultados de un análisis de FC poblacional. Se recomienda una dosis menor de una cápsula de 3 mg para pacientes con insuficiencia hepática moderada (bilirrubina total $>$ 1,5-3 x LSN) o severa (bilirrubina total $>$ 3 x LSN), con base en los resultados de un estudio FC.

Función renal afectada

No es necesario ningún ajuste de dosis de ixazomib para pacientes con insuficiencia leve o moderada (depuración de creatinina de $\geq$ 30 mL/min), con base en los resultados de un análisis de FC poblacional. Se recomienda una dosis menor de una cápsula de 3 mg para pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina de $<$ 30 mL/min) o enfermedad renal terminal (ERT) con necesidad de diálisis, con base en los resultados de un estudio FC. Ixazomib no se dializa y, por lo tanto, puede administrarse sin considerar el momento de la diálisis.

Consultar la información de producto de lenalidomida para recomendaciones de administración en pacientes con insuficiencia renal.

Método de Administración

Ixazomib debe tomarse una vez a la semana en el mismo día y aproximadamente en el mismo horario durante las tres primeras semanas de un ciclo de cuatro semanas. Ixazomib debe tomarse al menos una hora antes o al menos dos horas después de la comida. La cápsula debe deglutirse entera con agua. La cápsula no debe aplastarse, masticarse ni abrirse.

Condición de venta:

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

- Evaluación farmacológica.
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto para pacientes, basado en el CCDS v.1.0, 29 de febrero de 2016.
- Información para el prescriptor, basada en el CCDS v.1.0, 29 de febrero de 2016
- Plan de Gestión del Riesgo versión 1.3

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el plan de gestión de riesgos se hace necesario para concluir sobre la seguridad y eficacia del producto de la referencia, remite este documento al Grupo de Farmacovigilancia de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos para su preevaluación.

3.1.1.13 IBRANCE® 75 mg CÁPSULAS
IBRANCE® 100mg CÁPSULAS
IBRANCE® 125mg CÁPSULAS

Expediente : 20114930
 Radicado : 2016129775 / 2017054248
 Fecha : 06/04/2017-20/04/2017
 Interesado : Pfizer S.A.S. y Pfizer PFE Colombia S.A.S
 Fabricante : Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH

Composición:

- Ibrance® 75 mg cápsulas: Cada Cápsula contiene 75 mg de Palbociclib
- Ibrance® 100 mg cápsulas: Cada cápsula contiene 100 mg de Palbociclib
- Ibrance® 125 mg cápsulas: Cada cápsula contiene 125 mg de Palbociclib

Forma Farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones:

Ibrance® está indicado en combinación con terapia endocrina para el tratamiento de cáncer de seno avanzado/metastásico receptores hormonales (HR) positivos, HER2 negativo:

- Con letrozol como tratamiento inicial de base endocrina en mujeres post-menopáusicas.

- Con fulvestrant en mujeres quienes ya han recibido tratamiento previo.

Contraindicaciones: Ninguna conocida

Precauciones y Advertencias: Neutropenia es el evento adverso más frecuente con esta molécula. Si se administra este fármaco durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras recibe este medicamento, debe ser alertada del daño potencial para el feto.

Las pacientes que reciben palbociclib no deben amamantar.

Reacciones adversas: Las reacciones adversas más comunes son: Neutropenia, leucopenia, infecciones, fatiga, náuseas, anemia, estomatitis, trombocitopenia, diarrea, alopecia, vómitos, disminución del apetito y erupción.

Clasificación por Órganos y Sistemas	Reacciones Adversas al Medicamento ^a
Infecciones e infestaciones	Infecciones ^b
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia febril Neutropenia ^c Leucopenia ^d Anemia ^e Trombocitopenia ^f
Trastornos oculares	Visión borrosa Aumento de la lacrimación Sequedad ocular
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución del apetito
Trastornos del sistema nervioso	Disgeusia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Epistaxis
Trastornos gastrointestinales	Estomatitis ^g Náuseas Diarrea Vómitos
Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos	Erupción ^h Alopecia Sequedad cutánea
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración	Fatiga Astenia Pirexia

a. Los términos preferidos (TP) se listan según MedDRA 17.1.

b. INFECCIONES incluye todos los TP que son parte de la Clasificación por Órganos y Sistemas Infecciones e Infestaciones.

c. NEUTROPENIA incluye los siguientes TP: Neutropenia, Disminución del recuento de neutrófilos.

d. LEUCOPENIA incluye los siguientes TP: Leucopenia, Disminución del recuento de glóbulos blancos.

e. ANEMIA incluye los siguientes TP: Anemia, Disminución de la hemoglobina, Disminución de los hematocritos.

f. TROMBOCITOPENIA incluye los siguientes TP: Trombocitopenia, Disminución del recuento de plaquetas.

g. ESTOMATITIS incluye los siguientes TP: Estomatitis aftosa, Querilitis, Glositis, Glosodinia, Ulceración bucal, inflamación de las mucosas, Dolor oral, Trastorno orofaríngeo, Dolor orofaríngeo, Estomatitis.

h. ERUPCIÓN incluye los siguientes TP: Erupción, Erupción maculopapular, Erupción pruriginosa, Erupción eritematosa, Erupción papular, Dermatitis, Dermatitis acneiforme.

Interacciones:

Palbociclib se metaboliza principalmente por CYP3A y sulfotransferasa (SULT) enzima

SULT2A1.

Agentes que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de Palbociclib:

Efecto de los inhibidores de CYP3A

El uso concomitante de inhibidores potentes de CYP3A entre ellos, pero no limitados a: amprenavir, atazanavir, boceprevir, claritromicina, conivaptan, delavirdina, diltiazem, eritromicina, fosamprenavir, indinavir, itraconazol, ketoconazol, lopinavir, mibefradil, miconazol, nefazodona, nelfinavir, posaconazol, ritonavir, saquinavir, telaprevir, telitromicina, verapamil, voriconazol, y toronja o jugo de toronja, debe ser evitado.

Agentes que pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de Palbociclib:

Efecto de los inductores de CYP3A

La administración concomitante de inductores potentes de CYP3A que incluyen, pero no se limitan a: carbamazepina, felbamato, nevirapina, fenobarbital, fenitoína, primidona, rifabutina, rifampicina, rifapentina y hierba de San Juan, debe ser evitada.

Ibrance® debería administrarse con alimentos.

No se encontraron interacciones medicamentosas entre Palbociclib y Letrozol cuando se coadministraban los 2 medicamentos.

Se encontró que las exposiciones de Palbociclib eran comparables cuando se coadministraba una sola dosis de palbociclib con varias dosis de tamoxifeno y cuando se administraba exclusivamente Palbociclib.

Dosificación y grupo etario:

La dosis recomendada de Ibrance® es de una cápsula de 125 mg, administrada por vía oral una vez al día durante 21 días consecutivos, seguidos de 7 días sin tratamiento (Cronograma 3/1) para completar un ciclo de 28 días.

Cuando se administra de manera simultánea con el palbociclib, la dosis recomendada de letrozol es de 2,5 mg una vez al día, administrado por vía oral continuamente durante el ciclo de 28 días. Consulte la información de prescripción completa del letrozol.

Cuando se administra de manera simultánea con el palbociclib, la dosis recomendada de fulvestrant es de 500 mg administrados por vía intramuscular los Días 1, 15, 29 y, a continuación, una vez por mes. Consulte la información de prescripción completa del fulvestrant.

Ibrance® debe ser ingerido con alimentos. Es necesario instar a los pacientes a tomar su dosis aproximadamente a la misma hora todos los días.

Continúe el tratamiento mientras el paciente obtenga como resultado un beneficio clínico a partir de la terapia. Si el paciente vomita u omite una dosis, no se debe administrar una dosis adicional ese día. La siguiente dosis prescrita se debe administrar a la hora habitual.

Las cápsulas de Ibrance® deben ingerirse completas (no se deben masticar, aplastar ni abrir antes de su ingestión). No se debe ingerir ninguna cápsula si estuviera rota, rajada o si tuviera signos de no estar intacta.

Antes del inicio del tratamiento combinado de palbociclib más fulvestrant y durante este, las mujeres premenopáusicas y perimenopáusicas deben ser tratadas con agonistas de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH), según las prácticas clínicas locales.

Modificaciones de la dosis

Se recomienda la modificación de la dosis de Ibrance® en función de la seguridad individual y la tolerabilidad.

El tratamiento de algunas reacciones adversas puede requerir la interrupción o demora temporal de la dosis y/o reducciones de dosis o la interrupción permanente, según los cronogramas de reducción de dosis de las Tablas 1, 2 y 3

Table 1. TRADENAME Recommended Dose Modifications for Adverse Events⁷

Dose Level	Dose
Recommended dose	125 mg/day
First dose reduction	100 mg/day
Second dose reduction	75 mg/day*

*If further dose reduction below 75 mg/day is required, discontinue the treatment.

Table 2. TRADENAME Dose Modification and Management^a – Hematologic Toxicities

CTCAE Grade	Dose Modifications
Grade 1 or 2	No dose adjustment is required.
Grade 3 ^b	No dose adjustment is required. Consider repeating complete blood count monitoring 1 week later. Withhold initiation of next cycle until recovery to Grade ≤ 2 .
Grade 3 ANC (<1000 to 500/mm ³) + Fever $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$ and/or infection	Withhold TRADENAME and initiation of next cycle until recovery to Grade ≤ 2 ($\geq 1000/\text{mm}^3$). Resume at next lower dose.
Grade 4 ^b	Withhold TRADENAME and initiation of next cycle until recovery to Grade ≤ 2 . Resume at next lower dose.

Grading according to CTCAE 4.0.

ANC=absolute neutrophil count; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events.

a. Monitor complete blood count prior to the start of TRADENAME therapy and at the beginning of each cycle, as well as on Day 14 of the first 2 cycles, and as clinically indicated.

b. Except lymphopenia (unless associated with clinical events, eg. opportunistic infections).

Table 3. TRADENAME Dose Modification and Management – Non-Hematologic Toxicities

CTCAE Grade	Dose Modifications
Grade 1 or 2	No dose adjustment is required.
Grade ≥ 3 non-hematologic toxicity (if persisting despite medical treatment)	Withhold until symptoms resolve to: - Grade ≤ 1; - Grade ≤ 2 (if not considered a safety risk for the patient) Resume at the next lower dose.

Grading according to CTCAE 4.0

CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events.

No se requieren modificaciones de dosis en función de la edad, el sexo o el peso corporal del paciente.

Poblaciones Especiales

Población de ancianos: No se requieren ajustes de dosis en pacientes de ≥ 65 años.

Población Pediátrica: No se han establecido la seguridad ni la eficacia de Ibrance[®] en niños o adolescentes de ≤ 18 años.

Deterioro hepático: No se requieren ajustes de dosis para pacientes con deterioro hepático leve (bilirrubina total $\leq 1 \times$ límite superior normal [LSN] y aspartato aminotransferasa [AST] $> 1 \times$ LSN o bilirrubina total de $> 1,0-1,5 \times$ LSN y cualquier AST). No se han realizado estudios de Ibrance[®] en pacientes con deterioro hepático severo ni moderado (bilirrubina total $> 1,5 \times$ LSN y cualquier AST).

Deterioro renal: No se requieren ajustes de la dosis en pacientes con deterioro renal leve a moderado (eliminación de creatinina [CrCl] ≥ 30 mL/min). No se han realizado estudios en Ibrance[®] en pacientes con deterioro renal severo (CrCl < 30 mL/min) ni que requieran Hemodiálisis.

Vía de administración: Oral.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. generado por concepto emitido mediante Acta No.27 de 2016, numeral 3.1.1.1., y continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación Farmacológica
- Inclusión en Normas Farmacológicas
- Información Para Prescribir Versión 4.0 de 7 de Agosto de 2014
- Inserto Versión 4.0 de 7 de Agosto de 2014
- Protección de Información No Divulgada

Adicionalmente el interesado presenta alcance al Radicado No. 2016129775, con el fin de allegar concepto científico de la Asociación Colombiana de Hematología y Oncología.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 27 de 2016, numeral 3.1.1.1., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el balance efectividad/seguridad es favorable para el producto de la referencia, por lo que recomienda aprobar el producto de la referencia, únicamente con la siguiente información:

Composición:

- Ibrance® 75 mg cápsulas: Cada Cápsula contiene 75 mg de Palbociclib
- Ibrance® 100 mg cápsulas: Cada cápsula contiene 100 mg de Palbociclib
- Ibrance® 125 mg cápsulas: Cada cápsula contiene 125 mg de Palbociclib

Forma Farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones:

Ibrance® está indicado en combinación con tratamiento endocrino para tratar el cáncer de mama metastásico o avanzado con hormona (HR) positivo, de receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) negativo:

- Con Letrozol, como tratamiento inicial, endocrino de base, en mujeres post-menopáusicas.
- Con Fulvestrant, en mujeres con progresión de la enfermedad después de terapia endocrina.

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

El uso de preparados que contengan hierba de San Juan

Precauciones y Advertencias: Neutropenia es el evento adverso más frecuente con esta molécula. Si se administra este fármaco durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras recibe este medicamento, debe ser alertada del daño potencial para el feto.

Las pacientes que reciben palbociclib no deben amamantar.

Reacciones adversas: Las reacciones adversas más comunes son: Neutropenia, leucopenia, infecciones, fatiga, náuseas, anemia, estomatitis, trombocitopenia, diarrea, alopecia, vómitos, disminución del apetito y erupción.

Clasificación por Órganos y Sistemas	Reacciones Adversas al Medicamento ^a
Infecciones e infestaciones	Infecciones ^b
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia febril Neutropenia ^c Leucopenia ^d Anemia ^e Trombocitopenia ^f
Trastornos oculares	Visión borrosa Aumento de la lacrimación Sequedad ocular
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución del apetito
Trastornos del sistema nervioso	Disgeusia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Epistaxis
Trastornos gastrointestinales	Estomatitis ^g Náuseas Diarrea Vómitos
Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos	Erupción ^h Alopecia Sequedad cutánea
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración	Fatiga Astenia Pirexia

a. Los términos preferidos (TP) se listan según MedDRA 17.1.

b. INFECCIONES incluye todos los TP que son parte de la Clasificación por Órganos y Sistemas Infecciones e Infestaciones.

c. NEUTROPENIA incluye los siguientes TP: Neutropenia, Disminución del recuento de neutrófilos.

d. LEUCOPENIA incluye los siguientes TP: Leucopenia, Disminución del recuento de glóbulos blancos.

e. ANEMIA incluye los siguientes TP: Anemia, Disminución de la hemoglobina, Disminución de los hematocritos.

f. TROMBOCITOPENIA incluye los siguientes TP: Trombocitopenia, Disminución del recuento de plaquetas.

g. ESTOMATITIS incluye los siguientes TP: Estomatitis aftosa, Querilitis, Glositis, Glosodinia, Ulceración bucal, inflamación de las mucosas, Dolor oral, Trastorno orofaríngeo, Dolor orofaríngeo, Estomatitis.

h. ERUPCIÓN incluye los siguientes TP: Erupción, Erupción maculopapular, Erupción pruriginosa, Erupción eritematosa, Erupción papular, Dermatitis, Dermatitis acnéiforme.

Interacciones:

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. 14 de 2017 SEMPB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V0 01/04/2015



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1

Palbociclib se metaboliza principalmente por CYP3A y sulfotransferasa (SULT) enzima SULT2A1.

Agentes que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de Palbociclib:
Efecto de los inhibidores de CYP3A

El uso concomitante de inhibidores potentes de CYP3A entre ellos, pero no limitados a: amprenavir, atazanavir, boceprevir, claritromicina, conivaptan, delavirdina, diltiazem, eritromicina, fosamprenavir, indinavir, itraconazol, ketoconazol, lopinavir, mibefradil, miconazol, nefazodona, nelfinavir, posaconazol, ritonavir, saquinavir, telaprevir, telitromicina, verapamil, voriconazol, y toronja o jugo de toronja, debe ser evitado.

Agentes que pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de Palbociclib:

Efecto de los inductores de CYP3A

La administración concomitante de inductores potentes de CYP3A que incluyen, pero no se limitan a: carbamazepina, felbamato, nevirapina, fenobarbital, fenitoína, primidona, rifabutina, rifampicina, rifapentina y hierba de San Juan, debe ser evitada.

Ibrance® debería administrarse con alimentos.

No se encontraron interacciones medicamentosas entre Palbociclib y Letrozol cuando se coadministraban los 2 medicamentos.

Se encontró que las exposiciones de Palbociclib eran comparables cuando se coadministraba una sola dosis de palbociclib con varias dosis de tamoxifeno y cuando se administraba exclusivamente Palbociclib.

Dosificación y grupo etario:

La dosis recomendada de Ibrance® es de una cápsula de 125 mg, administrada por vía oral una vez al día durante 21 días consecutivos, seguidos de 7 días sin tratamiento (Cronograma 3/1) para completar un ciclo de 28 días.

Cuando se administra de manera simultánea con el palbociclib, la dosis recomendada de letrozol es de 2,5 mg una vez al día, administrado por vía oral continuamente durante el ciclo de 28 días. Consulte la información de prescripción completa del letrozol.

Cuando se administra de manera simultánea con el palbociclib, la dosis recomendada de fulvestrant es de 500 mg administrados por vía intramuscular los Días 1, 15, 29 y, a continuación, una vez por mes. Consulte la información de prescripción completa del fulvestrant.

Ibrance® debe ser ingerido con alimentos. Es necesario instar a los pacientes a tomar su dosis aproximadamente a la misma hora todos los días.

Continúe el tratamiento mientras el paciente obtenga como resultado un beneficio clínico a partir de la terapia. Si el paciente vomita u omite una dosis, no se debe administrar una dosis adicional ese día. La siguiente dosis prescrita se debe administrar a la hora habitual.

Las cápsulas de Ibrance® deben ingerirse completas (no se deben masticar, aplastar ni abrir antes de su ingestión). No se debe ingerir ninguna cápsula si estuviera rota, rajada o si tuviera signos de no estar intacta.

Antes del inicio del tratamiento combinado de palbociclib más fulvestrant y durante este, las mujeres premenopáusicas y perimenopáusicas deben ser tratadas con agonistas de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH), según las prácticas clínicas locales.

Modificaciones de la dosis

Se recomienda la modificación de la dosis de Ibrance® en función de la seguridad individual y la tolerabilidad.

El tratamiento de algunas reacciones adversas puede requerir la interrupción o demora temporal de la dosis y/o reducciones de dosis o la interrupción permanente, según los cronogramas de reducción de dosis de las Tablas 1, 2 y 3

Table 1. TRADENAME Recommended Dose Modifications for Adverse Events⁷

Dose Level	Dose
Recommended dose	125 mg/day
First dose reduction	100 mg/day
Second dose reduction	75 mg/day*

*If further dose reduction below 75 mg/day is required, discontinue the treatment.

Table 2. TRADENAME Dose Modification and Management* – Hematologic Toxicities

CTCAE Grade	Dose Modifications
Grade 1 or 2	No dose adjustment is required.
Grade 3 ^b	No dose adjustment is required. Consider repeating complete blood count monitoring 1 week later. Withhold initiation of next cycle until recovery to Grade ≤ 2 .
Grade 3 ANC (<1000 to 500/mm ³) + Fever $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$ and/or infection	Withhold TRADENAME and initiation of next cycle until recovery to Grade ≤ 2 ($\geq 1000/\text{mm}^3$). Resume at next lower dose.
Grade 4 ^b	Withhold TRADENAME and initiation of next cycle until recovery to Grade ≤ 2 . Resume at next lower dose.

Grading according to CTCAE 4.0.

ANC=absolute neutrophil count; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events.

a. Monitor complete blood count prior to the start of TRADENAME therapy and at the beginning of each cycle, as well as on Day 14 of the first 2 cycles, and as clinically indicated.

b. Except lymphopenia (unless associated with clinical events, eg, opportunistic infections).

Table 3. TRADENAME Dose Modification and Management – Non-Hematologic Toxicities

CTCAE Grade	Dose Modifications
Grade 1 or 2	No dose adjustment is required.
Grade ≥ 3 non-hematologic toxicity (if persisting despite medical treatment)	Withhold until symptoms resolve to: - Grade ≤ 1; - Grade ≤ 2 (if not considered a safety risk for the patient) Resume at the next lower dose.

Grading according to CTCAE 4.0

CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events.

No se requieren modificaciones de dosis en función de la edad, el sexo o el peso corporal del paciente.

Poblaciones Especiales

Población de ancianos: No se requieren ajustes de dosis en pacientes de ≥ 65 años.

Población Pediátrica: No se han establecido la seguridad ni la eficacia de Ibrance® en niños o adolescentes de ≤ 18 años.

Deterioro hepático: No se requieren ajustes de dosis para pacientes con deterioro hepático leve (bilirrubina total $\leq 1 \times$ límite superior normal [LSN] y aspartato aminotransferasa [AST] $>1 \times$ LSN o bilirrubina total de $>1,0-1,5 \times$ LSN y cualquier AST). No se han realizado estudios de Ibrance® en pacientes con deterioro hepático severo ni moderado (bilirrubina total $>1,5 \times$ LSN y cualquier AST).

Deterioro renal: No se requieren ajustes de la dosis en pacientes con deterioro renal leve a moderado (eliminación de creatinina [CrCl] ≥ 30 mL/min). No se han realizado estudios en Ibrance® en pacientes con deterioro renal severo (CrCl <30 mL/min) ni que requieran Hemodiálisis.

Vía de administración: Oral.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 6.0.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto y la información para prescribir al presente concepto.

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

El plan de gestión de riesgos debe presentarse junto con la solicitud de Registro Sanitario para el análisis por parte del grupo Programas Especiales – Farmacovigilancia de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos.

Finalmente, la Sala considera que los resultados finales del estudio PALOMA-3 y PALOMA-2 deben presentarse ante la Sala.

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

3.1.1.14. VENCLEXTA

Expediente : 20116560
Radicado : 2016137930 / 2017034817
Fecha : 15/03/2017
Interesado : AbbVie S.A.S.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 10 mg de Venetoclax
Cada tableta recubierta contiene 50 mg de Venetoclax
Cada tableta recubierta contiene 100 mg de Venetoclax

Forma farmacéutica: Tabletas Recubiertas

criterios en 24 horas para cada uno: potasio >6 mmol/L, ácido úrico >476 μ mol/L, calcio <1.75 mmol/L, o fósforo >1.5 mmol/L; o intervención médica) y ocurrieron en pacientes que tenían un ganglio(s) linfático(s) ≥ 5 cm o RAL $\geq 25 \times 109/L$. En estos pacientes no se observó ningún SLT con consecuencias clínicas, tales como insuficiencia renal aguda, arritmias cardíacas o muerte repentina y/o convulsiones. Todos los pacientes tuvieron CrCl ≥ 50 mL/min.

En la siguiente tabla se presentan los resultados anormales de laboratorio emergentes del tratamiento con respecto al SLT observado en los 66 pacientes con LLC que siguieron el programa de aumento de dosis y las medidas de profilaxis del SLT.

Eventos Adversos Emergentes del Tratamiento de SLT y Resultados de Laboratorio Anormales Relevantes en Pacientes con LLC

Parámetro	Todos los Grados (%) N=66	Grado ≥ 3 (%) N=66
SLT ^a por laboratorio	6	6
Hipercalemia ^b	20	2
Hiperfosfatemia ^c	15	3
Hipocalcemia ^d	9	3
Hiperuricemia ^e	6	2

^aResultados anormales de laboratorio que cumplen ≥ 2 de los siguientes criterios en 24 horas de cada uno: potasio >6 mmol/L, ácido úrico >476 μ mol/L, calcio <1.75 mmol/L, o fósforo >1.5 mmol/L; o intervención médica.
^bHipercalemia/ potasio sanguíneo bajo.
^cHiperfosfatemia/ fósforo sanguíneo alto.
^dHipocalcemia/ calcio sanguíneo bajo.
^eHiperuricemia/ ácido úrico sanguíneo aumentado.

En la siguiente tabla se resumen las frecuencias de reacciones adversas al medicamento (RAM) reportadas con venetoclax solo. Las reacciones adversas se listan abajo usando la clasificación por órganos y sistema corporal de MedDRA y la frecuencia. Las frecuencias se definen como muy común ($\geq 1/10$), común ($\geq 1/100$ a $<1/10$), poco común ($\geq 1/1,000$ a $<1/100$), raro ($\geq 1/10,000$ a $<1/1,000$), muy raro ($<1/10,000$), no conocido (no se puede estimar con los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia se presentaron los efectos indeseables en orden decreciente de gravedad.

Reacciones Adversas al Medicamento Reportadas en Pacientes con LLC Tratados con Venetoclax

Clasificación por Órganos y Sistemas	Frecuencia (Todos los Grados)	Término Preferido
Infecciones e infestaciones	Muy Común	Infección del tracto respiratorio alto

	Común	Neumonía Infección del tracto urinario
Trastornos del Sistema Linfático y sanguíneo	Muy Común	Neutropenia ^a
	Común	Neumonía febril
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy Común	Hiperfosfatemia ^b
	Común	Síndrome de lisis tumoral Hipercalemia ^c Hiperuricemia ^d Hipocalcemia ^e
Trastornos Gastrointestinales	Muy Común	Diarrea Vómito Nauseas Constipación
Trastornos Generales y condiciones del sitio de administración	Muy Común	Fatiga
Investigaciones	Común	Creatinina sanguínea alta
^a Neutropenia/Recuento de neutrófilos bajo. ^b Hiperfosfatemia/fósforo sanguíneo alto. ^c Hipercalemia/potasio sanguíneo alto. ^d Hiperuricemia/ácido úrico sanguíneo alto. ^e Hipocalcemia/calcio sanguíneo bajo.		

Interacciones:

Efecto de Otros Medicamentos sobre Venetoclax

El Venetoclax es metabolizado principalmente por la CYP3A4.

Inhibidores de la CYP3A

La co-administración de ketoconazol, un inhibidor fuerte de la CYP3A, P-gp y BCRP, aumentó la C_{max} de venetoclax 2.3 veces y el ABC_∞ 6.4 veces. El uso concomitante de venetoclax con inhibidores fuertes de la CYP3A (p.ej., ketoconazol, ritonavir, claritromicina, itraconazol, voriconazol) está contraindicado al inicio y durante la fase de aumento.

Evitar el uso concomitante de inhibidores moderados de la CYP3A (p.ej., eritromicina, ciprofloxacina, diltiazem, fluconazol, verapamilo) con venetoclax al inicio y durante la fase de aumento. Considerar tratamientos alternativos. Si se debe usar un inhibidor moderado de la CYP3A, reducir al menos 2 veces las dosis de inicio y de la fase de aumento de Venetoclax. Monitorear los pacientes más cuidadosamente para signos de toxicidad con venetoclax.

Evitar los productos a base de pomelo, naranja amarga y fruta estrella durante el tratamiento con venetoclax, ya que contienen inhibidores de la CYP3A.

Para los pacientes que han finalizado la fase de aumento y que están con dosis diarias estables de venetoclax, reducir al menos dos veces la dosis de venetoclax cuando se usa concomitantemente con inhibidores moderados de la CYP3A y cuatro veces cuando se usa concomitantemente con inhibidores fuertes de la CYP3A. Reiniciar la dosis de venetoclax que se usaba antes de comenzar con el inhibidor de la CYP3A 2 a 3 días después de suspender dicho inhibidor.

Inhibidores de OATP1B1/1B3 y P-gp

La coadministración de una dosis única de rifampicina, un inhibidor de OATP1B1/1B3 y P-gp, aumentó la C_{max} de venetoclax en 106% y el ABC_∞ en 78%. No se recomiendan ajustes de dosis en combinación con inhibidores de OATP1B1/1B3 o P-gp. Monitorear los pacientes más cuidadosamente para toxicidad de venetoclax.

Inductores de la CYP3A

La coadministración de una dosis diaria de rifampicina, un inductor fuerte de la CYP3A, disminuyó la C_{max} de venetoclax en 42% y el ABC_∞ en 71%. Evitar el uso concomitante de venetoclax con inductores fuertes de la CYP3A (p.ej., carbamazepina, fenitoína, rifampicina, hierba de san juan) o inductores moderados de la CYP3A (p.ej., bosentan, efavirenz, etravirina, modafinilo, nafcilina). Considerar tratamientos alternativos con menos inducción de la CYP3A.

Efectos de Venetoclax Sobre Otros Medicamentos

Warfarina

En un estudio de interacción entre medicamentos en voluntarios sanos, la administración de una dosis única de venetoclax con warfarina produjo un incremento de 18% a 28% en la C_{max} y en el ABC_{∞} de la warfarina-R y warfarina-S. Debido a que la warfarina no fue dosificada para estado estacionario, se recomienda que se monitoree cuidadosamente el índice normalizado internacional (INR) en los pacientes que reciben warfarina.

Dosificación y Grupo Etario:

Guías de Dosificación

Venetoclax se debe tomar oralmente una vez al día hasta que se observe progreso de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Indicar al paciente tomar Venetoclax tabletas con una comida y agua aproximadamente a la misma hora cada día, Venetoclax tabletas se debe tragar entera y no se debe masticar, triturar o partir antes de tragarla.

Régimen Recomendado de Dosificación

La dosis de inicio de venetoclax es 20 mg una vez al día por 7 días. La dosis de venetoclax se debe administrar de acuerdo a un programa de aumento (titulación de la dosis) hasta la dosis recomendada diaria de 400 mg en un período de 5 semanas

como se muestra en la siguiente tabla. El programa de aumento de la dosificación de 5 semanas está diseñado para reducir gradualmente la carga tumoral (citoreducción) y disminuir el riesgo de síndrome de lisis tumoral (SLT).

Programa de dosificación para la Fase de Aumento

Semana	Dosis Diaria de Venetoclax
1	20 mg
2	50 mg
3	100 mg
4	200 mg
5 en adelante	400 mg

Dosis Omitidas

Si el paciente omite una dosis de venetoclax y está dentro de las siguientes 8 horas en que normalmente la toma, el paciente debe tomar la dosis omitida tan pronto sea posible y reanudar el programa de dosificación diaria normal. Si un paciente omite una dosis por más de 8 horas, el paciente no debe tomar la dosis omitida y debe retomar el programa de dosificación usual el día siguiente.

Si el paciente vomita después de la dosificación, no se debe tomar una dosis adicional ese día. La siguiente dosis prescrita se debe tomar a la hora acostumbrada.

Evaluación de Riesgo para el Síndrome de Lisis Tumoral

Venetoclax puede causar rápida reducción del tumor y por lo tanto tiene un riesgo de SLT en la fase de incremento de la dosis durante las primeras 5 semanas. Los cambios en los electrolitos, consistentes con el SLT que requieren manejo inmediato pueden suceder a partir de 6 – 8 horas después de la primera dosis de venetoclax y en cada incremento de la dosis.

El riesgo de SLT es continuo se presenta por una variedad de factores incluyendo comorbilidades. Los pacientes con alta carga tumoral (por ejemplo, cualquier ganglio linfático con un diámetro ≥ 5 cm o un recuento alto de linfocitos absolutos [RAL $\geq 25 \times 10^9/L$]) están en alto riesgo de SLT cuando inicien venetoclax. La función renal disminuida (depuración de creatinina [CrCl] < 80 mL/min) adicionalmente aumenta el riesgo. El riesgo puede disminuir a medida que disminuye la carga tumoral con el tratamiento con Venetoclax.

Realizar evaluaciones de carga tumoral, incluyendo evaluaciones radiográficas (p. ej. Tomografías computarizadas). Hacer análisis de química sanguínea (creatinina, ácido úrico, potasio, fósforo y calcio) en todos los pacientes y corregir las anomalías preexistentes antes de la iniciación del tratamiento con venetoclax.

Profilaxis para el Síndrome de Lisis Tumoral

Seguir las medidas de profilaxis listadas abajo. Emplear medidas más intensas (incluida la hospitalización) a medida que el riesgo total aumenta;

- Hidratación: Asegurar una adecuada hidratación antes de iniciar la terapia con venetoclax y a través de la fase de aumento, especialmente el primer día de cada aumento de dosis. Administrar líquidos intravenosos como se indica, con base en el riesgo total de SLT o en aquellos que no pueden mantener una adecuada hidratación oral.
- Agentes anti hiperuricémicos: Administrar agentes reductores del ácido úrico (p.ej., alopurinol) a los pacientes con niveles de ácido úrico elevados o en riesgo de SLT. Empezar 2-3 días antes de la iniciación de venetoclax; considerar continuar en la fase de aumento.
- Exámenes de laboratorio:
 - Pre-dosis: Para todos los pacientes, hacer pruebas de química sanguínea antes de iniciar venetoclax para evaluar la función renal y corregir las anomalías preexistentes. Volver a hacer pruebas de química sanguínea antes de iniciar cada aumento de dosis subsecuente de venetoclax.
 - Post-dosis: Para los pacientes con riesgo de SLT, monitorear la química sanguínea a las 6-8 horas y a las 24 horas después de iniciar venetoclax. Corregir pronto las anomalías electrolíticas. No administrar la siguiente dosis hasta que se hayan evaluado los resultados de la química sanguínea de las últimas 24 horas. Seguir el mismo programa de monitoreo cuando inicie cada aumento subsecuente de dosis.
- Hospitalización: Con base en la evaluación médica, algunos pacientes, en especial aquellos con gran riesgo de SLT, pueden requerir hospitalización el día de la primera dosis de venetoclax para profilaxis más intensa y monitoreo en las primeras 24 horas. Considerar la hospitalización para las dosis de aumento subsiguientes, con base en el análisis de riesgo.

Modificación De la Dosis con base en la Toxicidad

Se puede requerir suspender o reducir la dosis. Para los pacientes que hayan suspendido la dosis por más de 1 semana durante las primeras 5 semanas de la fase de aumento o más de 2 semanas en la dosis diaria de 400 mg, se debe re evaluar el riesgo de SLT para determinar si es necesaria la reiniciación con una dosis reducida. (p.ej., todos o algunos niveles del programa de aumento).

Modificación de la Dosis para el Síndrome de Lisis Tumoral

Si un paciente tiene cambios en la química sanguínea que sugieran la presencia de SLT, suspenda la dosis de venetoclax del día siguiente. Si se normaliza dentro de las 24 – 48 horas de la última dosis, retomar el tratamiento con venetoclax a la misma dosis.

Para eventos clínicos del SLT o cambios en la química sanguínea que requieran más de 48 horas para su resolución, retomar el tratamiento con una dosis reducida. Cuando se reanude el tratamiento con venetoclax después de una interrupción debida al SLT, seguir las instrucciones para Profilaxis para el Síndrome de Lisis Tumoral.

Modificación de la Dosis por Otros tipos de Toxicidad

Suspender el tratamiento con venetoclax para cualquier grado no-hematológico 3 o 4, neutropenia grado 3 o 4 con infección o fiebre, o toxicidad hematológica grado 4, excepto linfopenia. Para reducir los riesgos de infección asociados con neutropenia, factor estimulador de los granulocitos (G-CSF) puede ser administrado con venetoclax si está clínicamente indicado. Una vez la toxicidad se lleve a grado 1 o al nivel de la línea base, se puede retomar la terapia con venetoclax a la misma dosis.

Si la toxicidad vuelve a suceder y para cualquier aparición subsecuente, seguir las guías de reducción de dosis cuando se reinicie el tratamiento con venetoclax después de su resolución. Puede hacerse una mayor reducción de dosis a discreción del médico.

Para pacientes que requieren reducciones de dosis menores de 100 mg por más de 2 semanas, considerar interrumpir el tratamiento con venetoclax.

Modificación de la Dosis por Toxicidad Durante el tratamiento con Venetoclax

Dosis en la Interrupción, mg	Dosis de Reinicio, mg ^a
400	300
300	200
200	100
100	50
50	20
20	10

^a Continuar la dosis reducida por 1 semana antes de aumentar la dosis.

Modificaciones de la Dosis por Uso con inhibidores de la CYP3A

El uso concomitante de venetoclax con inhibidores fuertes o moderados de la CYP3A aumenta la exposición de venetoclax y puede aumentar el riesgo de SLT en la iniciación y durante la fase de aumento. El uso concomitante de venetoclax con inhibidores fuertes de la CYP3A está contraindicado en la iniciación y durante la fase de aumento.

Evitar el uso concomitante de venetoclax con inhibidores moderados de la CYP3A en la iniciación y durante la fase de aumento. Considerar tratamientos alternativos. Si se debe usar un inhibidor moderado de la CYP3A, reducir al menos dos veces las dosis

Composición:

- Cada tableta contiene 47.7mg de Osimertinib mesilato
- Cada tableta contiene 95.4 mg Osimertinib mesilato equivalente a 80 mg Osimertinib

Forma Farmacéutica: Tableta

Indicaciones:

Tagrisso® (osimertinib) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer pulmonar de células no pequeñas (NSCLC) positivo para mutación del receptor del factor de crecimiento epidérmico EGFR T790M localmente avanzado o metastásico.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al producto.
- No se debe usar Hierba de San Juan cuando se está tomando Tagrisso®

Precauciones y advertencias:

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

Reacciones Adversas:

Efectos Indeseables

Resumen general del perfil de seguridad

Los datos de seguridad de Tagrisso® reflejan exposición de 411 pacientes con NSCLC positivo para mutación T790M, previamente tratados, quienes recibieron Tagrisso® a una dosis de 80 mg diarios. Aún no están disponibles datos comparativos de seguridad de estudios clínicos aleatorizados. La mayoría de reacciones adversas fueron de severidad Grado 1 o Grado 2. Las reacciones medicamentosas adversas (ADRs) reportadas con mayor frecuencia fueron diarrea (42%) y rash (erupción cutánea) (24%). Los eventos adversos Grado 3 y Grado 4 con Tagrisso® a través de ambos estudios fueron 26% y

1.2%, respectivamente. En pacientes tratados con Tagrisso® 80 mg una vez al día, se hicieron reducciones de la dosis a causa de ADRs en 3.4% de los pacientes. La discontinuación debido a eventos adversos o parámetros de laboratorio anormales fue de 5.6%.

Lista tabulada de reacciones adversas

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

Se han identificado las siguientes reacciones medicamentosas adversas (ADRs) en estudios clínicos con pacientes que estaban recibiendo Tagrisso® como tratamiento para el NSCLC. La evaluación de seguridad informada a continuación se basa en los 411 pacientes positivos para mutación EGFR, que recibieron TAGRISSE® a una dosis de 80 mg diarios. Los pacientes con una historia médica pasada de EPI, EPI inducida por medicamento, neumonitis por radiación que requirió tratamiento con esteroide, o cualquier evidencia de EPI clínicamente activa, fueron excluidos de estudios clínicos. Los pacientes con alteraciones clínicamente importantes en el ritmo y conducción, según lo cuantificado a través de electrocardiograma (ECG) en reposo (por ej., intervalo QTc mayor de 470 ms), fueron excluidos de estos estudios. Las reacciones medicamentosas adversas se enumeran de acuerdo con la clase de órganos y sistemas (SOC) en el MedDRA. Dentro de cada clase de órganos y sistemas, las reacciones medicamentosas adversas se califican según la frecuencia, colocando en primer lugar las reacciones más frecuentes. Dentro de cada agrupación de frecuencia, las reacciones medicamentosas adversas se presentan en orden decreciente de gravedad. Además, la categoría de frecuencia correspondiente para cada ADR se basa en la convención CIOMS III y se define como se indica a continuación: muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($> 1/100$ a $< 1/10$); infrecuente ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1000$); muy rara ($< 1/10,000$); desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles). Esta sección incluye solo datos derivados de estudios completados en los cuales se conoce la exposición del paciente. Los datos de la Tabla 2 son acumulativos de la extensión de los estudios AURA (Fase II) y AURA 2; solo se resumen eventos para pacientes que hubieran recibido al menos una dosis de TAGRISSE®.

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

MedDRA SOC	Término en el MedDRA	Descriptor CIOMS/ frecuencia general (todos los grados CTCAE ^b)	Frecuencia de grado 3- 4 según el CTCAE
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Enfermedad pulmonar intersticial ^c	Frecuentes (2.7%) ^d	0.7%

Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Muy frecuente (42%)	1%
	Estomatitis	Muy frecuente (12%)	0%
Trastorno ocular	Queratitis ^e	Infrecuente (0.5%)	0%
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Erupción cutánea (Rash) ^f	Muy frecuente (41%)	0.5%
	Piel seca ^g	Muy frecuente (31%)	0%
	Paroniquia ^h	Muy frecuente (25%)	0%
	Prurito ⁱ	Muy frecuente (14%)	0%
Investigaciones	Prolongación del intervalo QTc ^j	Infrecuente (0.2%)	
Hallazgos basados en resultados de pruebas presentados como cambios de grado según el CTCAE	Disminución del recuento plaquetario ^k	Muy frecuente (54%)	1.2%
	Disminución de los leucocitos ^k	Muy frecuente (67%)	1.2%
	Disminución de los neutrófilos ^k	Muy frecuente (33%)	3.4%

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

- b Criterios de Terminología Común del Instituto Nacional de Cáncer (NCI) para Eventos Adversos, versión 4.0.
- c Incluye casos informados dentro de los términos agrupados: Enfermedad pulmonar intersticial y neumonitis.
- d Se informaron 4 eventos grado 5 según el CTCAE (fatales).
- e Incluye casos reportados dentro de los términos agrupados: queratitis, queratitis punteada, erosión corneal, defecto del epitelio corneal, defecto corneal.
- f Incluye casos informados dentro de los términos agrupados como EAs de rash: Rash, rash generalizado, rash eritematoso, rash macular, rash maculopapular, rash papuloso, rash pustuloso, eritema, foliculitis, acné, dermatitis y dermatitis acneiforme.

- g Incluye casos informados dentro de los términos agrupados: Piel seca, fisuras cutáneas, xerosis, eczema.
- h Incluye casos informados dentro de los términos agrupados: Trastornos ungueales, trastornos del lecho ungueal, inflamación del lecho ungueal, sensibilidad del lecho ungueal, decoloración ungueal, trastorno ungueal, toxicidad ungueal distrofia ungueal, infección ungueal, estrías ungueales, onicoclasia, onicolisis, onicomadesis, paroniquia.
- i Incluye casos reportados dentro de los términos agrupados: prurito, prurito generalizado, prurito palpebral.
- j Representa la incidencia de pacientes que tenían una prolongación del intervalo QTc > 500 ms
- k Representa la incidencia de hallazgos de laboratorio, no de eventos adversos informados.

Poblaciones especiales

Ancianos

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

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

Interacciones farmacocinéticas

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

Sustancias activas que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de Osimertinib

Estudios in vitro han demostrado que el metabolismo de Fase I de Osimertinib se lleva a cabo predominantemente a través de CYP3A4 y CYP3A5. En un estudio clínico farmacocinético en pacientes, Tagrisso® coadministrado con 200 mg de itraconazol dos veces al día (un inhibidor potente CYP3A4) no tuvieron efecto clínicamente significativo sobre la exposición de Osimertinib (área bajo la curva (AUC) aumentada un 24% (IC

90% 15, 35) y $C_{\text{máx}}$ disminuida -20% (IC 90% -27, -13). Por lo tanto, los inhibidores de CYP3A4 no tienen probabilidad de afectar la exposición de Osimertinib.

Sustancias activas que pueden reducir las concentraciones plasmáticas de osimertinib

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

Efecto de sustancias activas reductoras del ácido gástrico sobre Osimertinib

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

Sustancias activas cuyas concentraciones plasmáticas pueden ser alteradas por Tagrisso®

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

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

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

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo Etario:

Posología y método de administración:

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

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

Posología

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

Dosis omitida

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

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

Ajustes de la dosis

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

Tabla 2. Modificaciones de la dosis recomendada de Tagrisso®

Órgano blanco	Reacción adversa ^a	Modificación de la dosis
Pulmonar	EPI/Neumonitis	Descontinuar TAGRISSO® en forma permanente.
Cardíaco	Intervalo QTc mayor de 500 mseg en al menos 2 ECGs separados.	Suspender TAGRISSO® hasta que el intervalo QTc sea menor de 481 mseg o la recuperación hasta el nivel basal si el QTc inicial es mayor o igual a 481 mseg, y luego reiniciar a una dosis reducida (40 mg).
	Prolongación del intervalo QTc con signos/síntomas de arritmia grave.	Descontinuar TAGRISSO® en forma permanente.
Otro	Reacción adversa grado 3 o mayor.	Suspender TAGRISSO® hasta por 3 semanas.
	Si la reacción adversa Grado 3 o mayor mejora	TAGRISSO® se puede reiniciar a la

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

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

Poblaciones especiales de pacientes

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

Población pediátrica y adolescentes:

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

Método de administración:

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

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

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

Ancianos (>65 años):

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

Daño hepático:

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

Daño renal:

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

Condición de venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta ante la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017004312 de 30 de marzo de 2017 emitido con base en el concepto del Acta No. 03 de 2017 numeral 3.1.1.2., con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica.
- Protección de datos de la Información no divulgada según decreto 2085 de 2002.
- Inserto para paciente: Fuente: Doc ID-003393122 Versión 1.0. Basado en: CPIL 27 Septiembre 2016.
- Información para prescribir clave 1-2017, fecha de preparación de la versión: Abril 2017
- Inserto profesional Fuente: Doc ID-003393114 Versión 2.0. Basado en: CDS 12 Abril 2017

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.

Raras ($\geq 0,01\%$ - $<0,1\%$)

Muy raras ($<0,01\%$ o desconocido)

En algunos casos, se puede presentar reacciones de hipersensibilidad (urticaria, sarpullido).

En casos individuales se pueden presentar trastornos gastrointestinales tales como náuseas u otros síntomas que han sido documentados en estudios clínicos. Aún no se ha documentado suficientemente una relación causal de la vitamina B1, ni una posible dependencia de la dosis.

Interacciones: La tiamina se inactiva por 5-fluorouracilo, ya que 5-fluorouracilo inhibe competitivamente la fosforilación del pirofosfato de tiamina

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Tabletas 150 mg

Para la prevención de la deficiencia de vitamina B1:	150 mg 1 vez al día.
Para el tratamiento de la deficiencia de vitamina B1:	150 – 300 mg 1 vez al día. En casos especiales, se puede aumentar la dosis.
Para el tratamiento de determinados trastornos nerviosos (polineuropatía), causada por la deficiencia de vitamina B1 se puede:	Inicialmente al menos 2 veces al día, en casos especiales 3 veces al día, 1 comprimido recubierto por un período de al menos 3 semanas, y posteriormente un tratamiento adicional de 1-2 comprimidos recubiertos 1 vez al día.

Las tabletas recubiertas deben tragarse enteros con un poco de líquido.

La duración de su uso depende del éxito de la terapia.

Para el tratamiento de neuropatías se debe tomar Milgamma® por un periodo inicial de por lo menos 3 semanas. Posteriormente, el tratamiento de mantenimiento se rige por la respuesta terapéutica con 150 ó 300 mg dependiendo del éxito de la terapia

Grupo etario: adultos

Condición de venta: No específica

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

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

Composición:

Cada tableta contiene 150 mg de benfotiamina

Cada tableta contiene 300 mg de benfotiamina

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas

Indicaciones: Las aplicaciones seguras para los monopreparados, se utiliza para el tratamiento de la deficiencia de vitamina B1, siempre que éstas no se puedan resolver nutricionalmente.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la benfotiamina, tiamina o cualquiera de los otros componentes.

Precauciones y advertencias: Los pacientes que padecen inusual intolerancia hereditaria a la fructosa, con mala absorción de glucosa-galactosa, o deficiencia de sacarasa-isomaltasa no deben tomar benfotiamina

Reacciones adversas: En la evaluación de las reacciones adversas las frecuencias se definen como:

Muy frecuentes ($\geq 10\%$)

Frecuentes ($\geq 1\% - <10\%$)

Poco frecuentes ($\geq 0,1\% - <1\%$)

Raras ($\geq 0,01\% - <0,1\%$)

Muy raras ($<0,01\%$ o desconocido)

En algunos casos, se puede presentar reacciones de hipersensibilidad (urticaria, sarpullido).

En casos individuales se pueden presentar trastornos gastrointestinales tales como náuseas u otros síntomas que han sido documentados en estudios clínicos. Aún no se ha documentado suficientemente una relación causal de la vitamina B1, ni una posible dependencia de la dosis.

Interacciones: La tiamina se inactiva por 5-fluorouracilo, ya que 5-fluorouracilo inhibe competitivamente la fosforilación del pirofosfato de tiamina

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Tabletas 150 mg

Para la prevención de la deficiencia de vitamina B1:	150 mg 1 vez al día.
Para el tratamiento de la deficiencia de vitamina B1:	150 – 300 mg 1 vez al día. En casos especiales, se puede aumentar la dosis.
Para el tratamiento de determinados trastornos nerviosos (polineuropatía), causada por la deficiencia de vitamina B1 se puede:	Inicialmente al menos 2 veces al día, en casos especiales 3 veces al día, 1 comprimido recubierto por un período de al menos 3 semanas, y posteriormente un tratamiento adicional de 1-2 comprimidos recubiertos 1 vez al día.

Las tabletas recubiertas deben tragarse enteros con un poco de líquido. La duración de su uso depende del éxito de la terapia.

Para el tratamiento de neuropatías se debe tomar Milgamma® por un periodo inicial de por lo menos 3 semanas. Posteriormente, el tratamiento de mantenimiento se rige por la respuesta terapéutica con 150 ó 300 mg dependiendo del éxito de la terapia

Grupo etario: adultos

Condición de venta: con fórmula médica

Norma Farmacológica: 21.1.0.0.N10

Los reportes e informes de Farmacovigilancia deben presentarse a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos – Grupo Programas Especiales -

Farmacovigilancia, con la periodicidad establecida en la Resolución N° 2004009455 del 28 de mayo de 2004.

3.1.3. PRODUCTO BIOLÓGICO

3.1.3.2 JINTROPIN AQ 30UI/3ML/10MG JINTROPIN AQ 15 UI / 5 MG / 3 ML CARTUCHO

Expediente : 20040448
 Radicado : 2017037885
 Fecha : 21/03/2017
 Interesado : Laboratorios Delta S.A.S.
 Fabricante : Genesciences Pharmaceuticas Co

Composición:

Cada 3 mL contiene 10mg de Hormona de Crecimiento Humano Recombinante
 Cada 3 mL contiene 5mg de Hormona de Crecimiento Humano Recombinante

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Pacientes pediátricos: la somatropina está indicada en el tratamiento a largo plazo de pacientes pediátricos que muestran falta de crecimiento debido a una secreción inadecuada de la hormona de crecimiento endógena normal. 2. La somatropina está indicada para el tratamiento de estatura corta asociada al síndrome de turner en pacientes cuyas epífisis no están cerradas. 3. Pacientes adultos: la somatropina está indicada como sustitución de las hormonas de crecimiento endógenas en adultos con pronunciada deficiencia de dichas hormonas. 4. La somatropina también está indicada en el tratamiento de retardo del crecimiento en pre-púberes con insuficiencia renal crónica. 5. La somatropina también está indicada en el tratamiento a largo plazo de pacientes pediátricos nacidos con baja talla para su edad gestacional (sus siglas SGA) que han fallado en manifestar su crecimiento compensatorio a la edad

Contraindicaciones: No debe ser usado en individuos con fusión epifisiaria o epífisis cerrada. No debe ser usado cuando existe cualquier evidencia de actividad tumoral lesiones intracraneales debe ser inactiva y terapia anti-tumoral completada antes del inicio de la terapia, el uso del producto debe discontinuarse en caso que exista evidencia de crecimiento de tumores. Podría inducir la resistencia a la insulina y subsecuentemente los pacientes deben ser observados por síntomas de intolerancia a la glucosa. Debe tomarse cuidado especial con dosis de glucocorticoides cuando es administrada a paciente con coexistente deficiencia de ACTH. Hígado: puede ocurrir incremento de GOT, GPT y ALP. Sistema digestivo: puede ocurrir, náuseas, vómitos y

dolor abdominal. Sistema óseo y muscular: puede existir malformación espinal, parálisis periódicas. Otros: sensación de quemazón y dolor en la zona de la inyección, edema, dolor de cabeza, la pérdida de pannículos adiposos, puede ocurrir un incremento de glóbulos blancos, ácidos grasos libre y un incremento en fosfato sérico

Precauciones y Advertencias: El diagnóstico de confirmación es necesario antes de iniciar el tratamiento. La terapia con jintropin aq debe ser prescrita directamente por médicos cualificados. En los pacientes con diabetes mellitus, la dosis de insulina puede exigir un ajuste por los médicos antes del tratamiento jintropin aq. La terapia simultánea con glucocorticoides inhibe el efecto promotor del crecimiento de jintropin aq. Los pacientes con deficiencia de ACTH deben tener cuidadosamente su dosis ajustada de reemplazo de glucocorticoides para evitar un efecto inhibitor sobre el crecimiento. Puede desarrollarse hipotiroidismo durante la terapia con jintropin AQ en muy pocos pacientes, el cual debe ser corregido con prontitud para evitar que se vea comprometido el efecto terapéutico de jintropin AQ. Por lo tanto, la función tiroidea deben ser controlada periódicamente durante la administración de jintropin AQ, y el reemplazo de la hormona tiroidea se debe iniciar si es necesario. Puede ocurrir deslizamiento de la epífisis femoral en pacientes con trastornos endocrinos (incluyendo GHD). Se debe realizar una evaluación cuidadosa si esto ocurre durante el tratamiento jintropin AQ. Algunas veces jintropin AQ puede reducir la sensibilidad a la insulina. Los pacientes deben ser estrechamente monitoreados para la prueba de intolerancia a la glucosa. El tratamiento con insulina puede ser necesario si la glucosa en sangre supera 10 mmol/l durante el tratamiento. Si la glucosa en sangre no pueden ser controlada con una dosis de insulina que exceda 150 IU/día, interrumpa el tratamiento jintropin AQ. El sitio de la inyección debe ser variado para evitar lipoatrofia. En los atletas deben administrar con precaución jintropin AQ. Jintropin no debe utilizarse en pacientes con hipersensibilidad conocida a la tetraciclina.

Reacciones Adversas:

- Jintropin AQ® puede causar hiperglicemia temporal, la cual regresa a la normalidad después de discontinuar el tratamiento.
- En ensayos clínicos en niños de corta estatura, se han notado efectos secundarios en aproximadamente el 1% de los sujetos. Los efectos más comunes son respuesta local temporal en los sitios de la inyección (tales como dolor, entumecimiento, enrojecimiento e hinchazón y etc.) y síntomas de retención de fluido (tales como edema periférico, artralgia, y mialgia). Estos efectos secundarios tienen un inicio precoz tras iniciar la terapia, pero con una reducción en la incidencia y la prevalencia en el tiempo que rara vez influyen en las actividades diarias.

- Durante el tratamiento a largo plazo con Jintropin AQ®, unos pocos pacientes pueden desarrollar anticuerpos a las proteínas. La afinidad de los anticuerpos es usualmente baja, y no tiene significancia clínica exacta. Sin embargo, si no se observa el efecto de crecimiento esperado, hay una posibilidad de la formación de anticuerpos se presente en el cuerpo. Si la afinidad excede 2 mg / L, este podría interferir con el tratamiento.

Interacciones: El tratamiento simultáneo con glucocorticoides puede inhibir el efecto de Jintropin AQ®. En general, la dosis de glucocorticoides no puede exceder de 10-15mg CORT/m² de superficie. La tasa de crecimiento puede ser mayor por la combinación con otras asociaciones no esteroides andrógenos

Dosificación y Grupo Etario: La dosis de administración debe ser individual para cada paciente, y la misma debe ser recomendada solo por el médico tratante.

Para el efecto de promover el crecimiento en los niños, la dosis recomendada es 0.1-0.15UI/kg/día, una vez al día, en inyección subcutánea. El período de tratamiento es de 3 meses a 3 años, o de acuerdo a lo prescrito por el médico.

La dosis puede exigir un ajuste individual de la terapia. En general, se inicia con dosis pequeñas, por ejemplo, 0.5UI (0.17mg) / día hasta dosis de 0.02UI/kg/día, que es igual a 0.007mg/kg/día, después de 1-2 meses de tratamiento, la dosis puede ser modulada gradualmente a 0.04UI/kg/día, que es igual a 0.013mg/kg/día

Vía de Administración: Subcutánea

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe certificar que el producto no ha tenido modificaciones en su composición y sus procesos de fabricación que pudieran afectar la seguridad y eficacia del producto.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe retirar del inserto la expresión “en los atletas se debe administrar con precaución Jintropin AQ®” y en su lugar debe mencionar que este medicamento no está indicado para aumentar la masa muscular o mejorar el rendimiento deportivo.

Así mismo, la Sala considera que en contraindicaciones se debe incluir retinopatía diabética proliferativa e hipersensibilidad e incluir en el inserto. La Sala, considera que el interesado debe aclarar en precauciones y advertencias la siguiente frase que se encuentra incluida: “Jintropin no debe utilizarse en pacientes con hipersensibilidad conocida a la tetraciclina”.

Finalmente, la Sala llama la atención sobre el no reporte de efectos adversos, deben ajustarse a la normatividad vigente.

3.1.3.3 IMMUNOHBS®

Expediente : 19990478
Radicado : 2017042105
Fecha : 28/03/2017
Interesado : Kedrion S.P.A
Fabricante : Kedrion S.P.A.

Composición: Cada mL contiene 180UI de Immunoglobulina Humana Anti Hepatitis, Proteínas Humanas 100-180mg de las cuales inmunoglobulina humana no menos del 90%.

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Immunohbs se usa en las siguientes terapias:

- Para prevenir las recaídas de la hepatitis B después del trasplante de hígado debido a insuficiencia hepática causada por hepatitis B.
- para dar rápida disponibilidad de anticuerpos contra el virus de la hepatitis B y, por lo tanto, prevenir la hepatitis B en los siguientes casos:
 - en caso de exposición accidental en sujetos no inmunizados (es decir, las personas que no están vacunadas contra el virus de la hepatitis B; incluidas las personas que no están completamente vacunadas o cuyo ciclo de vacunación no se conoce);
 - en pacientes en hemodiálisis (es decir, en pacientes con grave insuficiencia renal que requiere una purificación de la sangre a través de un riñón artificial), hasta que la vacunación sea eficaz;
 - en el recién nacido con madre portadora del virus de la hepatitis B;
 - en sujetos que no han manifestado una respuesta inmunitaria después de la vacunación (es decir, en las personas cuya vacunación no ha sido eficaz) y para los cuales se requiere una prevención permanente por el riesgo persistente de contraer la hepatitis B

Contraindicaciones: Si es alérgico (hipersensible) a las inmunoglobulinas humanas o a alguna sustancia contenida en Immunohbs.

Por ejemplo, si usted tiene una deficiencia de inmunoglobulinas A (IgA), puede desarrollar anticuerpos contra la inmunoglobulina A en la sangre. Immunohbs contiene pequeñas cantidades de IgA y, por lo tanto, podrían manifestarse graves reacciones alérgicas.

En este caso el médico debe evaluar el beneficio del tratamiento con Immunohbs contra el riesgo potencial de reacciones alérgicas

Precauciones y Advertencias:

Prestar particular atención con Immunohbs

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a usar immunohbs.

Quien le administra Immunohbs debe asegurarse de que el producto no sea inyectado en un vaso sanguíneo, esto podría provocar una crisis aguda del sistema circulatorio, conocida como shock.

Si usted es portador de HBsAg, no existen ventajas en la administración de este producto.

Son raras las reacciones reales de hipersensibilidad.

Raramente, las inmunoglobulinas anti-hepatitis B pueden causar una bajada brusca de presión en la sangre con trastornos respiratorios, desmayos, a veces fiebre y reacciones cutáneas (reacción anafiláctica). Esto puede suceder incluso si usted ha tolerado tratamientos anteriores con inmunoglobulinas.

Si su médico o quien le administra el medicamento, sospechase de una reacción de tipo alérgico o anafiláctico, deberá interrumpir inmediatamente la inyección. En caso de shock, su médico deberá seguir el tratamiento médico estándar para el shock.

El producto contiene 3,9 mg de sodio por ml. Esto debe ser considerado, si usted sigue una dieta baja en sodio, en base a la cantidad total de producto que se le debe administrar.

Cuando los medicamentos son preparados a partir de la sangre o el plasma humano, se adoptan algunas medidas para prevenir la transmisión de infecciones a los pacientes.

Estas medidas incluyen:

- una atenta selección de los donantes de sangre y de plasma para asegurar que los donantes potencialmente infectados sean excluidos;
- el control de cada donación para asegurarse de que no existan agentes infecciosos y/o virus;

- la introducción, durante los procesos de elaboración, de fases capaces de inactivar o eliminar los virus.

A pesar de estas medidas, cuando se administran especialidades medicinales preparadas de sangre o plasma humano, no se puede excluir completamente la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos. Esto es válido también para los virus u otros tipos de agentes infecciosos, emergentes o desconocidos.

Las medidas adoptadas son consideradas eficaces para los virus con envoltura lipídica como el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB), el virus de la hepatitis C (VHC) y para el virus sin envoltura lipídica de la hepatitis A (VHA).

Las medidas adoptadas tienen un efecto limitado frente a los virus sin envoltura lipídica como el parvovirus B19.

Las inmunoglobulinas no han sido asociadas a infecciones de hepatitis A o de parvovirus B19 probablemente porque los anticuerpos contra estas infecciones, que están contenidos en el producto, tienen capacidad de protección.

Se recomienda encarecidamente que cada vez que usted reciba una dosis de Immunohbs, se registren el nombre y el número de lote, a fin de mantener la trazabilidad del lote utilizado.

Efectos sobre los análisis de sangre

Si debe hacer un análisis de sangre después que se le ha administrado Immunohbs, comuníquelo al enfermero o al médico que usted ha tomado este medicamento.

Immunohbs puede interferir con algunos análisis para los anticuerpos de los glóbulos rojos.

Población pediátrica

No se requieren medidas o controles específicos para la población pediátrica.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Consulte con el médico o farmacéutico antes de tomar cualquier medicamento.

Embarazo

La seguridad de uso de este producto medicinal durante el embarazo no ha sido establecida mediante estudios clínicos controlados y, por lo tanto, debe ser administrado con cuidado en mujeres embarazadas o madres que amamantan.

La experiencia clínica con inmunoglobulinas sugiere que no se deberían manifestar efectos perjudiciales, durante el embarazo, en el feto o en el recién nacido.

Lactancia

Las inmunoglobulinas se excretan en la leche y pueden contribuir a la transmisión de anticuerpos protectores al recién nacido.

Fertilidad

La experiencia clínica con inmunoglobulinas sugiere que no se deberían manifestar efectos adversos en la fertilidad.

Conducción de vehículos y uso de maquinaria

No se han observado efectos sobre la capacidad de conducir o utilizar máquinas

Reacciones adversas: Al igual que todos los medicamentos, Immunohbs puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

La siguiente tabla ha sido elaborada en base a la clasificación por órganos y sistemas MedDRA (SOC y nivel de término preferido).

Las frecuencias han sido evaluadas en base a las siguientes convenciones: muy común ($\geq 1/10$); común ($\geq 1/100$, $< 1/10$); no común ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$); muy raro ($< 1/10,000$), no conocida (la frecuencia no puede ser definida en base a los datos disponibles).

No existen datos relevantes sobre la frecuencia de los efectos adversos obtenidos de estudios clínicos. Se han indicado los siguientes efectos adversos:

Clasificación por órganos y sistemas según MedDRA	Efectos adversos	Frecuencia
Trastornos del sistema inmunitario	Hipersensibilidad, shock anafiláctico	No conocida
Patologías del sistema nervioso	Cefalea	No conocida
Patologías cardíacas	Taquicardia	No conocida
Patologías vasculares	Hipotensión	No conocida
Patologías gastrointestinales	Nausea, Vómito	No conocida Muy raro
Patologías de la piel y del tejido subcutáneo	Reacciones cutáneas, Eritema, Picazón	No conocida
Patologías del sistema musculoesquelético y del tejido conectivo	Artralgia	No conocida
Patologías sistémicas y condiciones relativas al lugar de administración	Fiebre	No conocida
	Malestar, escalofríos	No conocida
	En el lugar de la inyección:dolor	No común
	Tumefacción, eritema, endurecimiento, calor, prurito, erupción cutánea	No conocida

Para mayor información sobre la seguridad relativa a la posible transmisión de infecciones, ver el punto 2 “Qué necesita saber antes de empezar a usar Immunohbs”. Si un efecto adverso cualquiera empeora, o se observa la manifestación de un efecto adverso no presente en este folio, informe a médico.

Población pediátrica

La frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas no deberían ser diferentes a las de la población adulta

Interacciones: immunohbs no debe ser mezclado con otros productos medicinales.

Vacunas compuestas por virus vivos atenuados

Immunohbs puede interferir con el desarrollo de una respuesta inmunitaria a las vacunas a base de virus vivos atenuados, como los del sarampión, la rubeola, la parotiditis y la varicela. La administración de inmunoglobulinas puede alterar la eficacia de estas vacunas por un periodo que puede durar hasta 3 meses.

Después de la administración de Immunohbs debe pasar un intervalo de al menos 3 meses antes de efectuar la vacunación con vacunas de virus vivos atenuados.

En cambio, después de la vacunación con vacunas de virus vivos atenuados, deberían pasar 3 o 4 semanas antes de administrar las inmunoglobulinas humanas anti-hepatitis B. En caso de que sea necesaria antes la administración de inmunoglobulinas humanas anti-hepatitis B, se debe efectuar una nueva vacunación tres meses después de la administración de las inmunoglobulinas humanas anti-hepatitis B.

Vía de administración: Intramuscular

Dosificación y Grupo etario: Dosis

El médico establecerá cuál es la dosis adecuada para usted.

Las dosis generalmente utilizadas son las siguientes:

Para prevenir las recaídas de la hepatitis B después del trasplante de hígado debido a insuficiencia hepática causada por hepatitis B:

Adultos

2000 UI cada 15 días.

Para el tratamiento a largo plazo, la dosificación debe tener en cuenta los niveles séricos de anticuerpos anti HBsAg sobre el umbral de 100 UI/l en los pacientes VHB-ADN negativos y sobre 500 UI/l en los pacientes VHB-ADN positivos. Se debe modificar dicha posología en el tratamiento a largo plazo para garantizar el mantenimiento de los niveles séricos de anticuerpos anti HBsAg sobre el umbral de 100 UI/l en los pacientes VHB-ADN negativos y sobre 500 UI/l en los pacientes VHB-ADN positivos.

Si es apropiado, se debe considerar el uso simultáneo de agentes viroestáticos adecuados como estándar en la profilaxis de las reinfecciones de hepatitis B.

Población pediátrica

No existe un uso documentado de IMMUNOHBs en la población pediátrica para la profilaxis de las recaídas de la infección por virus de la hepatitis B después del trasplante de hígado debido a insuficiencia hepática causada por hepatitis B.

Para prevenir la hepatitis B en los siguientes casos:

Prevención de la hepatitis B en caso de exposición accidental en sujetos no inmunizados:

al menos 500 UI, en base a la intensidad de la exposición, lo antes posible después de la exposición, y preferentemente dentro de las 24-72 - horas siguientes.

Inmunoprofilaxis de la hepatitis B en pacientes en hemodiálisis:

8-12 UI/kg hasta un máximo de 500 UI, cada 2 meses hasta que la vacunación sea eficaz.

Prevención de la hepatitis B en el recién nacido con madre portadora del virus de la hepatitis B, al nacer o lo antes posible después del nacimiento:

30-100 UI/kg. Puede ser necesario repetir la administración de las inmunoglobulinas anti-hepatitis B hasta que la vacunación sea eficaz.

En todas estas situaciones, se recomienda encarecidamente la vacunación contra el virus de la hepatitis B. La primera dosis de la vacuna y las inmunoglobulinas humanas anti-hepatitis B pueden ser inyectadas el mismo día, pero en lugares diferentes.

En sujetos que no han manifestado una respuesta inmunitaria después de la vacunación (anticuerpos anti HBs no estimables) y para quienes es necesaria una prevención permanente, se puede considerar la administración de 500 UI en adultos y 8 UI/kg en niños, cada 2 meses; se considera que un título de anticuerpos de protección mínima es 10 mUI/ml

Condición de venta: Venta con fórmula médica

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos con el fin de continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica.
- Inserto allegado mediante radicado No. 2017042105

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que, tratándose de una renovación, el interesado debe allegar información de seguridad poscomercialización analizada en donde se se incluya la información generada en el país (Colombia).

Adicionalmente, el interesado debe certificar que el producto no ha tenido modificaciones en su composición y sus procesos de fabricación que pudieran afectar la seguridad y eficacia del producto.

Por último, la Sala considera que se debe mantener en contraindicaciones trombocitopenia severa y desordenes de la coagulación.

3.1.3.4 IMMUNOHBS® 1000UI/3mL

Expediente : 20043558
 Radicado : 2017041390
 Fecha : 27/03/2017
 Interesado : Vitalis S A C I
 Fabricante : Kedrion S.p.A.

Composición: Cada mL contiene 334UI de Immunoglobulina Humana Anti Hepatitis, Proteínas Humanas 100-180mg de las cuales inmunoglobulina humana no menos del 90%.

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Immunohbs se usa en las siguientes terapias:

- Para prevenir las recaídas de la hepatitis B después del trasplante de hígado debido a insuficiencia hepática causada por hepatitis B.
- para dar rápida disponibilidad de anticuerpos contra el virus de la hepatitis B y, por lo tanto, prevenir la hepatitis B en los siguientes casos:
 - en caso de exposición accidental en sujetos no inmunizados (es decir, las personas que no están vacunadas contra el virus de la hepatitis B; incluidas las personas que no están completamente vacunadas o cuyo ciclo de vacunación no se conoce);
 - en pacientes en hemodiálisis (es decir, en pacientes con grave insuficiencia renal que requiere una purificación de la sangre a través de un riñón artificial), hasta que la vacunación sea eficaz;
 - en el recién nacido con madre portadora del virus de la hepatitis B;
 - en sujetos que no han manifestado una respuesta inmunitaria después de la vacunación (es decir, en las personas cuya vacunación no ha sido eficaz) y para los

cuales se requiere una prevención permanente por el riesgo persistente de contraer la hepatitis B

Contraindicaciones: Si es alérgico (hipersensible) a las inmunoglobulinas humanas o a alguna sustancia contenida en Immunohbs.

Por ejemplo, si usted tiene una deficiencia de inmunoglobulinas A (IgA), puede desarrollar anticuerpos contra la inmunoglobulina A en la sangre. Immunohbs contiene pequeñas cantidades de IgA y, por lo tanto, podrían manifestarse graves reacciones alérgicas.

En este caso el médico debe evaluar el beneficio del tratamiento con Immunohbs contra el riesgo potencial de reacciones alérgicas.

Precauciones y Advertencias: Prestar particular atención con Immunohbs

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a usar Immunohbs.

Quien le administra Immunohbs debe asegurarse de que el producto no sea inyectado en un vaso sanguíneo, esto podría provocar una crisis aguda del sistema circulatorio, conocida como shock.

Si usted es portador de HBsAg, no existen ventajas en la administración de este producto.

Son raras las reacciones reales de hipersensibilidad.

Raramente, las inmunoglobulinas anti-hepatitis B pueden causar una bajada brusca de presión en la sangre con trastornos respiratorios, desmayos, a veces fiebre y reacciones cutáneas (reacción anafiláctica). Esto puede suceder incluso si usted ha tolerado tratamientos anteriores con inmunoglobulinas.

Si su médico o quien le administra el medicamento, sospechase de una reacción de tipo alérgico o anafiláctico, deberá interrumpir inmediatamente la inyección. En caso de shock, su médico deberá seguir el tratamiento médico estándar para el shock.

El producto contiene 3,9 mg de sodio por ml. Esto debe ser considerado, si usted sigue una dieta baja en sodio, en base a la cantidad total de producto que se le debe administrar.

Cuando los medicamentos son preparados a partir de la sangre o el plasma humano, se adoptan algunas medidas para prevenir la transmisión de infecciones a los pacientes. Estas medidas incluyen:

- una atenta selección de los donantes de sangre y de plasma para asegurar que los donantes potencialmente infectados sean excluidos;
- el control de cada donación para asegurarse de que no existan agentes infecciosos y/o virus;
- la introducción, durante los procesos de elaboración, de fases capaces de inactivar o eliminar los virus.

A pesar de estas medidas, cuando se administran especialidades medicinales preparadas de sangre o plasma humano, no se puede excluir completamente la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos. Esto es válido también para los virus u otros tipos de agentes infecciosos, emergentes o desconocidos.

Las medidas adoptadas son consideradas eficaces para los virus con envoltura lipídica como el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB), el virus de la hepatitis C (VHC) y para el virus sin envoltura lipídica de la hepatitis A (VHA),

Las medidas adoptadas tienen un efecto limitado frente a los virus sin envoltura lipídica como el parvovirus B19.

Las inmunoglobulinas no han sido asociadas a infecciones de hepatitis A o de parvovirus B19 probablemente porque los anticuerpos contra estas infecciones, que están contenidos en el producto, tienen capacidad de protección.

Se recomienda encarecidamente que cada vez que usted reciba una dosis de Immunohbs, se registren el nombre y el número de lote, a fin de mantener la trazabilidad del lote utilizado.

Efectos sobre los análisis de sangre

Si debe hacer un análisis de sangre después que se le ha administrado immunohbs, comuníquelo al enfermero o al médico que usted ha tomado este medicamento.

Immunohbs puede interferir con algunos análisis para los anticuerpos de los glóbulos rojos.

Población pediátrica

No se requieren medidas o controles específicos para la población pediátrica.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Consulte con el médico o farmacéutico antes de tomar cualquier medicamento.

Embarazo

La seguridad de uso de este producto medicinal durante el embarazo no ha sido establecida mediante estudios clínicos controlados y, por lo tanto, debe ser administrado con cuidado en mujeres embarazadas o madres que amamantan.

La experiencia clínica con inmunoglobulinas sugiere que no se deberían manifestar efectos perjudiciales, durante el embarazo, en el feto o en el recién nacido.

Lactancia

Las inmunoglobulinas se excretan en la leche y pueden contribuir a la transmisión de anticuerpos protectores al recién nacido.

Fertilidad

La experiencia clínica con inmunoglobulinas sugiere que no se deberían manifestar efectos adversos en la fertilidad.

Conducción de vehículos y uso de maquinaria

No se han observado efectos sobre la capacidad de conducir o utilizar máquinas

Reacciones adversas: Al igual que todos los medicamentos, IMMUNOHBs puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

La siguiente tabla ha sido elaborada en base a la clasificación por órganos y sistemas MedDRA (SOC y nivel de término preferido).

Las frecuencias han sido evaluadas en base a las siguientes convenciones: muy común ($\geq 1/10$); común ($\geq 1/100$, $< 1/10$); no común ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$); muy raro ($< 1/10,000$), no conocida (la frecuencia no puede ser definida en base a los datos disponibles).

No existen datos relevantes sobre la frecuencia de los efectos adversos obtenidos de estudios clínicos. Se han indicado los siguientes efectos adversos:

Clasificación por órganos y sistemas según MedDRA	Efectos adversos	Frecuencia
Trastornos del sistema inmunitario	Hipersensibilidad, shock anafiláctico	No conocida
Patologías del sistema nervioso	Cefalea	No conocida
Patologías cardíacas	Taquicardia	No conocida
Patologías vasculares	Hipotensión	No conocida
Patologías gastrointestinales	Nausea, Vómito	No conocida Muy raro
Patologías de la piel y del tejido subcutáneo	Reacciones cutáneas, Eritema, Picazón	No conocida
Patologías del sistema musculoesquelético y del tejido conectivo	Artralgia	No conocida
Patologías sistémicas y condiciones relativas al lugar de administración	Fiebre	No conocida
	Malestar, escalofríos	No conocida
	En el lugar de la inyección: dolor	No común
	Tumefacción, eritema, endurecimiento, calor, prurito, erupción cutánea	No conocida

Para mayor información sobre la seguridad relativa a la posible transmisión de infecciones, ver el punto 2 “Qué necesita saber antes de empezar a usar Immunohbs”. Si un efecto adverso cualquiera empeora, o se observa la manifestación de un efecto adverso no presente en este folio, informe a médico.

Población pediátrica

La frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas no deberían ser diferentes a las de la población adulta

Interacciones: Immunohbs no debe ser mezclado con otros productos medicinales.

Vacunas compuestas por virus vivos atenuados

Immunohbs puede interferir con el desarrollo de una respuesta inmunitaria a las vacunas a base de virus vivos atenuados, como los del sarampión, la rubeola, la parotiditis y la varicela. La administración de inmunoglobulinas puede alterar la eficacia de estas vacunas por un periodo que puede durar hasta 3 meses.

Después de la administración de Immunohbs debe pasar un intervalo de al menos 3 meses antes de efectuar la vacunación con vacunas de virus vivos atenuados.

En cambio, después de la vacunación con vacunas de virus vivos atenuados, deberían pasar 3 o 4 semanas antes de administrar las inmunoglobulinas humanas anti-hepatitis B. En caso de que sea necesaria antes la administración de inmunoglobulinas humanas anti-hepatitis B, se debe efectuar una nueva vacunación tres meses después de la administración de las inmunoglobulinas humanas anti-hepatitis B.

Vía de administración: Intramuscular

Dosificación y Grupo etario: Dosis

El médico establecerá cuál es la dosis adecuada para usted.

Las dosis generalmente utilizadas son las siguientes:

Para prevenir las recaídas de la hepatitis B después del trasplante de hígado debido a insuficiencia hepática causada por hepatitis B:

Adultos

2000 UI cada 15 días.

Para el tratamiento a largo plazo, la dosificación debe tener en cuenta los niveles séricos de anticuerpos anti HBsAg sobre el umbral de 100 UI/l en los pacientes VHB-ADN negativos y sobre 500 UI/l en los pacientes VHB-ADN positivos. Se debe modificar dicha posología en el tratamiento a largo plazo para garantizar el mantenimiento de los

niveles séricos de anticuerpos anti HBsAg sobre el umbral de 100 UI/l en los pacientes VHB-ADN negativos y sobre 500 UI/l en los pacientes VHB-ADN positivos.

Si es apropiado, se debe considerar el uso simultáneo de agentes virostáticos adecuados como estándar en la profilaxis de las reinfecciones de hepatitis B.

Población pediátrica

No existe un uso documentado de IMMUNOHBs en la población pediátrica para la profilaxis de las recaídas de la infección por virus de la hepatitis B después del trasplante de hígado debido a insuficiencia hepática causada por hepatitis B.

Para prevenir la hepatitis B en los siguientes casos:

Prevención de la hepatitis B en caso de exposición accidental en sujetos no inmunizados:

al menos 500 UI, en base a la intensidad de la exposición, lo antes posible después de la exposición, y preferentemente dentro de las 24-72 - horas siguientes.

Inmunoprofilaxis de la hepatitis B en pacientes en hemodiálisis:

8-12 UI/kg hasta un máximo de 500 UI, cada 2 meses hasta que la vacunación sea eficaz.

Prevención de la hepatitis B en el recién nacido con madre portadora del virus de la hepatitis B, al nacer o lo antes posible después del nacimiento:

30-100 UI/kg. Puede ser necesario repetir la administración de las inmunoglobulinas anti-hepatitis B hasta que la vacunación sea eficaz.

En todas estas situaciones, se recomienda encarecidamente la vacunación contra el virus de la hepatitis B. La primera dosis de la vacuna y las inmunoglobulinas humanas anti-hepatitis B pueden ser inyectadas el mismo día, pero en lugares diferentes.

En sujetos que no han manifestado una respuesta inmunitaria después de la vacunación (anticuerpos anti HBs no estimables) y para quienes es necesaria una prevención permanente, se puede considerar la administración de 500 UI en adultos y 8 UI/kg en niños, cada 2 meses; se considera que un título de anticuerpos de protección mínima es 10 mUI/ml

Condición de venta: Venta con fórmula médica

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos con el fin de continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica.
- Inserto allegado mediante radicado No. 2017041390

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que, tratándose de una renovación, el interesado debe allegar información de seguridad poscomercialización analizada en donde se se incluya la información generada en el país (Colombia).

Adicionalmente, el interesado debe certificar que el producto no ha tenido modificaciones en su composición y sus procesos de fabricación que pudieran afectar la seguridad y eficacia del producto.

Por último, la Sala considera que se debe mantener en contraindicaciones trombocitopenia severa y desordenes de la coagulación.

3.1.3.5 VENBIG

Expediente : 19989409
 Radicado : 2017041409
 Fecha : 17/03/2017
 Interesado : Vitalis S A C I
 Fabricante : Kedrion S.p.A.

Composición: Cada mL contiene 50mg de proteínas de plasma humana que contienen al menos 95% de inmunoglobulina humana con anticuerpos antihepatitis B no menos de 50 U.I.

Forma farmacéutica: Polvo y disolvente para solución para infusión

Indicaciones: Este medicamento pertenece a un grupo farmacoterapéutico denominado sueros inmunes e inmunoglobulinas.

Venbig es una solución de inmunoglobulinas (proteínas que tienen la función de anticuerpos) humanas anti hepatitis B para uso endovenoso y se usa en las siguientes terapias:

- Para prevenir las recaídas de la hepatitis B después del trasplante de hígado debido a insuficiencia hepática causada por el virus de la hepatitis B en combinación con la terapia antiviral.
- Para dar rápida disponibilidad de anticuerpos contra el virus de la hepatitis B:

- en caso de exposición accidental en sujetos no inmunizados (incluidas las personas que no están completamente vacunadas o cuyo ciclo de vacunación no se conoce);
- en pacientes en hemodiálisis, siempre que la vacunación no haya sido eficaz;
- en el recién nacido con madre portadora del virus de la hepatitis B;
- en sujetos que no han manifestado una respuesta inmunitaria después de la vacunación (anticuerpos anti-hepatitis B no estimables) y para los cuales se requiere una prevención permanente por el riesgo persistente de contraer la hepatitis B

Contraindicaciones: No use Venbig:

Si es alérgico a la inmunoglobulina humana o a cualquier otro de los componentes de este medicamento.

Precauciones y Advertencias: Consulte a su médico, antes de empezar a usar VENBIG. La oclusión de un vaso sanguíneo (trombosis) se ha asociado con la administración de inmunoglobulinas normales para uso endovenoso. Por lo tanto, el médico debe actuar con especial atención en la administración de este medicamento si usted presenta factores de riesgo trombótico.

Los niveles de anticuerpos anti-HBs presentes en su sangre deben ser controlados regularmente.

El médico debe respetar estrictamente la velocidad de infusión recomendada en el punto 3 “Cómo usar VENBIG”; esta condición es fundamental ya que algunas reacciones adversas graves al medicamento pueden ser asociadas a la velocidad de infusión. Además, usted debe estar bajo control y observación adecuados durante todo el periodo de infusión, a fin de detectar la manifestación de cualquier síntoma.

En caso de reacciones adversas, su médico puede decidir si reducir la velocidad de infusión o detener la misma. Además, su médico decidirá el tipo de tratamiento requerido de acuerdo con la naturaleza y la gravedad del efecto adverso.

VENBIG contiene pequeñas cantidades de IgA. Si usted tiene una deficiencia de IgA, podría estar a riesgo de desarrollar potencialmente anticuerpos anti-IgA y podría desarrollar reacciones anafilácticas después de la administración de componentes de la sangre con IgA. Su médico debe evaluar el beneficio del tratamiento con VENBIG contra el riesgo potencial de reacciones de hipersensibilidad.

Raramente, las inmunoglobulinas humanas anti-hepatitis B pueden causar una reducción de la presión arterial con reacción anafiláctica, incluso en el caso de que usted haya tolerado tratamientos previos con inmunoglobulinas humanas.

Si sufre de insuficiencia renal, su médico debe considerar la interrupción del tratamiento con Ig EV. También cuando los casos de disfunción renal y de insuficiencia renal han sido asociados al uso de muchos productos autorizados a base de Ig EV que contienen

diversos excipientes como la sacarosa, la glucosa y la maltosa; los excipientes que contienen sacarosa como estabilizante, representan un altísimo porcentaje del número total. En los pacientes con riesgo por insuficiencia renal aguda o por reacciones adversas tromboembólicas, los productos a base de Ig EV deben ser administrados a la velocidad más baja de infusión y dosis practicables.

La sospecha de reacciones de tipo alérgico o anafiláctico determina la inmediata interrupción de la inyección. En caso de shock, se debe aplicar el tratamiento médico estándar para el shock.

Informe a su médico si al menos una de esas condiciones arriba mencionadas se aplica a usted. Su médico prestará particular atención al prescribirle y administrarle VENBIG.

Después de la terapia con inmunoglobulinas humanas para uso endovenoso, se puede desarrollar anemia hemolítica debido al aumento de captación de glóbulos rojos. Durante el tratamiento con Ig EV, usted será monitorizado para detectar signos clínicos y síntomas de hemólisis.

Análisis de sangre

VENBIG puede interferir con algunos análisis de sangre debido al aumento temporal de diversos anticuerpos que, después de la infusión de inmunoglobulinas se transmiten pasivamente a la sangre; este aumento de anticuerpos puede hacer que algunos análisis de sangre tengan un resultado que podría no ser correcto. La transmisión pasiva de anticuerpos contra los antígenos eritrocitarios, por ej. A, B, D (que determinan el grupo sanguíneo), puede interferir con algunas pruebas serológicas para la detección de los anticuerpos de los glóbulos rojos, por ejemplo la prueba directa de la antiglobulina (prueba de Coombs).

Seguridad viral

Cuando los medicamentos son preparados a partir de la sangre o el plasma humano, se adoptan algunas medidas para prevenir la transmisión de infecciones a los pacientes. Estas medidas incluyen:

- ☐ una atenta selección de los donantes de sangre y de plasma para asegurar que los donantes potencialmente infectados sean excluidos;
- ☐ el control de cada donación y pool de plasma para asegurarse de que no existan agentes infecciosos y/o virus;
- ☐ la introducción, durante los procesos de elaboración, de fases capaces de inactivar o eliminar los virus.

A pesar de estas medidas, cuando se administran especialidades medicinales preparadas de sangre o plasma humano, no se puede excluir completamente la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos. Esto es válido también para los virus u otros tipos de agentes infecciosos, emergentes o desconocidos.

Las medidas adoptadas son consideradas eficaces para los virus con envoltura lipídica como el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB), el virus de la hepatitis C (VHC) y para el virus sin envoltura lipídica de la hepatitis A (VHA).

Las medidas adoptadas tienen un efecto limitado frente a los virus sin envoltura lipídica como el parvovirus B19.

Las inmunoglobulinas no han sido asociadas a infecciones de hepatitis A o de parvovirus B19 probablemente porque los anticuerpos contra estas infecciones, que están contenidos en el producto, tienen capacidad de protección.

Se recomienda encarecidamente que cada vez que usted reciba una dosis de VENBIG, se registren el nombre y el número de lote del producto, a fin de mantener la trazabilidad del lote utilizado.

Niños

No se requieren medidas o monitorizaciones específicas.

Embarazo, lactancia y fertilidad

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

En las mujeres embarazadas y en las madres que están amamantando, se debe usar Venbig con cuidado.

La seguridad de uso de este producto medicinal durante el embarazo no ha sido establecida mediante estudios clínicos controlados. La experiencia clínica con inmunoglobulinas sugiere que no se deberían manifestar efectos perjudiciales, durante el embarazo, en el feto o en el recién nacido.

Las inmunoglobulinas se excretan en la leche y pueden contribuir a la transmisión de anticuerpos protectores al recién nacido.

La experiencia clínica con inmunoglobulinas sugiere que no se deberían manifestar efectos adversos en la fertilidad.

Conducción de vehículos y uso de maquinaria

Venbig no altera o altera ligeramente la capacidad de conducir o utilizar máquinas.

Venbig contiene sodio y sacarosa

Este medicamento contiene 3,6 mg de sodio por ml (3.565 mg/ml). Esto debe ser considerado, si usted sigue una dieta de sodio controlado, en base a la cantidad total de producto que se le debe administrar.

El medicamento contiene hasta 92 mg de sacarosa por ml (91,9 mg/ml). Tener en cuenta en pacientes con riesgo de insuficiencia renal aguda

Reacciones adversas: Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Si observa uno de los siguientes efectos adversos, consulte inmediatamente con el médico o contacte con el hospital más cercano:

- Reacción alérgica (hipersensibilidad). Este efecto adverso en algunos casos puede desarrollar una reacción alérgica aguda (shock anafiláctico).
- Insuficiencia renal aguda

Otros efectos adversos:

- Dolor de cabeza
- Latido cardíaco acelerado (taquicardia)
- Disminución de la presión sanguínea (hipotensión)
- Náusea
- Vómito
- Reacciones cutáneas, rubefacción (eritema), picazón, prurito
- Dolor en las articulaciones (artralgia)
- Fiebre
- Malestar
- Escalofríos

En cuanto al riesgo relativo a los agentes transmisibles.

Otros efectos adversos en niños

No hay datos específicos disponibles en la población pediátrica.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte con su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Si usa más Venbig del que debe

No se conocen los efectos de la sobredosis

Interacciones: Informe al médico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tomar cualquier otro medicamento.

Las inmunoglobulinas humanas anti-hepatitis B para uso endovenoso no deben ser mezcladas con otros productos medicinales.

Vacunas compuestas por virus vivos atenuados

VENBIG puede interferir con el desarrollo de una respuesta inmunitaria a las vacunas a base de virus vivos atenuados, como los del sarampión, la rubeola, la parotiditis y la varicela. La administración de inmunoglobulinas puede alterar la eficacia de estas vacunas por un periodo que puede durar hasta 3 meses. Después de la administración de VENBIG debe pasar un intervalo de al menos 3 meses antes de efectuar la vacunación con vacunas de virus vivos atenuados.

Las inmunoglobulinas humanas anti-hepatitis B deben ser administradas 3 o 4 semanas después de la vacunación con vacunas de virus vivos atenuados; en caso de que la administración de inmunoglobulinas humanas anti-hepatitis B sea necesaria antes, se debe efectuar una nueva vacunación tres meses después de la administración de las inmunoglobulinas humanas anti-hepatitis B.

Vía de administración: Infusión Intravenosa

Dosificación y Grupo etario: Venbig puede ser administrado solo en hospitales, clínicas y sanatorios por parte de médicos u operadores sanitarios.

La dosificación y el esquema de tratamiento dependen de la indicación; el médico establecerá la dosis y el tratamiento adaptado para usted.

Al comenzar la infusión, usted recibirá Venbig a la velocidad mínima de infusión. Si tolera bien la velocidad aplicada, su médico podrá aumentar gradualmente la velocidad de infusión.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos con el fin de continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica.
- Inserto allegado mediante radicado No. 2017041409

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que, tratándose de una renovación, el interesado debe allegar información de

seguridad poscomercialización analizada en donde se se incluya la información generada en el país (Colombia).

Adicionalmente, el interesado debe certificar que el producto no ha tenido modificaciones en su composición y sus procesos de fabricación que pudieran afectar la seguridad y eficacia del producto.

Por último, la Sala considera que se debe mantener en contraindicaciones trombocitopenia severa y desordenes de la coagulación.

3.1.3.6 FIASP®

Expediente : 20125058
Radicado : 2017040496
Fecha : 24/03/2017
Interesado : Novo Nordisk Colombia S.A.S
Fabricante : Novo Nordisk A/S

Composición: Cada mL contiene 100U de Insulina asparta

Forma farmacéutica: Solución para inyección

Indicaciones: Tratamiento de diabetes mellitus en adultos

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

Precauciones y Advertencias: Hipoglucemia

La omisión de una comida o el ejercicio físico intenso no previsto pueden provocar hipoglucemia. Se puede producir hipoglucemia si la dosis de insulina es demasiado elevada con respecto al requerimiento de insulina.

Los pacientes, cuyo control de glucémico mejoro considerablemente, p. ej. mediante un tratamiento intensificado de insulina, pueden experimentar un cambio en sus síntomas habituales de advertencia de hipoglucemia, y se les debe informar al respecto. Los síntomas habituales de advertencia pueden desaparecer en pacientes con diabetes de larga duración.

El momento de hipoglucemia usualmente refleja el perfil de acción en el tiempo de la formulación de insulina administrada. Fiasp® tiene un perfil de acción claro, que ejerce un impacto en la regularidad de la hipoglucemia. Una consecuencia de la

farmacodinamia de Fiasp® es que si la hipoglucemia ocurre, se puede producir poco después de la inyección o la infusión, en comparación con otras insulinas prandiales.

Debido a que Fiasp® debe administrarse al inicio o después de una comida (dentro de los 20 minutos después de haber iniciado la comida), es relevante tener en cuenta el inicio rápido de acción para los pacientes con retraso en el vaciamiento gástrico.

Las enfermedades renales y hepáticas, o aquellas que afectan las glándulas suprarrenales, pituitaria o tiroidea pueden requerir cambios en la dosis de insulina.

Hiperglucemia

Una dosis inadecuada o la suspensión del tratamiento, especialmente en los pacientes que requieren insulina, puede provocar hiperglucemia y cetoacidosis diabética, trastornos que son potencialmente mortales.

Infusión Subcutánea Continua de Insulina (ISCI)

El mal funcionamiento de la bomba o del equipo de infusión puede provocar un inicio rápido de hiperglucemia y cetosis. Es preciso identificar y corregir inmediatamente la causa de la hiperglucemia o la cetosis. Es posible que se requiera un tratamiento provisional con inyecciones subcutáneas.

Combinación de tiazolidinedionas e insulina

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

Inicio con insulina e intensificación del control glucémico

La intensificación o la mejoría rápida del control glucémico se ha asociado con un trastorno de la refracción ocular transitoria y reversible, el empeoramiento de la retinopatía diabética, la neuropatía periférica dolorosa aguda y el edema periférico. Sin embargo, el control glucémico a largo plazo reduce el riesgo de retinopatía y neuropatía diabética.

Anticuerpos contra la insulina

La administración de insulina puede causar la formación de anticuerpos de insulina. En raras ocasiones, la presencia de anticuerpos contra la insulina puede requerir el ajuste de la dosis de insulina para corregir una tendencia a hiper- o hipoglucemia.

Clasificación por sistemas y órganos de MedDRA	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Hipoglucemia		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Manifestaciones alérgicas cutáneas	Lipodistrofia
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración		Reacciones en el sitio de inyección o por la infusión	

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones alérgicas

Las manifestaciones alérgicas cutáneas reportadas con Fiasp® (1.5 % frente a 1.4 % para el comparador) incluyen eccema, erupción, erupción con prurito, urticaria y dermatitis.

Las reacciones de hipersensibilidad generalizada con Fiasp® (que se manifestaron con erupciones cutáneas generalizadas y edema facial) fueron poco frecuentes (0.2% frente a 0.1% para el comparador). No se han reportado reacciones anafilácticas con Fiasp®. En general, las preparaciones de insulina pueden producir reacciones anafilácticas. Las reacciones alérgicas inmediatas a la insulina misma o a sus excipientes pueden poner en peligro la vida del paciente.

Hipoglucemia

La hipoglucemia se puede producir si la dosis de insulina es demasiado alta con respecto al requerimiento de insulina. La hipoglucemia severa puede provocar pérdida del conocimiento o convulsiones que pueden resultar en deterioro temporal o permanente de la función cerebral o incluso en la muerte. Los síntomas de hipoglucemia a menudo aparecen de manera repentina. Entre estos figuran: sudor frío, piel fría y pálida, fatiga, nerviosismo o temblores, ansiedad, fatiga inusual o debilidad, confusión, dificultad de concentración, somnolencia, hambre excesiva, cambios en la visión, cefalea, náuseas y palpitaciones.

Lipodistrofia

Se informó lipodistrofia (incluida la lipohipertrofia y la lipoatrofia) en el sitio de inyección o de infusión en los pacientes tratados con Fiasp® (0.2 % frente a 0 % en el comparador). La rotación continua del sitio de inyección en un área específica puede reducir el riesgo de presentar estas reacciones.

Reacciones en el sitio de inyección o de infusión

Las reacciones en el sitio de inyección o de infusión (incluidas las erupciones, el enrojecimiento, la inflamación, los hematomas, y el prurito) se presentaron en los pacientes tratados con Fiasp® (1.0 % frente a 0.7 % en el comparador). Tales reacciones son habitualmente leves y transitorias, y desaparecen normalmente a lo largo de un tratamiento continuo

Reacciones adversas:

Reacciones adversas

Las reacciones adversas (RAM) presentadas en esta sección se consideran esperadas con este medicamento.

Resumen del perfil de seguridad

La hipoglucemia es la reacción adversa reportada con mayor frecuencia durante el tratamiento.

Reacciones adversas al medicamento en estudios clínicos

Interacciones: Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Se conocen algunos medicamentos que interactúan con el metabolismo de la glucosa.

Las siguientes sustancias pueden reducir los requerimientos de insulina del paciente:
Antidiabéticos orales, inhibidores de la monoamina oxidasa (IMAO), β -bloqueadores ,
inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), salicilatos, esteroides
anabólicos, sulfonamidas y agonistas del receptor de GLP-1.

Las siguientes sustancias pueden aumentar los requerimientos de insulina del paciente: Anticonceptivos orales, tiazidas, glucocorticoides, hormonas tiroideas, simpaticomiméticos, hormona de crecimiento y danazol.

Los β -bloqueadores pueden ocultar los síntomas de hipoglucemia.
La octreotida/lanreotida puede aumentar o disminuir el requerimiento de insulina.
El alcohol puede intensificar o reducir el efecto hipoglucémico de la insulina

Vía de administración: SC-Subcutánea, IV- Intravenoso

Dosificación y Grupo etario: Dosificación

Fiasp® es una insulina prandial, para administración por vía subcutánea al inicio de una comida o después de la misma (dentro de los 20 minutos después haber empezado la comida).

Además, Fiasp® puede ser usada en Infusión Subcutánea Continua de Insulina (ISCI) en bombas o administrada por vía intravenosa por profesionales de la salud.

La potencia de los análogos de insulina, incluido Fiasp®, se expresa en unidades. Una (1) unidad de Fiasp® corresponde a 1 unidad internacional de insulina humana o a 1 unidad de otros análogos de insulina de acción rápida.

La dosis de Fiasp® es individual y se determina según las necesidades del paciente.

Terapia inyectable: Fiasp® debe administrarse al menos una vez al día en combinación con insulina de acción intermedia o prolongada. En el esquema de tratamiento basal-bolo, aproximadamente el 50 % de este requerimiento puede ser cubierto con Fiasp® y el restante con la insulina de acción intermedia o prolongada.

ISCI: Fiasp® se puede utilizar en bombas como infusión subcutánea continua de insulina (ISCI). En tal caso, Fiasp® cubrirá la necesidad de insulina en bolo (aproximadamente el 50 %) y la de insulina basal. Se recomienda el monitoreo de la glucosa en sangre y el ajuste de la dosis de insulina para alcanzar un control glucémico óptimo.

El requerimiento diario total individual de insulina en adultos puede variar; y es usualmente entre las 0.5 y 1.0 unidades/kg/día.

El ajuste de las dosis puede ser necesario cuando los pacientes realizan mayor actividad física, cambian su dieta habitual o padecen de enfermedades concomitantes. En estas condiciones, los niveles de glucosa en sangre se deben monitorizar adecuadamente.

Iniciación

Pacientes con diabetes mellitus tipo 1

La dosis inicial recomendada de Fiasp® para los pacientes con diabetes mellitus tipo 1, sin tratamiento previo con insulina, es aproximadamente del 50 % de la dosis total diaria de insulina y debe dividirse entre cada comida diaria. El resto de la dosis total diaria de insulina debe administrarse con una insulina de acción intermedia o de acción prolongada. Por regla general, se utilizan de 0.2 a 0.4 unidades de insulina por

kilogramo de peso corporal para calcular la dosis inicial total diaria de insulina en los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 sin tratamiento previo con insulina.

Pacientes con diabetes mellitus tipo 2

La dosis inicial recomendada es de 4 unidades con una o con más comidas. El número de inyecciones y los ajustes posteriores dependerán de objetivo individual de glucemia.

Cambio desde otras insulinas

Se recomienda un estricto control de la glucosa durante el cambio desde otra insulina prandial y en las primeras semanas después del cambio.

La conversión desde otra insulina prandial se puede realizar unidad a unidad. Debido a que el inicio de acción es más rápido, Fiasp® debe administrarse al inicio de una comida o después de la misma (dentro de los 20 minutos después de haber empezado la comida). El cambio de un paciente a un nuevo tipo, marca o fabricante de insulina se debe llevar a cabo bajo supervisión médica y puede requerir un cambio de la dosis.

Es posible que sea necesario ajustar las dosis y el horario de administración de insulinas de acción intermedia o de acción prolongada, administradas de forma simultánea, o de cualquier otro tratamiento antidiabético concomitante.

Pacientes con diabetes mellitus tipo 2

Podría ser necesario considerar el ajuste diario con Fiasp® conforme al auto-monitoreo de la glucosa plasmática medida por el paciente (AMGP), el día anterior, durante las comidas y a la hora de dormir, de acuerdo con la tabla 1.

- La dosis de Fiasp® antes del desayuno se debe ajustar conforme a la AMGP antes del almuerzo del día anterior
- La dosis de Fiasp® antes del almuerzo se debe ajustar conforme a la AMGP antes de la cena del día anterior
- La dosis de Fiasp® antes de la cena se debe ajustar conforme a la AMGP antes de la hora de dormir del día anterior

Glucosa plasmática a la hora de comer o a la hora de dormir.		Ajuste de la dosis
mmol/l	mg/dl	Unidad
<4.0	<71	-1
4.0-6.0	71-108	Sin ajuste
>6.0	>108	+1

Pacientes de edad avanzada (>65 años)

La seguridad y la eficacia de Fiasp® se han establecido en los pacientes de edad avanzada. Se recomienda el control estricto de glucosa, y la dosis de insulina se debe ajustar de manera individual (Ver Datos Farmacodinámicos, Datos Farmacocinéticos y Datos clínicos de eficacia y de seguridad).

Insuficiencia renal y hepática

La insuficiencia renal o hepática pueden reducir los requerimientos de insulina de los pacientes. En pacientes con insuficiencia renal o hepática, es necesario intensificar el monitoreo de la glucosa, y la dosis se debe ajustar de manera individual.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de Fiasp® en niños y en adolescentes menores de 18 años de edad. Los datos disponibles actualmente se describen en las secciones Datos Farmacodinámicos y Datos Farmacocinéticos, pero no es posible realizar ninguna recomendación posológica.

Condición de venta: Venta con fórmula médica, Uso Institucional.

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

- Evaluación farmacológica.
- Inserto profesional basado en CCDS versión 3.0 del 01-Feb de 2017.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el plan de gestión de riesgos se hace necesario para concluir sobre la seguridad y eficacia del producto de la referencia, remite este documento al Grupo de Farmacovigilancia de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos para su preevaluación.

3.1.3.7. ANTIVIPMYN TRI SOLUCIÓN

Expediente :20114361
 Radicado :2016122742 / 2017042126
 Fecha : 28/03/2017
 Interesado : Medical Kit Ltda.
 Fabricante :Laboratorios Silanes S.A De C.V.

Composición: Cada frasco ampula con liofilizado contiene Fragmentos F (ab')₂ de inmunoglobulina hiperinmunizada equino que neutraliza al menos Bothrops sp. 30 mg / Crotalus sp. 15 mg / Lachesis sp. 15 mg

Forma Farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones: Faboterápico polivalente antiofídico, indicado para el tratamiento de la intoxicación por mordedura de víboras (Bothrops sp., Crotalus sp y Lachesis sp)

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula.
Hipersensibilidad conocida a proteínas de origen heterólogo

Precauciones y Advertencias: De acuerdo a la información para prescribir en Precauciones Generales

Reacciones adversas: Hipersensibilidad tipo I, II. Sin embargo son extremadamente raras, no obstante en personas hiperreactoras, es posible que se lleguen a presentar. Asimismo. También es muy raro de que se presente una reacción por complejos inmunes, caracterizada por urticaria y artralgias después de 5 a 10 días posteriores a la administración del producto.

En pacientes asmáticos, por ser hiperreactores, se debe vigilar para evitar que al cuadro de intoxicación ya de por si grave, se complique con un ataque de asma.

Interacciones: Los analgésicos antiinflamatorios no esteroides (AINMES), no deben ser empleados, ya que potencializan la acción hemorrágica del veneno

Vía de administración: De acuerdo a la información para prescribir en Dosis y vía de administración.

Dosificación y Grupo etario: De acuerdo a la información para prescribir en Dosis y vía de administración

Condición de venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017000724 emitido mediante Acta No. 27 numeral 3.1.3.7., con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Instructivo de uso versión 01 septiembre de 2016
- Información para prescribir versión 01 septiembre de 2016

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el plan de gestión de riesgos se hace necesario para concluir sobre la seguridad y eficacia del producto de la referencia, remite este documento al Grupo de Farmacovigilancia de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos para su preevaluación.

3.1.3.8 HEPANIR 1000 UI/mL SOLUCIÓN INYECTABLE HEPANIR 5000 UI/mL SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 20114362
Radicado : 2016122743 / 2017038740
Fecha : 22/03/2017
Interesado : Proclin Pharma S.A
Fabricante : Aculife Healthcare Private Limited

Composición:

Hepanir 1000 UI/mL: Cada mL contiene: Heparina Sódica BP 1000 U.I.
Hepanir 5000 UI/mL: Cada mL contiene: Heparina Sódica BP 5000 U.I.

Forma Farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones: Terapia anticoagulante en profilaxis y tratamiento de trombosis venosa y su extensión; régimen de dosis baja para prevención de trombosis de vena profunda posoperatoria y embolismo pulmonar en pacientes sometidos a cirugía abdomino torácica mayor o que, por otras razones, están en riesgo de desarrollar enfermedad tromboembólica. Profilaxis y tratamiento del embolismo pulmonar; fibrilación auricular con embolización; prevención de coágulos en coagulopatías arteriales y de consumo (coagulaciones intravasculares diseminadas); prevención de coágulos en las arterias y cirugía cardíaca; profilaxis y tratamiento de embolismo arterial periférico. La heparina también puede utilizarse como anticoagulante en transfusiones de sangre, circulación extracorpórea y procedimientos de diálisis y en muestras de sangre para exámenes de laboratorio.

Contraindicaciones: La Heparina Sódica no debe utilizarse en pacientes con las siguientes condiciones.

- Trombocitopenia severa
- Cuando no puede realizarse pruebas de coagulación de la sangre adecuadas, por ejemplo, tiempo de coagulación de sangre entera, tiempo de tromboplastina parcial, etc. a intervalos apropiados (esta contraindicación se refiere a la dosis

completa de heparina; usualmente no existe necesidad de monitorear los parámetro de coagulación en pacientes que están recibiendo heparina a dosis bajas)

- Estado de hemorragia activa no controlada, excepto cuando se produce por coagulación intravascular diseminada

Precauciones y advertencias:Generales: En caso de Trombocitopenia, Trombocitopenia Inducida por Heparina (TIH) y Trombocitopenia y Trombosis Inducida por Heparina (TTIH).

Resistencia a Heparina:

Se ha encontrado frecuentemente aumento de la resistencia a la Heparina en casos de fiebre, trombosis, tromboflebitis, infecciones que tienen tendencias hacia la trombosis, infarto de miocardio, cáncer y pacientes postquirúrgicos.

Se ha reportado mayor incidencia de hemorragia en algunos pacientes, específicamente en mujeres mayores de 60 años de edad.

Pruebas de Laboratorio: se recomiendan conteo periódico de plaquetas, hematocritos y pruebas de sangre oculta en heces durante todo el curso de la terapia con heparina, sin importar la vía de administración.

Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad: No se ha realizado ningún estudio a largo plazo con animales para evaluar el potencial carcinogénico de la heparina. Además, no se ha realizado ningún estudio en animales sobre la reproducción con relación a la mutagénesis o deterioro de la fertilidad.

Embarazo: Efectos teratogénicos-Categoría C de embarazo. No se ha realizado estudios sobre la reproducción en animales con Heparina Sódica. También se desconoce si la Heparina Sódica puede causar daño fetal cuando se administra en mujeres embarazadas o pueda afectar la capacidad de reproducción. La Heparina Sódica debe administrarse a una mujer embarazada únicamente si es claramente necesario.

Efectos no teratogénicos: La heparina no cruza la barrera de la placenta.

Madres lactantes: La heparina no se distribuye en la leche materna.

Uso geriátrico: Se ha reportado mayor incidencia de hemorragias en pacientes de más de 60 años de edad, especialmente mujeres. Los estudios clínicos indican que dosis bajas de heparina pueden ser indicadas en estas pacientes.

Advertencias: Errores fatales de medicación:

No utilice Heparina Sódica Inyectable como “solución de sellado de catéteres”. La Heparina Sódica Inyectable se suministra en viales que contienen varias concentraciones de heparina, incluidos viales que contienen solución muy concentrada de 10.000 unidades en 1 ml. Se han presentado hemorragias fatales en pacientes pediátricos debidos a errores de medicación en los que los viales de Heparina Sódica Inyectable de 1 ml fueron confundidos con viales de 1 ml de “solución de sellado de catéteres”. Examine cuidadosamente todos los viales de Heparina Sódica Inyectable para confirmar la selección del vial correcto antes de la administración del medicamento.

Hipersensibilidad: Los pacientes con hipersensibilidad documentada a la heparina deberán recibir únicamente el medicamento en situaciones que claramente amenazan la vida.

Hemorragia: Puede presentarse hemorragia virtualmente en cualquier lugar en pacientes que estén recibiendo heparina. Una caída inexplicable de los hematocritos, de la presión sanguínea o cualquier otro síntoma inexplicable deberán conllevar a considerar la posibilidad de un evento hemorrágico serio.

La Heparina Sódica debe utilizarse con extrema precaución en estados patológicos en los que exista aumento de peligro de hemorragia. Algunas condiciones en las que existe mayor peligro de hemorragia son:

Cardiovasculares: Endocarditis bacteriana subaguda, hipertensión severa.

Quirúrgica: durante e inmediatamente después de (a) punción lumbar o anestesia espinal o (b) cirugía mayor, especialmente del cerebro, la medula espinal o los ojos.

Hematológicas: Condiciones asociadas con aumento de las tendencias a hemorragias, tales como hemofilia, trombocitopenia y algunas purpuras vasculares.

Gastrointestinales: Lesiones ulcerativas y drenaje continuo del tubo del estómago o el intestino delgado.

Otras: Menstruación, enfermedad hepática con deterioro de la hemostasia.

Pruebas de coagulación: Cuando la Heparina Sódica se administra en cantidades terapéuticas, la dosis debe regularse mediante pruebas de coagulación de sangre frecuentes. Si la prueba de coagulación se prolonga indebidamente o si ocurre hemorragia, deberá interrumpirse inmediatamente la heparina sódica.

Trombocitopenia: La trombocitopenia se ha reportado en pacientes que están recibiendo heparina con una incidencia de 0 a 30%. El conteo de plaquetas debe

obtenerse al inicio del tratamiento y periódicamente durante la administración de la heparina. La trombocitopenia leve (conteo mayor de 100.000/mm³) puede permanecer estable o revertirse incluso si se continúa con la heparina. Sin embargo, la trombocitopenia de cualquier grado debe controlarse estrictamente. Si el conteo cae por debajo de los 100.000/mm³ o si se desarrolla trombosis recurrente (ver trombocitopenia y trombosis inducidas por heparina), el producto de heparina deberá interrumpirse, y si es necesario, administrarse un anticoagulante alternativo.

Trombocitopenia Inducida por Heparina (TIH) y Trombosis y Trombocitopenia Inducida por Heparina (TTIH): La Trombocitopenia Inducida por Heparina (TIH) es una reacción seria mediada por anticuerpos que se produce de la agregación irreversible de las plaquetas. La TIH puede progresar hasta el desarrollo de trombosis venosa y arterial, una condición llamada Trombocitopenia y Trombosis Inducida por Heparina (TTIH). Los eventos tromboembólicos pueden también ser la presentación inicial de TTIH. Estos eventos tromboembólicos serios incluyen trombosis de vena profunda, embolismo pulmonar, trombosis de vena cerebral, isquemia de las extremidades, apoplejía, infarto de miocardio, trombosis mesentérica, trombosis arterial renal, necrosis cutánea, gangrena en las extremidades que pueden conllevar a amputación y posiblemente a la muerte. La trombocitopenia de cualquier grado debe monitorearse estrictamente. Si el conteo cae por debajo de los 100.000/mm³ o si se desarrolla trombosis recurrente, el producto de heparina deberá interrumpirse inmediatamente y, considerarse anticoagulantes alternos, si los pacientes requieren continuar con la anticoagulación.

Inicio tardío de TIH y TTIH: Puede ocurrir Trombocitopenia Inducida por Heparina y Trombocitopenia y Trombosis Inducida por Heparina hasta varias semanas después de la interrupción del tratamiento con Heparina. Los pacientes que presentan trombocitopenia o trombosis después de la interrupción de Heparina deberán evaluarse para determinar si existe TIH y TTIH.

Toxicidad por Alcohol Bencílico

En neonatos y lactantes deberá utilizarse Heparina Sódica Inyectable sin preservantes. El preservante alcohol bencílico se ha asociado con eventos adversos serios y muerte en pacientes pediátricos. Se desconoce la cantidad mínima de alcohol bencílico a la cual puede ocurrir toxicidad. Los lactantes prematuros y con bajo peso al nacer tienen mayor probabilidad de desarrollar toxicidades.

Utilización en Neonatos: Este producto contiene el preservante alcohol bencílico y no se recomienda para utilización en neonatos. Se han presentado informes de "síndrome de jadeo" fatal en neonatos (niños menores de un mes de edad) después de la administración de soluciones intravenosas que contienen el preservante alcohol bencílico. Los síntomas incluyen aparición repentina de respiración jadeante, hipotensión, bradicardia y colapso cardiovascular.

Examine cuidadosamente todos los viales de Heparina Sódica Inyectable para confirmar la selección de la concentración correcta antes de la administración del medicamento. Pacientes pediátricos, incluidos neonatos, han muerto como resultado de errores de medicación en la que los viales de Heparina Sódica Inyectable se han confundido con viales de “solución de sellado de catéteres”

Reacciones adversas: Hemorragia: La hemorragia es la principal complicación que puede resultar de la terapia con heparina. Un tiempo de coagulación excesivamente prolongado o hemorragia menor durante la terapia puede usualmente controlarse mediante la interrupción del medicamento. Debe tenerse en cuenta que hemorragia gastrointestinal o de las vías urinarias durante la terapia con anticoagulantes pueden indicar la presencia de una lesión oculta subyacente. La hemorragia puede ocurrir en cualquier área pero algunas complicaciones hemorrágicas pueden ser difíciles de detectar:

- a. Hemorragia Suprarrenal, con insuficiencia suprarrenal aguda resultante, ha ocurrido durante anticoagulación, por tanto dicho tratamiento deberá interrumpirse en pacientes que desarrollen signos y síntomas de hemorragia e insuficiencia suprarrenal aguda. El inicio de la terapia correctiva no dependerá de la confirmación del laboratorio del diagnóstico, ya que el retraso en una situación aguda puede resultar en la muerte del paciente.
- b. Se ha desarrollado hemorragia en los ovarios (cuerpo lúteo) en varias mujeres de edad fértiles que estaba recibiendo terapia con anticoagulantes de corto o largo plazo. Esta complicación, si no se reconoce, podría ser fatal.
- c. Hemorragia retroperitoneal.
Trombocitopenia, Trombocitopenia Inducida por Heparina (TIH) y Trombocitopenia y Trombosis inducidas por Heparina (TTIH) e inicio tardío de TIH y TTIH.

Puede presentarse irritación local, eritema, dolor leve, hematoma o ulceración después de la inyección subcutánea profunda (intratejidos grasos) de Heparina Sódica. Estas complicaciones son mucho más frecuentes después de la utilización intramuscular y dicha utilización no se recomienda.

Hipersensibilidad: Se han reportado reacciones de hipersensibilidad generalizada que se manifiestan usualmente como resfriados, fiebre y urticaria y con menos frecuencia como asma, rinitis, lagrimeo, cefalea, náuseas y vómito. También se han reportado más raramente reacciones anafilactoides, incluido choque. Pueden presentarse prurito o ardor, especialmente en la planta del pie.

Se ha reportado trombocitopenia en pacientes que están recibiendo heparina con una incidencia de 0 a 30%. Aunque a menudo leve y no de significancia clínica obvia, dicha trombocitopenia puede estar acompañada por complicación tromboembólica severa

como necrosis de la piel, gangrena de las extremidades que pueden conllevar a amputación, infarto de miocardio, embolia pulmonar apoplejía y posiblemente la muerte. Algunos episodios de dolor, extremidades isquémicas y cianóticas se han atribuido en el pasado a reacciones vasoespásticas alérgicas. No se ha determinado si estas son de hecho idénticas a las complicaciones asociadas con trombocitopenia.

Varias: también se han reportado osteoporosis después de administración prolongada de altas dosis de heparina, necrosis cutánea después de la administración sistémica, supresión de la síntesis de aldosterona, alopecia transitoria tardía, priapismo e hiperlipidemia de rebote al momento de la interrupción de la Heparina Sódica. Se ha presentado elevaciones significativas de las concentraciones de aminotransferasa (SGOT [S-AST] y SGPT [S-ALT]) en un porcentaje alto de pacientes (y pacientes sanos) que han recibido heparina

Interacciones: Anticoagulantes Orales: La Heparina Sódica puede prolongar el tiempo de protrombina de una etapa. Por lo tanto, cuando la Heparina Sódica se administre con Dicumarol o Warfarina sódica, un periodo de al menos 5 horas después de la última dosis intravenosa o 24 horas después de la última dosis subcutánea deberá transcurrir antes de extraer sangre, si se desea obtener un tiempo de protrombina válido.

Inhibidores de Plaquetas: Medicamentos tales como ácido acetilsalicílico, dextran, fenilbutazona, ibuprofeno, indometacina, dipiridamol, Hidroxicloroquina y otros que interfieren con las reacciones de agregación de plaquetas (la principal defensa hemostática de los pacientes heparinizados) puede inducir hemorragia y deberá utilizarse con precaución en pacientes que están recibiendo heparina sódica.

Otras Interacciones: Los digitálicos, tetraciclinas, nicotina o antihistaminas puede contra restar parcialmente la acción de anticoagulación de la Heparina Sódica. La nitroglicerina intravenosa administrada a pacientes heparinizados puede producir disminución de tiempo de tromboplastina parcial con posterior efecto de rebote de nitroglicerina una vez se interrumpa. Se recomienda el monitoreo cuidadoso del tiempo parcial de tromboplastina y ajustar la dosis de heparina durante la coadministración de heparina y nitroglicerina intravenosa.

Interacciones Medicamentosas/con Pruebas de Laboratorio

Hiperaminotransferasemia: Se han presentado elevaciones significativas de aminotransferasas [SGOT (S-AST)] y [SGPT (S-ALT)] en un alto porcentaje de pacientes (y personas sanas) que han recibido heparina. Como las determinaciones de aminotransferasas son importantes en el diagnóstico diferencial de infarto de miocardio, la hepatopatía y la embolia pulmonar, incrementos que pueden ser causados por medicamentos (como la heparina) deben interpretarse con precaución

Vía de administración: Intramuscular, Intravenosa o subcutánea

Dosificación y grupo etario: Si la solución y el envase lo permiten, antes de su administración los medicamentos parenterales deben inspeccionarse visualmente para determinar la presencia de materia suspendida y decoloración. La decoloración no es señal de alteración de la potencia.

Antes de administrar el medicamento a un paciente, debe confirmarse que se ha seleccionado el vial de inyección de heparina sódica correcto. El vial de 1 ml no debe confundirse con un vial de “solución de lavado para sellado de catéteres” u otro vial de 1 ml de concentración diferente. Cuando la Heparina se agrega a una solución de perfusión para administración intravenosa continua, el envase debe invertirse al menos seis veces para garantizar la mezcla adecuada y evitar la aglomeración de la heparina en la solución.

La Solución de Heparina no es eficaz mediante la administración oral y no debe aplicarse mediante inyección intravenosa intermitente, perfusión intravenosa o inyección subcutánea profunda (intragrasa, es decir, por encima de la capa de grasa de la cresta iliaca o abdominal). La vía de inyección intramuscular debe evitarse debido a la ocurrencia frecuente de hematoma en el área de inyección.

La dosis de la heparina sódica debe ajustarse de acuerdo con los resultados de la prueba de coagulación del paciente. Cuando la heparina se administra mediante perfusión intravenosa continua, el tiempo de coagulación debe determinarse aproximadamente cada 4 horas en las etapas iniciales del tratamiento. Cuando el medicamento se administra intermitentemente mediante inyección intravenosa, las pruebas de coagulación deben realizarse antes de cada inyección durante las primeras etapas de tratamiento y posteriormente a intervalos apropiados. La dosis se considera adecuada cuando el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA) sea 1,5 a 2 veces el normal o cuando el tiempo de coagulación de sangre entera aumente a aproximadamente 2,5 a 3 veces el valor del control. Después de inyecciones intracutáneas profundas (intragrasa), las pruebas de adecuación de la dosis se realizan mejor en muestras de 4 a 6 horas después de la inyección.

El conteo periódico de plaquetas; hematocritos y pruebas de sangre oculta en heces se recomiendan durante todo el curso de la terapia de heparina, sin importar la vía de administración.

Cambio a anticoagulante oral:

Cuando un anticoagulante oral del tipo cumarínico o similar se inicia en pacientes que ya están recibiendo heparina sódica, las pruebas iniciales y posteriores de la actividad de protrombina deben determinarse en el momento cuando la actividad de la heparina es muy baja como para afectar el tiempo de protrombina. Esto es aproximadamente 5 horas después del último bolo intravenoso y 24 horas después de la última dosis subcutánea. Si se utiliza perfusión de heparina IV, el tiempo de protrombina puede

usualmente medirse en cualquier momento. Durante el cambio desde Heparina a un anticoagulante oral, la dosis del anticoagulante debe ser la cantidad inicial usual y posteriormente deberá determinarse el tiempo de protrombina a los intervalos usuales. Para garantizar la anticoagulación continúa, se aconseja continuar la terapia completa de heparina durante varios días después que el tiempo de protrombina haya alcanzado el intervalo terapéutico. La terapia de heparina puede entonces interrumpirse sin disminución gradual de la dosis.

Efecto anticoagulante terapéutico con dosis completa de Heparina:

Aunque la dosis debe ajustarse para cada paciente de acuerdo con los resultados de las pruebas de laboratorio apropiadas, las siguientes pautas posológicas pueden utilizarse como guía. Para la inyección subcutánea profunda (intragrasa) la dosis recomendada (basada en un paciente de 150 lb [68 kg]) es 5000 unidades por inyección IV, seguida por 10.000 a 20.000 unidades de una solución concentrada, subcutáneamente después de cada 8 horas o cada 12 horas. Para cada inyección debe utilizarse un área diferente para evitar el desarrollo de hematoma masivo y la dosis recomendada de 8000 a 10.000 unidades de una solución concentrada o una dosis inicial de 15.000 a 20.000 unidades de una solución concentrada. Para inyección intravenosa intermitente la dosis inicial es 10.000 unidades, ya sea no diluida o diluida en 50 a 100 ml de Cloruro de Sodio para Inyección al 0,9% IP y después de cada 4 a 6 horas la dosis recomendada es 5000 a 10.000 unidades, ya sea no diluida o diluida en 50 o 100 ml de Cloruro de Sodio para Inyección al 0,9 IP. Para la perfusión intravenosa inicial 5000 unidades por inyección IV y luego 20.000 a 40.000 unidades continuas/24 horas en 1000 ml de Solución de Cloruro de Sodio para inyección al 0,9% IP (o alguna solución compatible) para perfusión.

Uso Pediátrico

En neonatos o lactantes utilizar Heparina Sódica para Inyección, USP sin preservantes. No existen estudios adecuados y bien controlados sobre la utilización de heparina en pacientes pediátricos. Las recomendaciones de dosis pediátricas se basan en la experiencia clínica. En general la siguiente pauta posológica puede utilizarse como guía en pacientes pediátricos:

Dosis Inicial: 75 a 100 unidades/kg (bolo IV durante 10 minutos)

Dosis de Mantenimiento:

Lactantes: 25 a 30 unidades/kg/hora

Los lactantes menores de 2 meses tienen las necesidades más altas (promedio 28 unidades/kg/hora).

Niños mayores de 1 año de edad: 18 a 20 unidades/kg/hora

Los niños mayores pueden requerir menos heparina, es decir una dosis similar a la de los adultos ajustada por peso.

Monitoreo:

Ajuste la heparina para mantener un TTP de 60 a 85 segundos, asumiendo que esto refleja un nivel anti-Factor Xa de 0,35 a 0,70

Uso Geriátrico: Los pacientes mayores de 60 años de edad pueden requerir dosis menores de heparina.

Cirugía del corazón y vasos sanguíneos: Los pacientes que se están sometiendo a perfusión corporal total para cirugía a corazón abierto deben recibir una dosis inicial no menor de 150 unidades de Heparina Sódica por kilogramo de peso corporal. Con frecuencia se utiliza una dosis de 300 unidades por kilogramo para procedimientos cuya duración se estima menor de 60 minutos o 400 unidades por kilogramo para los que se estima una duración mayor de 60 minutos.

Profilaxis de dosis baja de tromboembolismo posoperatorio:

La dosis más ampliamente utilizada ha sido 5000 unidades 2 horas antes de la cirugía y 5000 unidades cada 8 o 12 horas de ahí en adelante durante 7 días o hasta que el paciente este completamente ambulatorio, el tiempo que sea mayor. Para minimizar el trauma del tejido, la heparina se administra mediante inyección subcutánea profunda en el brazo o el abdomen con una aguja fina (calibre 25 a 26). Se recomienda una solución concentrada de Heparina Sódica. Dicha profilaxis debe reservarse a pacientes mayores de 40 años que se someten a cirugía mayor. Los pacientes con trastornos hemorrágicos y los que tienen neurocirugías, anestesia espinal, cirugía ocular o posibilidad de operaciones sanguíneas deberán excluirse, de igual forma los pacientes que están recibiendo anticoagulantes o medicamentos que ejercen efecto sobre la actividad de las plaquetas. No se ha establecido el valor de dicha profilaxis en la cirugía de cadera. Deberá considerarse la posibilidad de aumento de la hemorragia durante la cirugía o postoperatoria. Si se presenta dicha hemorragia, se aconseja interrumpir la heparina y neutralizar con protamina sulfato. Si se desarrolla evidencia clínica de tromboembolismo a pesar de la profilaxis de baja dosis, deberán administrarse dosis terapéuticas de anticoagulantes a menos que este contraindicado. Todos los pacientes deben evaluarse sistémicamente antes de suministrar heparina para descartar los trastornos hemorrágicos y deberá realizarse monitoreo con pruebas de coagulación apropiadas justo antes de la cirugía. Los valores de las pruebas de coagulación deberán ser normales o sólo levemente elevados. Usualmente no existe necesidad del monitoreo diario del efecto de la heparina a dosis bajas en pacientes con parámetros de coagulación normales.

Diálisis Extracorpórea: seguir cuidadosamente las instrucciones de operación de los fabricantes del equipo.

Transfusión Sanguínea: para prevenir la coagulación, usualmente se agrega entre 400 y 600 unidades USP por 100 ml de sangre entera. Normalmente, se agregan y mezclan 7500 unidades USP de Heparina Sódica a 100 ml de Cloruro de Sodio para Inyección al

0,9% (o 75.000 unidades USP por 1000 ml de Cloruro de Sodio para Inyección al 0,9% IP), 6 a 8 ml de esta solución estéril se agregan por cada 100 ml de sangre entera.

Muestras de Laboratorio: Usualmente se emplea la adición de 70 a 150 unidades de Heparina Sódica por 10 a 20 ml de muestra de sangre entera para prevenir la coagulación. El conteo de leucocitos debe realizarse sobre la sangre heparinizada dentro de las 2 horas después de la adición de la heparina. La sangre heparinizada no debe utilizarse para isoaglutinina, pruebas del complemento o de eritrocitos, pruebas de fragilidad o conteo de plaquetas

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. 2017000727 emitido mediante Acta No. 27 de 2016, numeral 3.1.3.3 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica.
- Inserto versión Abril 2016

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

3.1.3.9 VIALEBEX® 10g / 50 mL

Expediente : 20021717
 Radicado : 2017050373
 Fecha : 11/04/2017
 Interesado : Laboratorios Biopas S.A
 Fabricante : LFB Biomedicaments - LILLE

Composición: Cada vial contiene 10g de Albumina Humana de Origen Plasmático

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Restauración y mantenimiento del volumen sanguíneo circulante cuando se ha demostrado una deficiencia en el volumen y que la utilización de un coloide es adecuada.

La elección de albumina en vez de un coloide artificial depende de la situación clínica del paciente, basada en recomendaciones oficiales

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la albumina o cualquiera de sus excipientes.

Precauciones y Advertencias: Advertencias y precauciones especiales de empleo

En caso de alergia o de reacción anafiláctica, la administración debe ser suspendida inmediatamente. En caso de shock, se debe instaurar el tratamiento sistemático.

En todas las situaciones en donde la hipovolemia con sus consecuencias y la hemodilución pueden representar un riesgo particular para el paciente, se debe utilizar la albumina con precaución. Estas condiciones son por ejemplo: insuficiencia cardíaca descompensada, hipertensión, varices esofágicas, edema pulmonar, diátesis hemorrágicas, anemia severa, anuria.

El poder coloide-osmótico de la albumina humana a 200 mg/mL (20%) es cuatro veces superior a la del plasma. Por consiguiente después de la administración de albumina concentrada, es conveniente tomar las medidas necesarias para asegurar una hidratación adaptada al paciente, que debe ser vigilada, con el fin de prevenir toda sobre carga circulatoria y toda hiperhidratación.

Las soluciones de albumina humana a 200 mg/mL (20%) son relativamente poco concentradas en electrolitos comparada con las soluciones de albumina humana a 40-50 mg/mL (4-5 %). los resultados electrolíticos del paciente deben ser vigilados después de la administración de la albumina se deben tomar las medidas necesarias para restaurar o mantener el equilibrio electrolítico.

La solución de albumina no se debe diluir con agua para preparaciones inyectables debido a riesgo de hemólisis en el paciente.

Es necesario el seguimiento a la coagulación y al hematocrito después de la administración de un volumen importante. Se debe tener cuidado de asegurar una substitución adaptada de los otros componentes sanguíneos (factores de coagulación, electrolitos , plaquetas y eritrocitos)

Se puede producir una hipovolemia cuando la posología y el flujo de administración no se adaptan al estado circulatorio del paciente, se debe interrumpir de inmediato la inyección en el momento en que aparezcan los primeros signos de sobre carga cardiovascular (cefaleas, disnea, turgencia de las venas yugulares vascular) o un aumento de la presión arterial, de la presión venosa o de un edema pulmonar.

Este medicamento contiene sodio (EEN marzo de 2009). Este medicamento contiene: 2,8 mg de sodio por ml, es decir 280 mg por vial o bolsa de 100 ml y 140 mg por vial o

bolsa de 50 ml. esto debe ser tomado en consideración para los pacientes con una estricta dieta baja en sal.

Las medidas habituales de prevención de riesgo de transmisión de agentes infecciosos por los medicamentos preparados a partir de sangre o de plasma humano, incluyen la selección clínica de los donantes, la búsqueda de los marcadores específicos de infección en cada donador y sobre el pool de plasma así como la puesta en marcha en el procedimiento de manufactura de etapas efectivas para la inactivación/eliminación viral. Sin embargo, cuando se administran medicamentos preparados a partir de sangre o de plasma humano, no se puede excluir totalmente el riesgo de transmisión de agentes infecciosos. Esto aplica también a los virus desconocidos o emergentes u otro tipo de agentes infecciosos.

No se ha reportado ningún tipo de contaminación viral por la albumina humana fabricada de acuerdo a las especificaciones de la Farmacopea Europea y los procedimientos establecidos.

Reacciones adversas: Las siguientes reacciones adversas, que son para la mayoría de ellas síntomas de alergia, han sido reportadas durante la vigilancia posterior a la comercialización:

Trastornos cardíacos:

Taquicardia

Desórdenes gastrointestinales:

Náuseas vómitos

Trastornos generales y condición del sitio de administración:

Sensación de ardor y hormigueo en el lugar de la inyección, escalofríos, fiebre, debilidad

Trastornos del sistema inmunológico:

Hipersensibilidad, reacciones alérgicas generalizadas o localizadas, shock anafiláctico

Trastornos del sistema nervioso:

Somnolencia, cefalalgia, hormigueo

Desórdenes psiquiátricos:

Inquietud

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Opresión en el tórax, disnea, broncoespasmo

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Edema de Quincke, enrojecimiento, prurito, reacciones de urticaria localizadas o generalizadas

Trastornos vasculares:

Choque, hipotensión arterial, enrojecimiento.

Muy raramente, pueden ocurrir reacciones severas tales como shock severo. En estos casos, la infusión debe ser suspendida y debe iniciarse un tratamiento adecuado.

Rara vez, se pueden producir reacciones leves como rubor, urticaria, fiebre y náuseas. Estas reacciones normalmente desaparecen rápidamente cuando se reduce la velocidad de infusión o se detiene la infusión.

Para la seguridad respecto a los agentes transmisibles

La notificación de las sospechas de reacciones adversas tras la autorización del medicamento es importante. Esto permite el seguimiento continuo de la relación beneficio / riesgo del medicamento. Se solicita a los profesionales de la salud, que informen cualquier sospecha de reacciones adversas.

Interacciones: Hasta la fecha no se conocen interacciones de la albumina con otros medicamentos

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario: Posología y forma de administración

La concentración, la posología y la velocidad de administración deben estar adaptadas a cada caso particular.

Dosis

La dosis a administrar depende de la estatura y peso del paciente, de la severidad del traumatismo o de la afección y de las pérdidas líquidas y proteicas continuas. La dosis necesaria debe ser determinada en función del volumen circulante a restaurar y no en función de las tasas plasmáticas de albumina.

Después de la administración de albumina humana, los siguientes parámetros hemodinámicos se deben controlar de forma periódica:

- Presión arterial y pulso
- Presión venosa central
- Presión arterial pulmonar
- Diuresis
- Electrolitos
- Hematocrito/hemoglobina

Este medicamento se puede utilizar en los prematuros y en los pacientes dializados.

Forma y vía de administración

La albumina humana puede ser administrada directamente por vía intravenosa o después de dilución con una solución isotónica por ejemplo, de glucosa a 50 mg/mL (5%) o solución de cloruro de sodio a 9 mg/mL (0.9 %).

El flujo de administración debe ser adaptado a cada caso particular y a sus diferentes indicaciones.

En los intercambios plasmáticos, el flujo de administración se debe ajustar a las tasas de depuración.

Para instrucciones sobre la dilución y manipulación del producto antes de la administración

Condición de venta: Venta con fórmula médica

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos con el fin de continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica.
- Inserto versión Mayo de 2013
- Información para prescribir Abril de 2017

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que, tratándose de una renovación, el interesado debe allegar información de seguridad poscomercialización analizada en donde se se incluya la información generada en el país (Colombia).

Adicionalmente, el interesado debe certificar que el producto no ha tenido modificaciones en su composición y sus procesos de fabricación que pudieran afectar la seguridad y eficacia del producto.

Por último, la Sala considera que se debe mantener en contraindicaciones trombocitopenia severa y desordenes de la coagulación.

3.1.3.10 FACTANE® 500 U.I.

Expediente : 20022583
 Radicado : 2017045017
 Fecha : 03/04/2017
 Interesado : Laboratorios Biopas S.A.
 Fabricante : LFB Biomedicaments – LES ULIS

Composición: Cada vial contiene 500UI de Factor VIII de coagulación humano

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable.

Indicaciones: El factor VIII de coagulación humano está indicado para el tratamiento y la prevención de las hemorragias o en situaciones quirúrgicas donde el déficit en factor VIII (hemofilia A), en pacientes tratados o no anteriormente que no presentan inhibición contra el factor VIII.

El tratamiento puede ser continuado por los pacientes que desarrollen inhibidores del factor VIII (anticuerpos neutralizantes) a niveles inferiores a 5 unidades Bethesda (UB) si la respuesta clínica persiste y los niveles de del factor VIII circulante aumentan.

El factor VIII de coagulación humana está indicado para el tratamiento de inhibidores por inducción de tolerancia inmune.

Factane no contiene factor de von Willebrand en cantidad suficiente para ser utilizado en la enfermedad de von Willebrand.

Contraindicaciones: Factane está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a alguno de los constituyentes de la preparación.

Precauciones y Advertencias: La terapia de sustitución con factor VIII de coagulación humano para tratar la hemofilia A en pacientes sin y especialmente con inhibidores del factor VIII debe ser gestionada o supervisada por un especialista en hemofilia.

Como cualquier producto intravenoso de proteínas, es posible que se presenten reacciones alérgicas tipo hipersensibilidad.

Se les debe informar a los pacientes de los signos de las reacciones de hipersensibilidad incluyendo salpullido, urticaria generalizada, urticaria, opresión en el pecho, respiración sibilante, hipotensión y anafilaxia.

En caso de que se presenten estos síntomas, se debe interrumpir su administración inmediatamente. En caso de shock, debe administrarse el tratamiento médico estándar correspondiente.

Las fórmulas indicadas anteriormente para el cálculo de la posología sirven para obtener una estimación de la dosis necesaria. Sin embargo, se recomienda encarecidamente realizar periódicamente los análisis de laboratorio adecuados para confirmar que se han alcanzado y se mantienen los niveles plasmáticos de factor VIII deseados. En el caso de intervenciones de cirugía mayor, se debe monitorizar la terapia de sustitución con precisión mediante pruebas de coagulación.

Si no se obtienen los niveles esperados de actividad plasmática del factor VIII, o si no se consigue controlar el sangrado administrando las dosis adecuadas de factor de coagulación humano VIII, se debe realizar una prueba para determinar si el paciente ha desarrollado inhibidores del factor VIII (anticuerpos que neutralizan el factor VIII). A continuación, se debe comprobar la presencia de inhibidores en el plasma y cuantificar los niveles de inhibidores en unidades internacionales mediante pruebas de laboratorio adecuadas, en particular en pacientes no tratados previamente, denominados PUP (del inglés previously untreated patients).

Al administrar medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humanos, no puede descartarse por completo la aparición de enfermedades infecciosas debidas a la transmisión de agentes infecciosos. Esto también es aplicable a agentes patógenos de naturaleza aún desconocida. Sin embargo, el riesgo de transmisión de agentes infecciosos se reduce mediante:

- La selección de los donantes mediante una entrevista médica y el cribado de cada donación para la detección de los tres virus patogénicos principales: VIH, VHB y VHC.
- El análisis de los pool de plasma para detectar material genómico del virus de la hepatitis C.
- El uso de procedimientos de eliminación o inactivación vírica durante el proceso de producción previamente validados a través de virus modelo y considerados eficaces frente a VIH, VHB, VHC parvovirus B19 y VHA.

Los procedimientos de eliminación o inactivación vírica pueden tener un valor limitado frente a ciertos virus especialmente resistentes, como el parvovirus B19.

Se recomienda vacunar adecuadamente (hepatitis A y hepatitis B) a los pacientes tratados con Factane

Reacciones adversas: La formación de anticuerpos neutralizadores (inhibidores) del factor VIII es una complicación conocida del tratamiento de pacientes con hemofilia A que puede dar lugar a una respuesta clínica insuficiente.

Durante los ensayos clínicos con factor VIII de coagulación humano de LFB-BIOMEDICAMENTS (versión no nanofiltrada) realizados en 104 pacientes no tratados

previamente que presentaban niveles de FVIII:C < 1%, 15 pacientes desarrollaron inhibidores (14,4%), de los cuales 5 lo hicieron con niveles superiores a 5 BU.

No aparecieron inhibidores en 32 pacientes con hemofilia grave previamente tratados durante por lo menos seis meses en el curso de ensayos clínicos realizados con Factane.

No se dispone de datos de pacientes no tratados anteriormente relativos al uso de Factane (factor VIII nanofiltrado).

El estado de los pacientes tratados con factor de coagulación humano VIII se debe monitorear cuidadosamente para detectar el desarrollo de inhibidores mediante observación clínica y los ensayos de laboratorio adecuados.

Raramente se observa la aparición de alergias o de reacciones anafilácticas (incluyendo shock).

La frecuencia de las reacciones adversas se evaluaron de acuerdo a la siguiente especificación de frecuencia: muy común ($\geq$: 1/10), común ($\geq$: 1/100 a < 1/10), frecuente ($\geq$: 1/1000 a 1/100), raro ($\geq$: 1/10000 a < 1/1000) y muy raro (< 1/10000), desconocido (no se pudo calcular de acuerdo a los datos disponibles)

Trastornos del sistema inmune

Frecuencia desconocida: hipersensibilidad, shock anafiláctico

Trastornos psiquiátricos

Frecuencia desconocida: inquietud

Trastornos del sistema nervioso:

Frecuencia desconocida: dolor de cabeza, letargia, hormigueo

Trastornos cardíacos

Frecuencia desconocida: Taquicardia

Trastornos vasculares

Frecuencia desconocida: Hipotensión, sofocos

Trastornos respiratorios torácicos y mediastinales

Frecuencia desconocida: disnea, sibilancias

Trastornos Gastrointestinales

Frecuencia desconocida: náusea, vómito

El factor VIII de coagulación humano también puede utilizarse en la profilaxis del sangrado, en dosis adaptadas a cada paciente. Dosis entre 15 y 30 UI por kg de peso corporal, administradas cada 2 o 3 días, han reducido con éxito el número de episodios hemorrágicos.

La eficacia y la seguridad clínicas del factor VIII de coagulación humano de LFB-BIOMEDICAMENTS (versión no nanofiltrada) han sido demostradas para el tratamiento y la prevención de hemorragias y durante la cirugía en niños de 6 años de edad, en un ensayo retrospectivo realizado en 103 niños no tratados previamente y con niveles de FVIII:C < 1%.

Episodio hemorrágico o procedimiento quirúrgico	Nivel plasmático de factor VIII necesario*	Frecuencia de las inyecciones y período durante el cual se deben mantener los niveles plasmáticos terapéuticos
Episodio hemorrágico leve: Hematoma, hemartrosis, epistaxis	15 – 30 %	Por lo menos una inyección, según la gravedad del episodio hemorrágico.
Episodio hemorrágico grave: hemorragia muscular, herida leve en la cabeza, Hemorragia en la cavidad oral. Procedimiento quirúrgico moderadamente grave: Incluida la extracción dental.	30 – 50 %	2 - 4 días o hasta completar la curación.
Hemorragia potencialmente mortal: Hemorragia gastrointestinal, abdominal, cerebral o torácica, heridas en la cabeza y fracturas de cráneo. Procedimiento de cirugía mayor	50 - 100%	Durante 7 días; después, el tratamiento debe continuarse por lo menos de 4 a 7 días más para mantener los niveles de factor VIII entre el 30 y el 50%.

(*Medido como actividad y expresado como porcentaje de los niveles normales)

Importante

La dosis y la frecuencia de las inyecciones de factor de coagulación humano VIII que se vayan a administrar se deben adaptar siempre a cada caso individual, en función de la eficacia clínica observada y de los niveles de factor VIII circulante obtenidos.

Los pacientes sometidos a terapia de sustitución para hemofilia A deben ser monitorizados con regularidad, en particular en cuanto se refiere al desarrollo de inhibidores del factor VIII. Si no se obtienen los niveles deseados de

actividad plasmática del factor VIII, o si no se consigue controlar el sangrado administrando una dosis calculada con la fórmula indicada anteriormente, se debe realizar una prueba para determinar si el paciente ha desarrollado inhibidores del factor VIII. En estos casos se deben reconsiderar los beneficios del tratamiento con factor de coagulación humano VIII (ineficacia terapéutica, aumento del título de inhibidores).

Pacientes con inhibidores

El factor VIII de coagulación humano puede ser eficaz incluso en pacientes que desarrollen inhibidores del factor VIII (anticuerpos neutralizantes) durante el tratamiento en niveles inferiores a 5 Unidades Bethesda (BU). Los niveles plasmáticos de factor VIII son un indicador de la eficacia de la terapia de sustitución. El título de inhibidores se debe medir para garantizar que no se haya desarrollado una respuesta anamnésica.

Para controlar hemorragias graves en pacientes con títulos de inhibidores elevados (superiores a 5 BU), pueden ser necesarias dosis elevadas de factor de coagulación humano VIII. La magnitud de las dosis necesarias para mantener niveles adecuados de factor de coagulación humano VIII en algunos pacientes puede dificultar la realización del tratamiento. Si no es posible lograr la hemostasia con factor de coagulación humano VIII en presencia de títulos de inhibidores elevados, se debería considerar la posibilidad de usar un concentrado de factor VII activado o un concentrado de complejo de protrombina activada. Estos tratamientos deben ser supervisados por un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con hemofilia A.

- Tratamiento de inhibidores mediante inducción de tolerancia inmunológica

El tratamiento de tolerancia inmunológica debe iniciarse y llevarse a cabo en un centro con experiencia en el tratamiento de pacientes con hemofilia A

Inducción de tolerancia inmunológica (ITI)	Dosis*	Procedimientos de administración
Inicio niveles entre 0,6 y 5BU niveles > 5 BU	de 50 UI/kg/día 3 veces por semana a 100 UI/kg/día cada día de 50 - 100 UI/kg/día 3 veces por semana a 100-300 UI/kg/día cada día	La inducción de tolerancia inmunológica se debe iniciar lo antes posible
Tras la desaparición de los	100 UI/kg/día, luego 50 UI/kg/día, luego	en incrementos mensuales

inhibidores, reanudación de la recuperación y semivida normales	50 UI/kg en días alternos y, a continuación, tratamiento profiláctico	3 veces por semana, por lo menos durante 1 año
---	---	--

(* Tratamiento orientativo que debe ajustarse en función de los controles biológicos)

Los datos clínicos obtenidos de estudios retrospectivos en 6 pacientes indican que los inhibidores habían desaparecido por completo tras el tratamiento de inducción de tolerancia inmunológica en 5 de los pacientes después de varios años de seguimiento, y que habían desaparecido parcialmente en el sexto.

Método de administración

Factane se presenta en forma de polvo para reconstituir en el momento de uso con agua para inyectables, tal como se describe en el párrafo 6.6. "Instrucciones de uso, manipulación y eliminación".

Factane debe inyectarse exclusivamente por vía intravenosa, en una sola dosis, inmediatamente después de su reconstitución, a una velocidad máxima de 4 ml/minuto.

La solución es transparente o ligeramente opalescente. No utilice la solución si presenta un aspecto turbio o contiene sedimentos

Condición de venta: Venta con fórmula médica

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos con el fin de continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica.
- Inserto Versión AR/10E443/01 de Marzo de 2017.
- Información para prescribir Versión AR/10E448/02 de Marzo de 2017.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que, el interesado debe certificar que el producto no ha tenido modificaciones en su composición y sus procesos de fabricación que pudieran afectar la seguridad y eficacia del producto.

dichos episodios era similar en los pacientes tratados con ranibizumab y en los controles. La

frecuencia de accidentes cerebrovasculares era numéricamente superior entre los pacientes tratados con 0,5 mg de ranibizumab respecto a los que recibieron 0,3 mg o a los controles, pero las diferencias no eran estadísticamente significativas. Dichas diferencias pueden ser mayores en pacientes con factores de riesgo de accidente cerebrovascular, entre ellos los antecedentes personales de otro accidente cerebrovascular o de accidente isquémico transitorio. Por consiguiente, en estos pacientes, el médico debe valorar detenidamente si el tratamiento con Lucentis es adecuado y si los beneficios previstos justifican claramente los riesgos.

Inmunogenia

Como todas las proteínas terapéuticas, Lucentis tiene capacidad inmunógena.

Tratamiento bilateral

Los datos disponibles no indican que el tratamiento bilateral eleve el riesgo de reacciones adversas sistémicas.

Poblaciones de pacientes en las que los datos son limitados

No se ha estudiado el tratamiento con Lucentis en pacientes con infecciones sistémicas en actividad ni en pacientes con trastornos oculares concurrentes tales como un desprendimiento de retina o un agujero macular.

Conducción y uso de máquinas

El procedimiento terapéutico con Lucentis puede inducir trastornos visuales pasajeros que pueden afectar a la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Los pacientes que experimenten signos de tales trastornos no deben conducir ni utilizar máquinas hasta que dichos trastornos hayan desaparecido.

Reacciones adversas: Resumen del perfil toxicológico

Población con DMAE neovascular («húmeda»)

En el conjunto de los tres estudios comparativos de fase III (FVF2598g [MARINA], FVF2587g [ANCHOR] y FVF3192g [PIER]), la población de análisis de la seguridad se componía de 1315 pacientes, con una exposición al ranibizumab de 24 meses, de los que 440 recibieron la dosis recomendada de 0,5 mg.

Entre los eventos adversos graves relacionados con el procedimiento de inyección se registraron endoftalmitis, desprendimiento de retina regmatógeno, desgarro retiniano y catarata por traumatismo iatrogénico.

Otros eventos oculares graves observados en pacientes tratados con Lucentis son la inflamación intraocular y la presión intraocular elevada.

Los eventos adversos que se enumeran a continuación (tabla 1) sucedieron con una frecuencia mayor (diferencia de 2 o más puntos porcentuales) entre los pacientes que recibieron tratamiento con 0,5 mg de ranibizumab (Lucentis) que entre los que recibieron el tratamiento de control según los datos agrupados de los tres estudios comparativos de fase III en la DMAE neovascular. Por consiguiente, se han considerado posibles reacciones adversas al medicamento. Los datos de seguridad expuestos a continuación incluyen también todos los eventos adversos que se registraron en los 440 pacientes con DMAE neovascular tratados con la dosis de 0,5 mg de Lucentis y de los que se sospechó que estaban al menos potencialmente relacionados con el procedimiento de inyección o con el medicamento.

Población con EMD

Se estudió la seguridad de Lucentis en un ensayo de un año comparativo con tratamiento simulado (RESOLVE) y en un ensayo de un año comparativo con fotocoagulación con láser (RESTORE), llevados a cabo, respectivamente, en 102 y 235 pacientes con disfunción visual por EMD tratados con ranibizumab (véase el apartado Ensayos CLÍNICOS). El evento de infección urinaria, incluido en la categoría de «frecuente», cumplía los criterios para ser considerado una de las reacciones adversas enumeradas en la tabla 1; por lo demás, en los ensayos Resolve y Restore se notificaron eventos oculares y extraoculares de frecuencia y severidad similares a las de los observados en los ensayos en pacientes con DMAE neovascular.

Población con OVR

Se estudió la seguridad de Lucentis en dos ensayos de 12 meses de duración (Bravo y Cruise) llevados a cabo, respectivamente, en 264 y 261 pacientes que recibieron ranibizumab por presentar disfunción visual debida a edema macular secundario a ORVR y a OVCR, respectivamente. En los ensayos BRAVO y CRUISE se notificaron eventos oculares y extraoculares de frecuencia y severidad similares a las de los observados en los ensayos en pacientes con DMAE neovascular.

Población con MP

Se estudió la seguridad de Lucentis en el ensayo clínico de 12 meses de duración (RADIANCE), en el que participaron 224 pacientes con disfunción visual por NVC secundaria a MP a los que se trató con ranibizumab (véase el apartado ENSAYOS CLÍNICOS).

En este ensayo se notificaron eventos oculares y extraoculares de frecuencia y severidad similares a las de los observados en los ensayos en pacientes con DMAE neovascular.

Resumen tabulado de las reacciones adversas en los ensayos clínicos

Las reacciones adversas registradas en los ensayos clínicos (tabla 1) se citan según la clasificación de órganos, aparatos o sistemas del MedDRA. En cada clase de órgano,

aparato o sistema, las reacciones adversas se enumeran por orden decreciente de frecuencia. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan por orden de gravedad decreciente. Además, para cada reacción adversa se indica la categoría de frecuencia correspondiente según la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), infrecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$), muy rara ($< 1/10\ 000$).

Tabla 1 Reacciones adversas en los ensayos clínicos

En un metanálisis de los datos de seguridad combinados de ensayos mundiales aleatorizados y con doble enmascaramiento que habían concluido, se observó una mayor incidencia de infecciones o inflamaciones no graves de heridas extraoculares entre los pacientes con EMD que recibieron 0,5 mg de ranibizumab (1,85/100 años-paciente).

Interacciones:

No se han efectuado estudios de interacción propiamente dichos.

En los pacientes que recibieron Lucentis en ensayos clínicos sobre el tratamiento del deterioro visual debido a EMD, el resultado, en lo que respecta a la agudeza visual o el espesor de la retina central, no se vio afectado por el tratamiento concurrente con tiazolidindionas.

El uso conjunto de la fotocoagulación con láser y Lucentis en el EMD y la ORVR se aborda en los apartados ensayos clínicos y posología y modo de administración.

Vía de administración: Como con todos los medicamentos que se administran por vía parenteral, antes de administrar Lucentis se debe comprobar visualmente que no contiene partículas ni ha sufrido cambios de color.

La inyección debe realizarse en condiciones de asepsia, lo que comprende la antisepsia quirúrgica de las manos, el uso de guantes estériles, un campo estéril y un blefarostato estéril (o equivalente). Como medida de precaución, es preciso disponer de material para realizar una paracentesis estéril. Antes de administrar la inyección intravítrea deben considerarse detenidamente los antecedentes personales del paciente en lo relativo a reacciones de hipersensibilidad. Asimismo, antes de la inyección deben aplicarse una anestesia adecuada y un microbicida tópico de amplio espectro para desinfectar la piel de la región periocular, los párpados y la superficie ocular.

Consúltese en el apartado instrucciones de uso y manejo la información sobre la preparación de Lucentis.

Se debe introducir la aguja de inyección en la cámara vítrea, entre 3,5 y 4,0 mm por detrás del limbo esclerocorneal, evitando el meridiano horizontal y dirigiéndola hacia el

Lucentis se ha utilizado junto con la fotocoagulación con láser en ensayos clínicos. Cuando se administra Lucentis el mismo día que la fotocoagulación con láser, debe inyectarse al menos 30 minutos después de esta. Se puede administrar Lucentis a pacientes que hayan sido tratados anteriormente con fotocoagulación con láser.

Poblaciones especiales

Disfunción hepática

No se ha estudiado la administración de Lucentis en pacientes con disfunción hepática. Aun así, dado que la exposición sistémica es insignificante, no se considera necesario adoptar medidas especiales en esta población.

Disfunción renal

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal.

Pacientes pediátricos

Ante la falta de datos de inocuidad y eficacia, no se recomienda el uso de Lucentis en los niños y adolescentes.

Pacientes geriátricos

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada

Condición de venta: Venta con fórmula médica

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la evaluación farmacológica con el fin de continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que, el interesado debe certificar que el producto no ha tenido modificaciones en su composición y sus procesos de fabricación que pudieran afectar la seguridad y eficacia del producto.

3.1.3.12 ADMELOG®

Expediente : 20125320
 Radicado : 2017044090
 Fecha : 31/03/2017
 Interesado : Sanofi-Aventis de Colombia S.A.
 Fabricante : Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Composición: Cada ml contiene 100UI de Insulina Lispro

Forma farmacéutica: Solución Inyectable Estéril

Indicaciones: Tratamiento de adultos y niños con diabetes mellitus que requieren insulina para el mantenimiento de la homeóstasis normal de la glucosa. Admelog también está indicado para la estabilización inicial de diabetes mellitus

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la insulina lispro o a alguno de sus excipientes, Hipoglucemia

Precauciones y Advertencias: La transferencia de un paciente a otro tipo o marca de insulina debe realizarse bajo supervisión médica estricta. Los cambios en la concentración, marca (fabricante), tipo (regular, NHP, lenta, etc.), especies (animal, humana, análogos de insulina humana), y/o método de fabricación (ADN recombinante frente a insulina de fuente animal) puede resultar en la necesidad de un cambio en la dosificación. Para las insulinas de rápida-acción, cualquier paciente incluso en valores basales de insulina debe optimizar la dosificación de ambas insulinas para obtener un control de glucosa durante todo el día, particularmente un control de glucosa nocturno/en ayunas.

Admelog de acción corta debe ser vertido primero en una jeringa, para prevenir la contaminación de los viales mediante la insulina de acción prolongada. La mezcla de insulinas antes de tiempo o justo antes de la inyección, debe hacerse bajo la supervisión de un médico. Sin embargo, se debe seguir una rutina consistente.

Las condiciones que podrían hacer que los síntomas tempranos de alerta de una hipoglucemia sean distintos o menos pronunciados, incluyen la larga duración de la diabetes, terapia intensificada de insulina, neuropatía diabética o medicaciones tales como los bloqueadores-beta.

Pocos pacientes que han experimentado reacciones hipoglucémicas después de la transferencia de una insulina de fuente animal a una insulina humana han reportado que los síntomas de hipoglucemia tempranos de alerta fueron menos pronunciados o diferentes de aquellos experimentados con su insulina previa. Las reacciones no corregidas de hipoglucemia e hiperglucemia pueden causar la pérdida de la consciencia, coma o la muerte.

El empleo de dosificaciones que son inadecuadas o la discontinuación del tratamiento, especialmente en diabéticos dependientes de insulina, puede conducir a hiperglucemia y cetoacidosis diabética, condiciones que son potencialmente letales.

Los requerimientos de insulina pueden reducirse en presencia de una insuficiencia renal. Los requerimientos de insulina pueden reducirse en pacientes con insuficiencia

hepática debido a la capacidad reducida de gluconeogénesis y la descomposición reducida de insulina; sin embargo, en pacientes con insuficiencia hepática crónica, un incremento en la resistencia de la insulina puede derivar a requerimientos incrementados de insulina.

Los requerimientos de insulina pueden incrementarse durante enfermedades y trastornos emocionales.

El ajuste de la dosificación puede ser necesario si los pacientes se comprometen a incrementar la actividad física o cambian su dieta usual. El ejercicio inmediatamente después de los alimentos puede incrementar el riesgo de hipoglucemia. Una consecuencia de la farmacodinámica de los análogos de la insulina de acción rápida es que, si ocurre la hipoglucemia, puede ocurrir después de la inyección cuando se compara con la insulina soluble humana.

Admelog sólo debe ser utilizado en niños con preferencia a insulina soluble cuando una acción rápida de la insulina puede ser benéfica. Por ejemplo, en la sincronización de las inyecciones con relación a las comidas.

Combinación de Admelog con pioglitazona

Se han reportado casos de insuficiencia cardíaca cuando se empleó pioglitazona con insulina, especialmente en pacientes con factores de riesgo para el desarrollo de una insuficiencia cardíaca. Esto debe ser tomado en cuenta, si se considera el tratamiento con la combinación de pioglitazona y Admelog. Si se emplea la combinación, los pacientes deben ser observados para los signos y síntomas de una insuficiencia cardíaca, aumento de peso o edema. La pioglitazona debe ser descontinuada, si existe algún deterioro en los síntomas cardíacos.

- Admelog en cartucho

Los cartuchos Admelog se deben utilizar sólo con las siguientes lapiceras:

- o JuniorStar que libera Admelog en incrementos de dosis de 0.5 unidades
- o AllStar que libera Admelog en incrementos de dosis de 1 unidad.

Estos cartuchos no se deben emplear con alguna otra lapicera reutilizable ya que la exactitud de la dosis se ha establecido con las lapiceras mencionadas

Reacciones adversas: Se realizaron dos estudios clínicos fase 3 de seguridad y eficacia comparando Insulina Lispro Sanofi SAR342434 y el producto de referencia (HUMALOG, otro producto de insulina lispro de acción rápida de 100 unidades/ml) (véase la sección de Eficacia Clínica/ Estudios Clínicos). El perfil de seguridad de Insulina Lispro Sanofi SAR342434 fue consistente al del producto de referencia en pacientes con diabetes mellitus Tipo 1 o diabetes mellitus Tipo 2.

Las relaciones de frecuencia son las siguientes: muy común: $\geq 1/10$; común: $\geq 1/100$ a $< 1/10$; poco común: $\geq 1/1,000$ a $< 1/100$; raro: $\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$; muy raro: $< 1/10,000$

La hipoglucemia es el efecto indeseable más frecuente de la terapia con insulina que un paciente con diabetes puede sufrir. La hipoglucemia severa puede conducir a la pérdida de la conciencia, y en casos extremos, a la muerte. No se presenta ninguna frecuencia específica de hipoglucemia, ya que la hipoglucemia es el resultado de ambos, la dosis de insulina y otros factores, por ejemplo, el nivel de dieta de un paciente y el ejercicio.

La alergia local en pacientes es común ($1/100$ a $< 1/10$). Puede ocurrir enrojecimiento, hinchazón y prurito en el lugar de la inyección de insulina. Esta condición a menudo resuelve en pocos días o en pocas semanas. En algunas instancias, esta condición puede relacionarse con otros factores además de la insulina, tales como irritantes en los agentes de limpieza de la piel o una técnica pobre de inyección. Las alergias sistémicas, que son poco comunes ($1/10,000$ a $< 1/1,000$) pero potencialmente más serias, es una alergia generalizada a insulina. Puede ocasionar erupciones cutáneas sobre todo el cuerpo, dificultad para respirar, respiración sibilante, reducción de la presión arterial, pulso rápido, o sudoración. Los casos severos de alergia generalizada pueden ser una amenaza para la vida.

La lipodistrofia en el sitio de inyección es poco común ($1/1,000$ a $< 1/100$).

Los casos de edema se han reportado con terapias de insulina, particularmente si los controles metabólicos deficientes son mejorados mediante la intensificación de la terapia de insulina.

Reporte de sospecha de reacciones adversas

El reporte de sospecha de reacciones adversas es importante. Permite continuar con el monitoreo del balance de beneficio/riesgo de los productos farmacológicos. A los profesionales del cuidado de la salud se les pide que reporten alguna reacción adversa sospechada a través del Sistema Nacional de Presentación de Reportes.

Interacciones: Interacciones con otros productos farmacéuticos y con otras formas de interacción

Los requerimientos de insulina deben incrementarse mediante productos farmacéuticos con actividad hiperglicémica, tales como anticonceptivos orales, corticosteroides o terapia de remplazo de tiroides, danazol, estimulantes beta (así como ritodrina, salbutamol, terbutalina).

Los requerimientos de insulina podrían reducirse en presencia de productos farmacéuticos con actividad hipoglucémica, tales como hipoglucémicos orales, salicilatos (por ejemplo ácido acetilsalicílico), antibióticos sulfa, ciertos antidepresivos (inhibidores de la monoaminoxidasa, inhibidores selectivos de recaptación de serotonina), ciertas angiotensinas que convierten los inhibidores de enzima (captopril, enalapril), bloqueadores de los receptores de angiotensina II, bloqueadores beta, octréotido o alcohol.

Se deben consultar a los médicos cuando se emplean otros medicamentos además de Admelog

Vía de administración: Subcutánea o mediante una bomba de infusión continua subcutánea.

Si es necesario, Admelog puede ser suministrado por vía intravenosa, por ejemplo, para el control de los niveles de glucosa en sangre durante la cetoacidosis, enfermedades agudas o durante los periodos intra y pos operativos

Dosificación y Grupo etario: Transición del producto de referencia a Admelog.
La transferencia de un paciente del producto de referencia a Admelog se puede realizar de unidad a unidad con base en las dosis previas de insulina de acción rápida.

La dosis debe ser determinada por el médico, de acuerdo a los requerimientos del paciente.

Admelog puede ser administrado poco antes de los alimentos. Cuando sea necesario puede suministrarse Admelog poco después de los alimentos. Las preparaciones de Admelog deben ser administradas mediante inyección subcutánea o mediante una bomba de infusión continua subcutánea y puede, aunque no es recomendable, también administrarse por una inyección intramuscular. Si es necesario, Admelog puede ser suministrado por vía intravenosa, por ejemplo, para el control de los niveles de glucosa en sangre durante la cetoacidosis, enfermedades agudas o durante los periodos intra y pos operativos.

La administración subcutánea debe ser en la parte superior de los brazos, muslos, glúteos o abdomen. El uso de los sitios de inyección debe ser rotativo para que no se utilice el mismo sitio más que aproximadamente una vez al mes.

Cuando se administra de manera subcutánea, se debe tener cuidado cuando se inyecta Admelog para asegurar que no ingrese a un vaso sanguíneo. Después de la inyección, no se debe masajear el sitio de inyección. Los pacientes deben ser instruidos para utilizar las técnicas de inyección adecuadas.

Admelog tiene un efecto rápido y tiene una actividad de duración de 2 a 5 horas, administrada por vía subcutánea. El rápido comienzo de la actividad permite a la inyección de Admelog (o en el caso de la administración mediante infusión continua subcutánea, un bolo de Admelog) ser administrada muy cercana a la hora de la comida. El transcurso del tiempo de acción de cualquier insulina puede variar considerablemente en diferentes individuos y en diferentes tiempos en los mismos individuos. El rápido comienzo de la acción comparada a la insulina soluble humana se mantiene, independientemente del sitio de inyección. Como con todas las preparaciones de insulina, la duración de la acción de Admelog es dependiente de la dosis, sitio de inyección, suministro de sangre, temperatura y actividad física.

Admelog puede utilizarse con conjunto con insulinas de acción prolongada o agentes de sulfonilurea orales, con la recomendación de un médico.

Uso de Admelog en una bomba de infusión de insulina

Sólo pueden ser empleadas ciertas bombas marcadas para infundir la insulina lispro. Antes de la infusión de insulina lispro, las instrucciones del fabricante deben ser estudiadas para cerciorarse de la adecuabilidad de la bomba en particular. Lea y siga las instrucciones que acompañan la bomba de infusión. Utilice el depósito y catéter correcto para la bomba. El equipo de infusión (tubería y cánula) debe cambiarse de acuerdo con las instrucciones en la información del producto proporcionadas con el equipo de infusión.

En caso de un episodio de hipoglucemia, la infusión debe detenerse hasta que el episodio se resuelva. Si se repiten o se presentan niveles graves de glucosa bajos o graves, considere la necesidad de reducir o detener su infusión de insulina. Un malfuncionamiento u obstrucción en el equipo de infusión puede resultar en un incremento rápido de los niveles de glucosa. Si se sospecha de una interrupción en el flujo de insulina, siga las instrucciones en la literatura del producto. Cuando se emplea con una bomba de infusión, Admelog no debe mezclarse con alguna otra insulina.

Administración intravenosa de insulina

La inyección intravenosa de insulina lispro debe llevarse a cabo siguiendo las prácticas clínicas normales para inyecciones intravenosas, por ejemplo, mediante un bolo intravenoso o mediante un sistema de infusión. Se requiere el monitoreo frecuente de los niveles de glucosa en sangre. Los sistemas de infusión a concentraciones de 0,1U/ml a 1,0U/ml de insulina lispro en cloruro de sodio al 0,9% o dextrosa al 5% son estables en temperatura ambiente durante 48 horas. Se recomienda que el sistema esté purgado antes del inicio de la infusión al paciente.

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

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

- Evaluación farmacológica.
- Inserto allegado mediante Radicado No. 2017044090
- Información para prescribir allegado mediante Radicado No. 2017044090
- Instructivo de uso de la presentación de Admelog en la pluma descartable (Solostar) allegado mediante Radicado No. 2017044090

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el plan de gestión de riesgos se hace necesario para concluir sobre la seguridad y eficacia del producto de la referencia, remite este documento al Grupo de Farmacovigilancia de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos para su preevaluación.

3.1.3.13 BETAFACT® 500 U.I. / 10 mL

Expediente : 20027584
 Radicado : 2017050354
 Fecha : 11/04/2017
 Interesado : Laboratorios Biopas S.A.
 Fabricante : LFB Biomedicaments - LILLE

Composición: Cada vial de 10mL contiene 500 UI de Factor de Coagulación Humana IX

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable.

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

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes, principalmente a la heparina o a sus derivados, incluyendo la heparina de bajo peso molecular (HBPM).

Historia de trombocitopenia grave inducida por heparina (TIH) de tipo II

Precauciones y Advertencias: Hipersensibilidad

Es posible que se produzcan reacciones alérgicas de tipo hipersensibilidad con Betafact. El producto contiene trazas de proteínas humanas diferentes del factor IX. Debe indicarse a los pacientes que, si se producen síntomas de hipersensibilidad,

deben suspender inmediatamente el uso del producto y ponerse en contacto con su médico.

Hay que informar a los pacientes acerca de los signos iniciales de las reacciones de hipersensibilidad, que incluyen erupción cutánea, urticaria generalizada, opresión en el pecho, sibilancias, hipotensión y anafilaxia.

En caso de choque, deberá aplicarse el tratamiento médico estándar correspondiente.

Inhibidores

Los pacientes tratados repetidamente con productos de factor IX humano de coagulación se deben monitorizar con el fin de detectar el desarrollo de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) y cuantificar dichos inhibidores en Unidades Bethesda (UB) mediante análisis biológicos adecuados.

Existen informes en la literatura que muestran una correlación entre la aparición de un inhibidor del factor IX y reacciones alérgicas. Por consiguiente, en pacientes que experimenten reacciones alérgicas se debe evaluar la presencia de un inhibidor. Debe tenerse en cuenta que los pacientes con inhibidores del factor IX pueden sufrir un mayor riesgo de anafilaxia en caso de exposición a preparaciones con factor IX.

Debido al riesgo de reacciones alérgicas a los concentrados con factor IX, las primeras administraciones de factor IX humano de coagulación, según el criterio del médico, se deben realizar bajo observación clínica en un lugar en el que pueda proporcionarse atención médica apropiada en caso de que se produzcan reacciones alérgicas.

Tromboembolismo

Debido al riesgo potencial de complicaciones trombóticas, se debe iniciar la supervisión clínica para detectar los síntomas tempranos de coagulopatía trombótica y consuntiva mediante ensayos biológicos adecuados al administrar este producto a pacientes con enfermedad hepática, pacientes en postoperatorio, neonatos u otros pacientes con riesgo de sufrir incidentes trombóticos o coagulación intravascular diseminada (CID). En cada uno de estos casos, los beneficios del tratamiento con Betafact se deben sopesar frente al riesgo que representan estas complicaciones.

Eventos cardiovasculares

En pacientes con factores de riesgo cardiovascular existentes, la terapia de sustitución con factor IX puede aumentar el riesgo cardiovascular.

Agentes transmisibles

Entre las medidas estándares para prevenir infecciones derivadas del uso de medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humanos se encuentran la selección de los donantes, las pruebas de detección de marcadores específicos de

infección en donaciones individuales y en mezclas de plasma y la inclusión de etapas de fabricación eficaces para la inactivación o eliminación de virus. A pesar de ello, cuando se administran medicamentos preparados a base de sangre o plasma humanos, no puede excluirse totalmente la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos. Esto también se refiere a virus emergentes o de naturaleza desconocida y a otros agentes patógenos.

Las medidas tomadas se consideran como efectivas contra los virus con envoltura como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B y el virus de la hepatitis C. Las medidas tomadas pueden tener un efecto limitado contra los virus sin envoltura como el virus de la hepatitis A (VHA) y el parvovirus B19. La infección por parvovirus B19 puede ser grave en las mujeres embarazadas (infección del feto) y en las personas con inmunodeficiencias o eritropoyesis aumentada (p. ej. anemia hemolítica). Debe considerarse una vacunación apropiada (hepatitis A y B) en los pacientes que reciben productos de factor IX derivados de plasma humano de forma regular/repetida.

Se recomienda ampliamente registrar el nombre y el número de lote del producto cada vez que se administre Betafact a un paciente con el fin de mantener un vínculo entre el paciente y el lote de medicamento.

Excipientes con efectos conocidos

Betafact contiene sodio. Este medicamento contiene unos 2,6 mg de sodio por ml de sustancia (13 mg o 0,56 mmol por 1 vial de BETAFAC 250 UI/5 ml – 26 mg o 1,13 mmol por 1 vial de Betafact 500 UI/10 ml – 52 mg o 2,26 mmol por 1 vial de Betafact 1000 UI/20 ml). Debe tomarse en cuenta este contenido de sodio en el caso de los pacientes con una dieta baja en sodio estricta.

Este medicamento contiene heparina y puede provocar reacciones alérgicas, trombocitopenia grave inducida por heparina (TIH) de tipo II inmune y trastornos de la coagulación.

Población pediátrica

Los resultados clínicos recogidos en pacientes no tratados previamente y en niños menores de 6 años son limitados pero coherentes con los de los pacientes de más edad. Las advertencias y precauciones enumeradas se aplican tanto a los niños como a los adultos.

Reacciones adversas: Resumen del perfil de seguridad ():

La hipersensibilidad o las reacciones alérgicas (que pueden incluir angioedema, sensación de ardor o escozor en el lugar de la inyección, escalofríos, sofoco, urticaria generalizada, cefalea, erupción cutánea, hipotensión, letargo, náuseas, inquietud,

taquicardia, opresión en el pecho, hormigueo, vómitos y sibilancias) se han observado raramente, y en algunos casos progresan hacia una anafilaxia grave (incluyendo un choque). En algunos casos, estas reacciones han progresado hasta convertirse en anafilaxias graves y se han producido en estrecha asociación temporal con el desarrollo de inhibidores del factor IX. Se han notificado casos de síndrome nefrótico después de intentar la inducción de inmunotolerancia en pacientes con hemofilia B con inhibidores de factor IX y antecedentes de reacciones alérgicas.

Los pacientes con hemofilia B pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes (inhibidores) al factor IX. Si se producen estos inhibidores, esta condición se manifestará como una respuesta clínica insuficiente. En tales casos se recomienda ponerse en contacto con un centro especializado en hemofilia.

Existe un riesgo potencial de que ocurran episodios tromboembólicos después de la administración de productos de factor IX, con un mayor riesgo para las preparaciones de baja pureza. El uso de productos de factor IX de baja pureza se ha asociado con casos de infarto de miocardio, de coagulación intravascular diseminada, de trombosis venosa y de embolia pulmonar.

El uso de factor IX de alta pureza como Betafact raramente se ha asociado con estas reacciones adversas.

Para más información sobre la seguridad en relación con los agentes transmisibles.

Lista tabulada de reacciones adversas

Durante los ensayos clínicos realizados con betafact 50 UI/ml y Betafact 100 UI/ml, se describieron 17 reacciones adversas 8/109 pacientes (7,3%) que recibieron un total de 8054 días de tratamiento.

En la lista a continuación se indican las reacciones más significativas de conformidad con la clasificación MedDRA (Clasificación por grupos y sistemas y Nivel de términos preferentes). Los «trastornos del sistema inmunitario» y los «trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración» más preocupantes se han observado raramente.

La frecuencia de la ocurrencia de los acontecimientos adversos se ha calculado por día de exposición de acuerdo con la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$); muy raros ($< 1/10.000$); desconocido (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación por grupos y sistemas según MedDRA	Reacciones adversas	Frecuencia estimada por día de exposición
--	---------------------	---

Trastornos del sistema inmunitario	Edema alérgico	Raro
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Raro
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Raro
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito	Raro
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Malestar	Raro
	Dolor en el pecho	Raro
	Reacción en el lugar de la inyección	Raro
	Reacción relacionada con la inyección	Raro

Pacientes no tratados previamente:

En un estudio clínico, 11 pacientes sin tratamiento previo recibieron Betafact. La exposición total a Betafact fue de 662 días de exposición. No se describieron inhibidores.

En los ensayos clínicos, ninguno de los 14 pacientes (incluyendo los 6 pacientes sin tratamiento previo) con hemofilia B (FIX < 1%) y tratados exclusivamente con Betafact desarrolló inhibidores del factor IX. El número mediano de días de exposición en la última visita fue de 63 días (rango: 5-205) con un seguimiento mínimo de 8 meses.

En el periodo posterior a la comercialización de Betafact, se han descrito dos casos de anticuerpos neutralizantes de la actividad (inhibidores), uno en un paciente que no había recibido tratamiento previo y otro en un paciente con tratamiento previo.

Población pediátrica:

Entre los 109 pacientes incluidos en los análisis de seguridad, 44 eran menores de 12 años, incluyendo 24 con menos de 6 años en la primera inyección.

La frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas en niños no resultaron diferentes de las observadas en los adultos.

Comunicación de reacciones adversas sospechosas

Es importante comunicar las reacciones adversas sospechosas después de la autorización del medicamento. Esto permite un seguimiento continuo de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se pide a los profesionales de la salud que comuniquen cualquier reacción adversa sospechosa a través del «sistema nacional de notificación».

Interacciones: No se conocen interacciones de los productos de factor IX humano de coagulación con otros medicamentos.

Vía de administración: Intravenosa.

Dosificación y Grupo etario: Posología y forma de administración

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

Monitoreo del tratamiento

Durante el curso del tratamiento, se recomienda la determinación apropiada de los niveles de factor IX para guiar la dosis a administrar y la frecuencia de repetición de infusiones. Los pacientes individuales pueden variar en su respuesta al factor IX, demostrando diferentes vidas medias y recuperaciones. Las dosis basadas en el peso corporal pueden requerir ajuste en pacientes con bajo peso o con sobrepeso. En el caso de intervenciones de cirugías mayores en particular, el monitoreo preciso de la terapia de sustitución mediante el análisis de la coagulación (Actividad del factor IX del plasma) es indispensable.

Posología

La dosis y la duración de la terapia sustitutiva dependen de la gravedad de la deficiencia de factor IX, de la localización y la extensión del sangrado y del estado clínico del paciente.

El número de unidades de factor IX administradas se expresa en unidades internacionales (UI), en relación con el estándar de la Organización Mundial de la Salud (OMS) vigente para el factor IX.

La actividad de factor IX en el plasma se expresa como un porcentaje (respecto al plasma humano normal) o en unidades internacionales (respecto a un estándar internacional para el factor IX en plasma).

Una unidad internacional (UI) de factor IX humano de coagulación equivale a la cantidad de factor IX contenida en un ml de plasma humano normal.

Tratamiento a demanda

El cálculo de la dosis necesaria de factor IX se basa en el hallazgo empírico de que 1 unidad internacional (UI) de factor IX por kg de peso corporal aumenta la actividad plasmática del factor IX en un 1,08 % de la actividad normal. La dosis necesaria se determina utilizando la siguiente fórmula:

Unidades necesarias = peso corporal (kg) × aumento deseado de factor IX (%) (UI/dl) × 0,93

La dosis y la frecuencia de administración siempre deben estar orientadas a la eficacia clínica en cada caso individual.

En caso de producirse alguno de los siguientes episodios hemorrágicos, la actividad de factor IX no debe ser inferior al nivel plasmático de actividad indicado en el período correspondiente. Puede emplearse la siguiente tabla como guía de dosificación en episodios hemorrágicos y cirugía:

Gravedad de la hemorragia / Tipo de procedimiento quirúrgico	Nivel de factor IX necesario (%) (UI/dl)	Frecuencia de dosis (horas) / Duración del tratamiento (días)
Hemorragia		
Hemartrosis precoz, sangrado muscular u oral	20 - 40	Repetir cada 24 horas. Al menos 1 día, hasta que el episodio hemorrágico manifestado por dolor se detenga o hasta curación.
Hemartrosis más extensiva, sangrado muscular o hematoma	30 - 60	Repetir la infusión cada 24 horas durante 3-4 días o más, hasta que el dolor y la discapacidad aguda desaparezcan.
Hemorragias potencialmente mortales	60 - 100	Repetir la infusión cada 8-24 horas hasta que el riesgo desaparezca.
Cirugía		
Cirugía menor, incluidas las extracciones dentales	30 - 60	Cada 24 horas, al menos 1 día hasta que se logre la cicatrización.
Cirugía mayor	80 - 100 (pre- y postoperatorio)	Repetir la infusión cada 8-24 horas hasta la adecuada cicatrización de la herida, y después continuar el tratamiento durante al menos 7 días más para mantener la actividad de factor IX entre 30% y el 60% (UI/dl).

En determinadas circunstancias pueden ser necesarias cantidades superiores a las calculadas, especialmente en la dosis inicial.

Profilaxis

En la profilaxis a largo plazo para impedir sangrados en pacientes con hemofilia B grave, las dosis usuales son de 20 a 40 UI de factor IX por kilogramo de peso corporal a intervalos de 3 a 4 días.

En algunos casos, especialmente en los pacientes más jóvenes, puede ser necesario acortar los intervalos de administración o elevar las dosis.

Pacientes no tratados previamente

Los datos actualmente disponibles se describen en la sección 4.8 pero no se puede formular ninguna recomendación relativa a la posología.

Población pediátrica

En un ensayo clínico, 13 niños menores de 6 años recibieron tratamiento con Betafact; para ellos, las dosis son similares a las administradas en adultos.

Forma de administración

Uso intravenoso.

Se recomienda no administrar el factor IX humano de coagulación a velocidades de flujo superiores a 4 ml/minuto.

Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración.

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos con el fin de continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica.
- Inserto Versión AR/10E449/02 de Mayo de 2013.
- Información para prescribir versión AR/10E448/02 de Marzo de 2017

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

Composición: Cada vial de 10mL contiene 500 UI de Factor de Coagulación Humana IX

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable.

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

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes, principalmente a la heparina o a sus derivados, incluyendo la heparina de bajo peso molecular (HBPM).

Historia de trombocitopenia grave inducida por heparina (TIH) de tipo II

Precauciones y Advertencias: Hipersensibilidad

Es posible que se produzcan reacciones alérgicas de tipo hipersensibilidad con Betafact. El producto contiene trazas de proteínas humanas diferentes del factor IX. Debe indicarse a los pacientes que, si se producen síntomas de hipersensibilidad, deben suspender inmediatamente el uso del producto y ponerse en contacto con su médico.

Hay que informar a los pacientes acerca de los signos iniciales de las reacciones de hipersensibilidad, que incluyen erupción cutánea, urticaria generalizada, opresión en el pecho, sibilancias, hipotensión y anafilaxia.

En caso de choque, deberá aplicarse el tratamiento médico estándar correspondiente.

Inhibidores

Los pacientes tratados repetidamente con productos de factor IX humano de coagulación se deben monitorizar con el fin de detectar el desarrollo de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) y cuantificar dichos inhibidores en Unidades Bethesda (UB) mediante análisis biológicos adecuados.

Existen informes en la literatura que muestran una correlación entre la aparición de un inhibidor del factor IX y reacciones alérgicas. Por consiguiente, en pacientes que experimenten reacciones alérgicas se debe evaluar la presencia de un inhibidor. Debe tenerse en cuenta que los pacientes con inhibidores del factor IX pueden sufrir un mayor riesgo de anafilaxia en caso de exposición a preparaciones con factor IX.

Debido al riesgo de reacciones alérgicas a los concentrados con factor IX, las primeras administraciones de factor IX humano de coagulación, según el criterio del médico, se deben realizar bajo observación clínica en un lugar en el que pueda proporcionarse atención médica apropiada en caso de que se produzcan reacciones alérgicas.

Debido al riesgo potencial de complicaciones trombóticas, se debe iniciar la supervisión clínica para detectar los síntomas tempranos de coagulopatía trombótica y consuntiva mediante ensayos biológicos adecuados al administrar este producto a pacientes con enfermedad hepática, pacientes en postoperatorio, neonatos u otros pacientes con riesgo de sufrir incidentes trombóticos o coagulación intravascular diseminada (CID). En cada uno de estos casos, los beneficios del tratamiento con Betafact se deben sopesar frente al riesgo que representan estas complicaciones.

En pacientes con factores de riesgo cardiovascular existentes, la terapia de sustitución con factor IX puede aumentar el riesgo cardiovascular.

Entre las medidas estándares para prevenir infecciones derivadas del uso de medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humanos se encuentran la selección de los donantes, las pruebas de detección de marcadores específicos de infección en donaciones individuales y en mezclas de plasma y la inclusión de etapas de fabricación eficaces para la inactivación o eliminación de virus. A pesar de ello, cuando se administran medicamentos preparados a base de sangre o plasma humanos, no puede excluirse totalmente la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos. Esto también se refiere a virus emergentes o de naturaleza desconocida y a otros agentes patógenos.

Las medidas tomadas se consideran como efectivas contra los virus con envoltura como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B y el virus de la hepatitis C. Las medidas tomadas pueden tener un efecto limitado contra los virus sin envoltura como el virus de la hepatitis A (VHA) y el parvovirus B19. La infección por parvovirus B19 puede ser grave en las mujeres embarazadas (infección del feto) y en las personas con inmunodeficiencias o eritropoyesis aumentada (p. ej. anemia hemolítica). Debe considerarse una vacunación apropiada (hepatitis A y B) en los pacientes que reciben productos de factor IX derivados de plasma humano de forma regular/repetida.

Se recomienda ampliamente registrar el nombre y el número de lote del producto cada vez que se administre Betafact a un paciente con el fin de mantener un vínculo entre el paciente y el lote de medicamento.

Excipientes con efectos conocidos

Betafact contiene sodio. Este medicamento contiene unos 2,6 mg de sodio por ml de sustancia (13 mg o 0,56 mmol por 1 vial de BETAFAC 250 UI/5 ml – 26 mg o 1,13 mmol por 1 vial de Betafact 500 UI/10 ml – 52 mg o 2,26 mmol por 1 vial de Betafact 1000 UI/20 ml). Debe tomarse en cuenta este contenido de sodio en el caso de los pacientes con una dieta baja en sodio estricta.

Este medicamento contiene heparina y puede provocar reacciones alérgicas, trombocitopenia grave inducida por heparina (TIH) de tipo II inmune y trastornos de la coagulación.

Población pediátrica

Los resultados clínicos recogidos en pacientes no tratados previamente y en niños menores de 6 años son limitados pero coherentes con los de los pacientes de más edad. Las advertencias y precauciones enumeradas se aplican tanto a los niños como a los adultos.

Reacciones adversas: Resumen del perfil de seguridad ():

La hipersensibilidad o las reacciones alérgicas (que pueden incluir angioedema, sensación de ardor o escozor en el lugar de la inyección, escalofríos, sofoco, urticaria generalizada, cefalea, erupción cutánea, hipotensión, letargo, náuseas, inquietud, taquicardia, opresión en el pecho, hormigueo, vómitos y sibilancias) se han observado raramente, y en algunos casos progresan hacia una anafilaxia grave (incluyendo un choque). En algunos casos, estas reacciones han progresado hasta convertirse en anafilaxias graves y se han producido en estrecha asociación temporal con el desarrollo de inhibidores del factor IX. Se han notificado casos de síndrome nefrótico después de intentar la inducción de inmunotolerancia en pacientes con hemofilia B con inhibidores de factor IX y antecedentes de reacciones alérgicas.

Los pacientes con hemofilia B pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes (inhibidores) al factor IX. Si se producen estos inhibidores, esta condición se manifestará como una respuesta clínica insuficiente. En tales casos se recomienda ponerse en contacto con un centro especializado en hemofilia.

Existe un riesgo potencial de que ocurran episodios tromboembólicos después de la administración de productos de factor IX, con un mayor riesgo para las preparaciones de baja pureza. El uso de productos de factor IX de baja pureza se ha asociado con casos de infarto de miocardio, de coagulación intravascular diseminada, de trombosis venosa y de embolia pulmonar.

El uso de factor IX de alta pureza como Betafact raramente se ha asociado con estas reacciones adversas.

Para más información sobre la seguridad en relación con los agentes transmisibles.

Lista tabulada de reacciones adversas

Durante los ensayos clínicos realizados con betafact 50 UI/ml y Betafact 100 UI/ml, se describieron 17 reacciones adversas 8/109 pacientes (7,3%) que recibieron un total de 8054 días de tratamiento.

En la lista a continuación se indican las reacciones más significativas de conformidad con la clasificación MedDRA (Clasificación por grupos y sistemas y Nivel de términos preferentes). Los «trastornos del sistema inmunitario» y los «trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración» más preocupantes se han observado raramente.

La frecuencia de la ocurrencia de los acontecimientos adversos se ha calculado por día de exposición de acuerdo con la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$); muy raros ($< 1/10.000$); desconocido (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación por grupos y sistemas según MedDRA	Reacciones adversas	Frecuencia estimada por día de exposición
Trastornos del sistema inmunitario	Edema alérgico	Raro
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Raro
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Raro
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito	Raro
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Malestar Dolor en el pecho Reacción en el lugar de la inyección Reacción relacionada con la inyección	Raro Raro Raro Raro

Pacientes no tratados previamente:

En un estudio clínico, 11 pacientes sin tratamiento previo recibieron Betafact. La exposición total a Betafact fue de 662 días de exposición. No se describieron inhibidores.

En los ensayos clínicos, ninguno de los 14 pacientes (incluyendo los 6 pacientes sin tratamiento previo) con hemofilia B (FIX $< 1\%$) y tratados exclusivamente con Betafact desarrolló inhibidores del factor IX. El número mediano de días de

exposición en la última visita fue de 63 días (rango: 5-205) con un seguimiento mínimo de 8 meses.

En el periodo posterior a la comercialización de Betafact, se han descrito dos casos de anticuerpos neutralizantes de la actividad (inhibidores), uno en un paciente que no había recibido tratamiento previo y otro en un paciente con tratamiento previo.

Población pediátrica:

Entre los 109 pacientes incluidos en los análisis de seguridad, 44 eran menores de 12 años, incluyendo 24 con menos de 6 años en la primera inyección.

La frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas en niños no resultaron diferentes de las observadas en los adultos.

Comunicación de reacciones adversas sospechosas

Es importante comunicar las reacciones adversas sospechosas después de la autorización del medicamento. Esto permite un seguimiento continuo de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se pide a los profesionales de la salud que comuniquen cualquier reacción adversa sospechosa a través del «sistema nacional de notificación».

Interacciones:No se conocen interacciones de los productos de factor IX humano de coagulación con otros medicamentos.

Vía de administración:Intravenosa.

Dosificación y Grupo etario:Posología y forma de administración

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

Monitoreo del tratamiento

Durante el curso del tratamiento, se recomienda la determinación apropiada de los niveles de factor IX para guiar la dosis a administrar y la frecuencia de repetición de infusiones. Los pacientes individuales pueden variar en su respuesta al factor IX, demostrando diferentes vidas medias y recuperaciones. Las dosis basadas en el peso corporal pueden requerir ajuste en pacientes con bajo peso o con sobrepeso. En el caso de intervenciones de cirugías mayores en particular, el monitoreo preciso de

la terapia de sustitución mediante el análisis de la coagulación (Actividad del factor IX del plasma) es indispensable.

Posología

La dosis y la duración de la terapia sustitutiva dependen de la gravedad de la deficiencia de factor IX, de la localización y la extensión del sangrado y del estado clínico del paciente.

El número de unidades de factor IX administradas se expresa en unidades internacionales (UI), en relación con el estándar de la Organización Mundial de la Salud (OMS) vigente para el factor IX.

La actividad de factor IX en el plasma se expresa como un porcentaje (respecto al plasma humano normal) o en unidades internacionales (respecto a un estándar internacional para el factor IX en plasma).

Una unidad internacional (UI) de factor IX humano de coagulación equivale a la cantidad de factor IX contenida en un ml de plasma humano normal.

Tratamiento a demanda

El cálculo de la dosis necesaria de factor IX se basa en el hallazgo empírico de que 1 unidad internacional (UI) de factor IX por kg de peso corporal aumenta la actividad plasmática del factor IX en un 1,08 % de la actividad normal. La dosis necesaria se determina utilizando la siguiente fórmula:

Unidades necesarias = peso corporal (kg) × aumento deseado de factor IX (%) (UI/dl) × 0,93

La dosis y la frecuencia de administración siempre deben estar orientadas a la eficacia clínica en cada caso individual.

En caso de producirse alguno de los siguientes episodios hemorrágicos, la actividad de factor IX no debe ser inferior al nivel plasmático de actividad indicado en el período correspondiente. Puede emplearse la siguiente tabla como guía de dosificación en episodios hemorrágicos y cirugía:

Gravedad de la hemorragia / Tipo de procedimiento quirúrgico	Nivel de factor IX necesario (%) (UI/dl)	Frecuencia de dosis (horas) / Duración del tratamiento (días)
Hemorragia		

Hemartrosis precoz, sangrado muscular u oral	20 - 40	Repetir cada 24 horas. Al menos 1 día, hasta que el episodio hemorrágico manifestado por dolor se detenga o hasta curación.
Hemartrosis más extensiva, sangrado muscular o hematoma	30 - 60	Repetir la infusión cada 24 horas durante 3-4 días o más, hasta que el dolor y la discapacidad aguda desaparezcan.
Hemorragias potencialmente mortales	60 - 100	Repetir la infusión cada 8-24 horas hasta que el riesgo desaparezca.
Cirugía		
Cirugía menor, incluidas las extracciones dentales	30 - 60	Cada 24 horas, al menos 1 día hasta que se logre la cicatrización.
Cirugía mayor	80 - 100 (pre- y postoperatorio)	Repetir la infusión cada 8-24 horas hasta la adecuada cicatrización de la herida, y después continuar el tratamiento durante al menos 7 días más para mantener la actividad de factor IX entre 30% y el 60% (UI/dl).

En determinadas circunstancias pueden ser necesarias cantidades superiores a las calculadas, especialmente en la dosis inicial.

Profilaxis

En la profilaxis a largo plazo para impedir sangrados en pacientes con hemofilia B grave, las dosis usuales son de 20 a 40 UI de factor IX por kilogramo de peso corporal a intervalos de 3 a 4 días.

En algunos casos, especialmente en los pacientes más jóvenes, puede ser necesario acortar los intervalos de administración o elevar las dosis.

Pacientes no tratados previamente

Los datos actualmente disponibles se describen en la sección 4.8 pero no se puede formular ninguna recomendación relativa a la posología.

Población pediátrica

En un ensayo clínico, 13 niños menores de 6 años recibieron tratamiento con Betafact; para ellos, las dosis son similares a las administradas en adultos.

Forma de administración

Uso intravenoso.

Se recomienda no administrar el factor IX humano de coagulación a velocidades de flujo superiores a 4 ml/minuto.

Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración.

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

Norma Farmacológica: 17.5.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión AR/10E449/02 de Mayo de 2013 e información para prescribir versión AR/10E448/02 de Marzo de 2017 para el producto de la referencia.

3.1.3.14 SIMPONI® 50 mg SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 20018951
 Radicado : 2016116739 / 2017052121
 Fecha : 17/04/2017
 Interesado : Janssen Cilag S.A.
 Fabricante : Baxter Pharmaceutical Solutions LLC.

Composición: Cada jeringa precargada contiene 50 mg de Golimumab.

Forma farmacéutica: Solución inyectable.

Indicaciones: Artritis reumatoide (AR):

Simponi®, en combinación con metotrexato (MTX), está indicado para el tratamiento de artritis reumatoide activa, en pacientes adultos cuando la respuesta a los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMES), incluido el MTX, ha sido inadecuada. Inhibición de la progresión del daño estructural.

Simponi® por administración subcutánea (SC) y por administración intravenosa (IV)

Artritis Psoriásica (APs):

Simponi®, en combinación con MTX, está indicado para el tratamiento de artritis psoriásica activa, en pacientes adultos cuando la respuesta al tratamiento previo con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMES), no ha sido adecuada. Inhibición de la progresión del daño estructural

Simponi® por administración subcutánea (SC)

Spondilitis anquilosante (EA):

Simponi® está indicado para el tratamiento de la espondilitis anquilosante activa, en pacientes adultos que han respondido de forma inadecuada al tratamiento convencional.

Simponi® por administración subcutánea (SC)

Espondiloartritis axial no radiográfica (nr Axial SpA)

Simponi® mediante administración subcutánea, está indicado para: La reducción de los signos y síntomas. Mejorar la movilidad de la columna. Mejorar la función física. Mejorar la calidad de vida relacionada con la salud en pacientes adultos con espondiloartritis axial activa no radiográfica y severa con signos objetivos de inflamación, como se indica por la evidencia de proteína C-reactiva (PCR) elevada y/o resonancia magnética (MRI), que han tenido una respuesta inadecuada a, o son intolerantes a, medicamentos antiinflamatorios no esteroides (NSAIDs).

Colitis Ulcerativa:

Simponi® está indicado para el tratamiento de colitis ulcerativa activa, de moderada a severa, en pacientes adultos que han respondido en forma inadecuada al tratamiento convencional.

Simponi® por administración subcutánea (SC)

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. No se recomienda el uso en mujeres embarazadas y en lactancia. Niños menores de 18 años.

Precauciones y Advertencias:

- Infecciones
- Tuberculosis
- Reactivación de virus de la hepatitis B
- Neoplasias y trastornos linfoproliferativos
- Neoplasias pediátricas
- Linfoma y Leucemia
- Neoplasias distintas al linfoma
- Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC)
- Trastornos neurológicos
- Reacciones hematológicas
- Administración concomitante de antagonistas del TNF y anakinra
- Administración concomitante del TNF y abatacept

- Cuando se cambia de un medicamento biológico a otro, los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos de infección.
- Vacunas
- Reacciones alérgicas
- Sensibilidad al látex

Reacciones adversas: Infecciones e infestaciones:

Muy frecuentes: Infección de vías respiratorias (nasofaringitis, faringitis, laringitis y rinitis)

Frecuentes: Infecciones bacterianas (como celulitis), infección de vías respiratorias inferiores (neumonía), infecciones virales (como gripe o herpes), bronquitis, sinusitis, infecciones fúngicas superficiales, abscesos.

Poco frecuentes: Infecciones, incluidas, shock séptico, pielonefritis

Raras: Histoplasmosis, coccidioidomicosis, tuberculosis, infecciones oportunistas (infecciones fúngicas invasivas, bacterianas, por micobacterias atípicas y por protozoos), reactivación de la hepatitis B, neumocistosis, artritis bacteriana, bursitis infecciosa

Neoplasias benignas y malignas

Raras: Linfoma, leucemia

Desconocido: Cáncer pediátrico*

Exploraciones complementarias

Frecuentes: Alanina aminotransferasa aumentada, aspartato aminotransferasa aumentada

Poco frecuentes: Recuento de neutrófilos reducido

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Frecuentes: Anemia

Poco frecuentes: Leucopenia, trombocitopenia, pancitopenia

Trastornos del sistema inmunológico

Muy frecuentes: Autoanticuerpos positivos

Frecuentes: Reacciones alérgicas no graves

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: Mareos, parestesia

Raras: Trastornos desmielinizantes (centrales y periféricos)

Trastornos cardíacos

Raras: Insuficiencia cardíaca congestiva (empeoramiento o de nueva aparición)

Trastornos vasculares

Frecuentes: Hipertensión

Raras: Vasculitis (sistémica)

Desórdenes respiratorios, torácicos y mediastinales

No común: Enfermedad Pulmonar Intersticial

Trastornos gastrointestinales

Poco frecuentes: Estreñimiento

Pacientes con peso corporal mayor de 80 Kg.

Administrar inicialmente 200 mg de SIMPONI®, seguidos por 100 mg a la semana 2, luego 100 mg cada 4 semanas (ver propiedades farmacodinámicas).

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

Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica se alcanza generalmente dentro de la semana 12 a la 14 de tratamiento (después de 4 dosis). La continuación del tratamiento debe ser reconsiderada en pacientes que no muestran evidencia de beneficio terapéutico dentro de este período de tiempo

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017000684 emitido mediante Acta No. 27 de 2016, numeral 3.1.3.10 para continuar con la aprobación de los siguientes puntos con el fin de continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica.
- Inserto versión febrero 16 de 2016.
- Información para prescribir versión febrero 16 de 2016.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el plan de gestión de riesgos se hace necesario para concluir sobre la seguridad y eficacia del producto de la referencia, remite este documento al Grupo de Farmacovigilancia de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos para su preevaluación.

3.1.3.15. 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

- 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.
- Alegan 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, y dado que el interesado no presentó respuesta satisfactoria al concepto emitido mediante Acta No. 17 de 2015, numeral 3.2.10., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar la evaluación farmacológica de los productos de la referencia.

3.1.3.16. RITUXIMAB 100 mg SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN RITUXIMAB 500 mg SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN

Expediente: 20103488
Radicado: 2015167018
Fecha: 04/08/2016
Interesado: Tecnoquímicas S.A.
Fabricante: Sinergium Biotech S.A.

Composición:

Cada vial de 100 mg de Rituximab
Cada vial de 500 mg de Rituximab

Forma Farmacéutica: Solución concentrada para infusión

Indicaciones:

Linfoma No-Hodgkin (LNH):

- * En pacientes con Linfoma No-Hodgkin Folicular estadios III-IV que no hayan sido tratados previamente, Rituximab está indicado en combinación con quimioterapia.

- * En pacientes con Linfoma Folicular que hayan respondido al tratamiento de inducción, Rituximab está indicado para el tratamiento de mantenimiento.
- * En pacientes con Linfoma No-Hodgkin folicular estadios III-IV que son quimiorresistentes o están en su segunda o posterior recidiva tras la quimioterapia, Rituximab está indicado como monoterapia.
- * En pacientes con Linfoma No-Hodgkin Difuso de Células B Grandes CD20 positivas, Rituximab está indicado en combinación con quimioterapia CHOP (Ciclofosfamida, Doxorrubicina, Vincristina, Prednisolona).

Leucemia Linfática Crónica (LLC):

Pacientes que no hayan sido tratados previamente o que estén en recidiva o hayan sido refractarios a un tratamiento previo, Rituximab está indicado en combinación con quimioterapia.

Es limitada la evidencia sobre la eficacia y seguridad del tratamiento con Rituximab en pacientes previamente tratados con anticuerpos monoclonales, Rituximab incluido (ya sea solo o acompañado de quimioterapia).

Artritis reumatoidea (AR):

* En pacientes adultos con Artritis Reumatoidea activa grave que hayan presentado una respuesta inadecuada o intolerancia a otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMES), incluyendo uno o más tratamientos con inhibidores del factor de necrosis tumoral (FNT).

* Rituximab en combinación con Metotrexato (MTX) está indicado para el tratamiento, ha demostrado reducir la tasa de progresión del daño articular medido con rayos-X y mejorar la función física, cuando se administra en combinación con Metotrexato.

Granulomatosis de Wegener (GW) y Poliangeítis Microscópica (PAM):

En pacientes adultos con estas patologías, Rituximab está indicado en combinación con glucocorticoides (PAM).

Contraindicaciones:

- * Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus excipientes o a las proteínas murinas.

Contraindicaciones para el uso en Linfoma No-Hodgkin y Leucemia Linfática Crónica:

- * Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus excipientes o a las proteínas murinas. Infecciones graves y activas
- * Pacientes en un estado inmunocomprometido grave.

Contraindicaciones para el uso en Artritis Reumatoidea:

- * Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus excipientes o a las proteínas murinas. Infecciones graves y activas.
- * Pacientes en un estado inmunocomprometido grave.
- * Insuficiencia cardíaca grave (clase IV de la New York Heart Association) o enfermedades cardíacas graves no controladas.

Precauciones y Advertencias:

Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP):

Todos los pacientes tratados con Rituximab deben recibir información para estar alertados sobre el riesgo potencial de infecciones, incluyendo la Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva, situación que debe considerarse y evaluarse y ante la confirmación se deberá suspender el tratamiento con Rituximab.

El uso de Rituximab puede asociarse con un mayor riesgo de LMP. Los pacientes deben ser monitorizados a intervalos regulares para detectar cualquier nuevo signo o síntoma neurológico, así como cualquier empeoramiento que pueda indicar LMP. Si se sospechase que el paciente sufre LMP, debe suspenderse la administración de Rituximab hasta que se haya descartado dicha posibilidad.

El médico debe evaluar a los pacientes para determinar si los síntomas son indicativos de alteración neurológica, y si es así, si estos síntomas son indicativos de LMP, en este caso valorar interconsulta con neurólogo. Considerar, además de la evaluación, la realización de imagen como resonancia magnética preferiblemente con contraste, un análisis del LCR para detectar ADN del virus JCy repetir las evaluaciones neurológicas.

El médico debe estar especialmente alerta a los síntomas indicativos de LMP, que el paciente pueda no advertir (por ejemplo, síntomas cognitivos, neurológicos o psiquiátricos). Se le debe aconsejar al paciente que informe a su cuidador, acerca de su tratamiento, ya que ellos pueden detectar síntomas de los cuales el paciente no es consciente. Si el paciente desarrolla LMP, se debe suspender el tratamiento con Rituximab permanentemente y se debe considerar discontinuar o reducir cualquier quimioterapia concurrente o terapia inmunosupresora. Se ha observado estabilización o mejora del desenlace clínico, en pacientes inmunocomprometidos con LMP, tras la reconstitución del sistema inmune. Se desconoce si la detección precoz de LMP y la cesación del tratamiento con Rituximab pueden llevar a una estabilización similar o a una mejoría del desenlace clínico.

Reacciones a la infusión:

Debe tratarse a los pacientes que tienen mayor riesgo de desarrollar Síndrome de Liberación de Citoquinas muy grave, extremando las precauciones durante el tratamiento.

Las reacciones de infusión causadas por Rituximab podrían ser severas, incluso fatales. Las reacciones severas, en general ocurren durante la primer infusión entre los 30 y 120 minutos, las mismas incluyen urticaria, hipotensión, angioedema, broncoespasmo, infiltrados pulmonares, síndrome de distrés respiratorio, infarto de miocardio, fibrilación ventricular, shock cardiogénico, eventos anafiláctoides o muerte.

Los pacientes en riesgo serían aquellos pacientes con gran masa tumoral o con un elevado número de células tumorales circulantes ($\geq 25.000/\text{mm}^3$) como los pacientes con Leucemia Linfática Crónica (LLC) y los pacientes con condiciones cardíacas o pulmonares preexistentes. Se debe premedicar con paracetamol y antihistamínicos, en AR con glucocorticoides. Estos pacientes deben monitorizarse muy estrechamente durante la primera infusión y se debe considerar reducir la velocidad de la primera infusión o un fraccionamiento de la dosis durante más de dos días en el primer ciclo y algún ciclo posterior si el recuento de linfocitos es aún elevado. En caso necesario instituir tratamiento médico necesario (por ej. glucocorticoides, epinefrina, broncodilatadores u oxígeno).

El Síndrome de liberación de citoquinas grave:

Se caracteriza por disnea grave, frecuentemente acompañada de broncoespasmo e hipoxia, además de fiebre, escalofríos, rigidez, urticaria y angioedema.

Este síndrome puede estar asociado con algunas características del Síndrome de lisis tumorales tales como hiperuricemia, hiperpotasemia, hipocalcemia, hiperfosfatemia, insuficiencia renal aguda, elevación de la lactato dehidrogenasa (LDH) y puede estar asociado con insuficiencia respiratoria aguda y muerte. La insuficiencia respiratoria aguda puede estar acompañada de infiltración intersticial o edema pulmonar, visibles a la exploración radiológica torácica.

El síndrome se manifiesta frecuentemente dentro de la primera o segunda hora después de iniciar la primera infusión. Los pacientes con antecedentes de insuficiencia pulmonar o con infiltración tumoral pulmonar, pueden tener un riesgo mayor de mal pronóstico y deben aumentarse las precauciones durante su tratamiento. En aquellos pacientes que desarrollen Síndrome de Liberación de Citoquinas Grave se debe interrumpir la infusión inmediatamente y deben recibir tratamiento sintomático de choque. Se sugiere hidratar apropiadamente (IV), administrar agentes antipruriginosos y monitorear estrechamente función renal. Dado que a la mejoría inicial de los síntomas clínicos puede seguir una recidiva, se debe monitorizar estrechamente a estos pacientes hasta que el Síndrome de lisis tumoral y la infiltración pulmonar se hayan resuelto o hayan sido descartados. Una vez resueltos completamente los signos y

síntomas, raramente se repite el Síndrome de liberación de citoquinas en tratamientos posteriores.

En el 77% de los pacientes tratados con Rituximab se han observado reacciones adversas relacionadas con la infusión (incluyendo el Síndrome de liberación de citoquinas acompañado de hipotensión y broncoespasmo en el 10% de los pacientes). Generalmente, estos síntomas son reversibles tras la interrupción de la infusión de Rituximab y la administración de un antipirético, un antihistamínico y ocasionalmente oxígeno, solución salina intravenosa o broncodilatadores, y, en caso de necesidad, glucocorticoides. Para reacciones graves.

Se han notificado casos de reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilácticas, después de la administración intravenosa de proteínas. A diferencia del Síndrome de liberación de citoquinas, las reacciones de hipersensibilidad verdaderas se presentan típicamente durante los primeros minutos de la infusión. Conviene disponer para uso inmediato de medicamentos utilizados para combatir las reacciones de hipersensibilidad, es decir, adrenalina, antihistamínicos y glucocorticoides, por si ocurriera una reacción alérgica durante la administración de Rituximab. Las manifestaciones clínicas de anafilaxia pueden parecerse a las del Síndrome de liberación de citoquinas anteriormente descrito. Las reacciones atribuibles a la hipersensibilidad se han notificado menos frecuentemente que las atribuidas a la liberación de citoquinas.

Además de las reacciones notificadas en algunos hubo casos de infarto de miocardio, fibrilación auricular, edema pulmonar y trombocitopenia reversible aguda. Dado que se puede producir hipotensión durante la infusión con Rituximab, se debe considerar interrumpir los tratamientos antihipertensivos 12 horas antes de dicha infusión.

Reacciones mucocutáneas severas:

En pacientes tratados con Rituximab podrían presentarse reacciones mucocutáneas, en algunos casos con desenlace fatal. Estas reacciones incluyen pénfigo paraneoplásico, Síndrome de Stevens- Johnson, dermatitis liquenoide, dermatitis vesiculobullosa, necrosis epidérmica tóxica. Estas reacciones han tenido un inicio variable que incluyó reportes con inicio el primer día de exposición al fármaco. Discontinuar esta medicación en pacientes que experimenten reacciones cutáneas mucosas severas. La seguridad de la readministración a pacientes que han experimentado este tipo de eventos, no ha sido determinada. Reactivación de virus de hepatitis B En pacientes tratados con drogas del grupo de los anticuerpos citolíticos dirigidos a CD20, como Rituximab, puede reactivarse el virus de Hepatitis B resultando en ciertos casos en hepatitis fulminante, falla hepática y muerte. Fueron reportados casos en pacientes con antígeno de superficie positivo (Ag HBs +) y también en pacientes con antígeno de superficie negativo (Ag HBs -) pero con anticuerpos anticore positivo (anti HBc+).

La reactivación también sucedió en pacientes que parecían no tener resuelta la infección por Hepatitis B (por ejemplo: antígeno de superficie negativo, anticore positivo y anticuerpos anti HBs positivo) Se define reactivación al incremento abrupto en la replicación del virus de hepatitis B manifestada por un rápido incremento del nivel de ADN VHB sérico o detección de AgHBs en una persona con AgHBs previo negativo y anticore positivo (anti-HBc+). La reactivación del virus es seguida a menudo por hepatitis, es decir incremento de los niveles de transaminasas. En ciertos casos severos podría ocurrir incremento de niveles de bilirrubina, insuficiencia hepática y muerte. Antes de iniciar tratamiento con Rituximab evaluar en todos los pacientes infección por hepatitis B, solicitando AgHBs y antiHBc.

En aquellos pacientes con evidencia de infección previa (AgHBs positivo, más allá del nivel de anticuerpos o AgHBs negativo pero con antiHbC positivo) solicitar interconsulta con un infectólogo, hepatólogo o médico experto para el seguimiento del caso y valoración de terapia antiviral antes o durante el tratamiento con Rituximab. A los pacientes con evidencia de infección por hepatitis B actual o previa seguirlos clínicamente y con laboratorio en búsqueda de reactivación del virus durante el tratamiento con Rituximab y durante varios meses luego. Se han reportado casos de reactivación hasta 24 meses luego de finalizado el tratamiento con Rituximab.

En aquellos pacientes que durante el tratamiento con Rituximab desarrollan reactivación del virus, discontinuar inmediatamente el tratamiento y cualquier quimioterapia concomitante e instituir el tratamiento adecuado.

No existen datos suficientes sobre la seguridad de reanudar el tratamiento con Rituximab en pacientes que tuvieron reactivación de VHB, ésta debe ser discutida entre médicos con experiencia en el manejo de la hepatitis B, una vez resulta la reactivación.

Trastornos cardíacos:

Se han notificado casos de angina de pecho, arritmias cardíacas tales como flutter/aleteo y fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca y/o infarto de miocardio en pacientes tratados con Rituximab. Por lo tanto, se deben monitorizar cuidadosamente los pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca y/o cardiotoxicidad asociada con la quimioterapia.

Toxicidad hematológica:

Se deben realizar recuentos de sangre total en forma regular, incluyendo recuento de neutrófilos y plaquetas, durante el tratamiento con Rituximab, antes de cada ciclo.

En el tratamiento combinado con quimioterapia obtener hemograma completo semanal a mensualmente y más frecuentemente en pacientes que desarrollan citopenias.

Aunque Rituximab con monoterapia no tiene efecto mielosupresor, se recomienda prudencia antes de aplicar el tratamiento a pacientes con un recuento de neutrófilos $< 1,5 \times 10^9/L$ y/o plaquetas $< 75 \times 10^9/L$, puesto que la experiencia clínica en esta población es limitada. Rituximab se ha utilizado en pacientes sometidos a trasplante autólogo de médula ósea y en otros grupos de riesgo con una función de la médula ósea presumiblemente reducida, sin que haya inducido mielotoxicidad. Se deben realizar recuentos de sangre total en forma regular, incluyendo recuento de neutrófilos y plaquetas, durante el tratamiento con Rituximab.

Infecciones:

Durante el tratamiento con Rituximab o luego de la finalización del mismo pueden producirse infecciones graves e incluso mortales bacterianas o fúngicas e incluso aparición o reactivación de infecciones virales, estas fueron reportadas en pacientes con hipogammaglobulinemia. Las infecciones reportadas incluyeron citomegalovirus, herpes simple, parvovirus B19, varicela zoster, virus del Nilo, hepatitis B. Descontinúe el producto en infecciones serias e instituya el tratamiento antimicrobiano apropiado. Rituximab no debe ser administrado a pacientes con infecciones graves activas (por ej. tuberculosis, sepsis e infecciones oportunistas).

El médico debe tener especial precaución cuando considere el uso de Rituximab en pacientes con antecedentes de infecciones crónicas o recurrentes o en unas condiciones subyacentes que puedan provocar una mayor predisposición a infecciones.

El tratamiento con Rituximab no debe iniciarse en pacientes con infecciones activas severas. Se han notificado casos de reactivación de hepatitis B, en pacientes tratados con Rituximab que incluyeron casos de hepatitis fulminante con fallecimiento.

Se han notificado casos muy raros de Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP), durante el uso pos comercialización de Rituximab. La mayoría de los pacientes habían recibido este anticuerpo monoclonal en combinación con quimioterapia o como parte de un trasplante de células madre hematopoyéticas. En pacientes con LNH y LLC no se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas de virus vivos después de recibir tratamiento con Rituximab, por tanto, no se recomienda la vacunación con virus vivos. Los pacientes tratados con Rituximab pueden recibir vacunas inactivadas, sin embargo, con las vacunas inactivadas los porcentajes de respuesta pueden ser menores.

Inmunizaciones:

Debe examinarse el estado de vacunación de los pacientes y seguir las guías actuales de vacunación antes del tratamiento con Rituximab. En pacientes con AR la vacunación debe haberse completado por lo menos 4 semanas antes de iniciar el tratamiento con Rituximab.

No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas de virus vivos después de recibir tratamiento con Rituximab. Por lo tanto, no está recomendada la vacunación con vacunas de virus vivos durante el tratamiento con Rituximab o mientras haya depleción de células B periféricas. Los pacientes con AR tratados con Rituximab pueden recibir vacunas inactivadas, sin embargo, con las vacunas inactivadas el porcentaje de respuesta puede ser menor.

Obstrucción intestinal y perforación:

Dolor abdominal, obstrucción intestinal y perforación en algunos casos desencadenando la muerte, pueden ocurrir en pacientes en tratamiento con Rituximab en combinación con quimioterapia.

Evaluar exhaustivamente al paciente que consulta por dolor abdominal.

Toxicidad renal:

Toxicidad renal severa, incluso fatal puede suceder luego de la administración de Rituximab en pacientes con LNH, ésta se vio en pacientes con Síndrome de lisis tumoral y en pacientes con LNH en tratamiento conjunto con cisplatino. Esta combinación es desaconsejada. Monitorizar cercanamente buscando signos de falla renal y discontinuar la terapia con Rituximab ante aumento de creatinina u oliguria.

Artritis reumatoidea, Granulomatosis de Wegener (GW) y Poliangeítis Microscópica (PAM):

No se recomienda Rituximab en poblaciones con Artritis Reumatoidea que no han sido tratados previamente con metotrexato (MTX), ya que no se ha establecido una relación riesgo /beneficio favorable.

Uso concomitante/secuencial con otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMES):

No está recomendado el uso concomitante de Rituximab y otros tratamientos antirreumáticos distintos a los incluidos en la indicación y la posología de Artritis Reumatoidea. Existen datos limitados en los ensayos clínicos para evaluar totalmente la seguridad del uso secuencial de otros FAMES (incluidos los inhibidores del TNF y otros biológicos) tras la terapia con Rituximab.

Los datos disponibles indican que la incidencia de infección clínicamente relevante no cambia cuando estas terapias se utilizan en pacientes previamente tratados con Rituximab, sin embargo, los pacientes deben ser estrechamente monitorizados para ver signos de infección si se utilizan agentes biológicos o FAMES después del tratamiento con Rituximab.

La administración concomitante de inmunosupresores que no sean corticosteroides, existiendo depleción periférica de células B después del tratamiento con Rituximab, no ha sido estudiada aún en pacientes con Granulomatosis de Wegener (GW) o Poliangeítis Microscópica (PAM).

Neoplasias malignas:

Los fármacos inmunomoduladores pueden aumentar el riesgo de neoplasias malignas.

En base a la limitada experiencia con Rituximab en pacientes con Artritis Reumatoidea, los datos existentes no parecen sugerir un aumento del riesgo de neoplasias malignas. Sin embargo, no se puede excluir un posible riesgo de desarrollo de tumores sólidos en este momento. En los pacientes con Granulomatosis de Wegener (GW) o Poliangeítis Microscópica (PAM), se deben realizar hemogramas completos y recuentos de plaquetas durante intervalos de 2 a 4 meses durante el tratamiento con Rituximab.

La duración de las citopenias causadas por Rituximab se puede extender durante meses más allá del período de tratamiento.

Retratamiento de pacientes con Granulomatosis de Wegener (GW) y Poliangeítis Microscópica (PAM):

Existen datos limitados sobre la seguridad y eficacia de Rituximab en ciclos posteriores

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

Aunque no se han realizado estudios de los efectos de Rituximab sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas, aunque la actividad farmacológica y las reacciones adversas notificadas hasta la fecha no indican que tales efectos sean probables.

Reacciones Adversas:

Experiencia en Linfoma No-Hodgkin y Leucemia Linfática Crónica:

Las reacciones adversas al medicamento observadas con mayor frecuencia fueron las reacciones relacionadas con la infusión que ocurrieron en la mayoría de los pacientes durante la primera infusión.

La incidencia de los síntomas relacionados con la infusión disminuyó sustancialmente con las posteriores infusiones y fue menor del 1 % después de 8 dosis de Rituximab. Durante los ensayos clínicos en pacientes con LNH, aproximadamente el 30 - 55% de los pacientes experimentaron reacciones infecciosas (en su mayoría bacterianas y virales) y en los estudios de LLC del 30 -50% de los pacientes.

Las reacciones adversas graves al medicamento, notificadas u observadas con mayor frecuencia fueron:

- * Reacciones relacionadas con la infusión (incluyendo Síndrome de liberación de citoquinas, Síndrome de lisis tumoral).
- * Infecciones.
- * Eventos cardiovasculares.
- * Otras reacciones adversas graves notificadas incluyen reactivación de la hepatitis B y LMP.

Las reacciones adversas enumeradas a continuación se definen como: muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) y muy raras ($\leq 1/10.000$). Las reacciones adversas al medicamento identificadas solo durante los estudios de poscomercialización, y cuya frecuencia no puede ser estimada, se definen como "frecuencia no conocidas".

Infecciones:

Muy frecuentes: Infecciones bacterianas, virales, bronquitis.

Frecuentes: Sepsis, neumonía, infección febril, herpes zoster, infección del tracto respiratorio, infección por hongos, infecciones de etiología desconocida, bronquitis aguda, sinusitis, hepatitis B

Raras: Infecciones virales graves.

Trastornos hematopoyéticos:

Muy frecuentes: Neutropenia, leucopenia, neutropenia febril, trombocitopenia.

Frecuentes: Anemia, pancitopenia, granulocitopenia,

Poco frecuentes: Trastornos en la coagulación, anemia aplásica, anemia hemolítica, linfadenopatía.

Muy Raras: Aumento transitorio de niveles séricos de IgM. Frecuencia no conocida: Neutropenia tardía.

Trastornos del sistema inmunológico:

Muy frecuentes: Reacciones relacionadas con infusión, angioedema.

Frecuentes: Hipersensibilidad. Raras: Anafilaxia.

Muy Raras: Síndrome de lisis tumoral, Síndrome de liberación de citoquinas.

Frecuencia no conocida: Trombocitopenia grave relacionada con infusión.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

Frecuentes: Hiperglucemia, pérdida de peso, edema periférico, edema facial, aumento de LDH, hipocalcemia, Raras: Anafilaxia.

Trastornos psiquiátricos:

Poco Frecuentes: Depresión, nerviosismo.

Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conjuntivo:

Frecuentes: Hipertonía, mialgia, artralgia, dolor de espalda, dolor de cuello, dolor.

Trastornos renales y urinarios:

Muy raras: Insuficiencia renal.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Muy Frecuentes: Fiebre, escalofríos.

Frecuentes: Dolor del tumor, rubefacción, malestar general, síndrome catarral, fatiga, temblores, insuficiencia multiorgánica.

Poco frecuentes: Dolor en el sitio de infusión.

Exploraciones complementarias:

Muy frecuentes: Niveles de IgG bajos.

Los siguientes eventos han sido notificados como eventos adversos durante los estudios clínicos, sin embargo, fueron notificados con una incidencia menor o similar en el brazo de Rituximab comparado con el brazo control: hematotoxicidad, infección neutropénica, infección en el tracto urinario, trastorno sensorial, fiebre.

Reacciones Relacionadas con la Infusión:

Los signos y síntomas indican que más del 50% de los pacientes en los ensayos clínicos sufrieron reacciones relacionadas con la infusión, que en su mayoría se observaron durante la primera infusión, generalmente durante las primeras dos horas. Estos síntomas incluyeron principalmente fiebre, escalofríos y rigidez. Otros síntomas incluyeron dolor en el lugar de infusión, rubor, angioedema, broncoespasmo, vómitos, náuseas, urticaria/rash, atiga, cefalea, irritación de garganta, rinitis, prurito, dolor, taquicardia, hipertensión, hipotensión, disnea, dispepsia, astenia y características del síndrome de lisis tumoral Las reacciones graves relacionadas con la infusión (como broncoespasmo, hipotensión) ocurrieron en hasta 12% de los casos. Además en algunos casos las reacciones notificadas fueron infarto de miocardio, fibrilación auricular, edema pulmonar y trombocitopenia aguda reversible.

Se notificaron con menor frecuencia o frecuencia desconocida, exacerbación de las patologías cardíacas preexistentes, tales como angina de pecho o insuficiencia cardíaca congestiva o acontecimientos cardíacos graves (insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, fibrilación auricular), edema pulmonar, insuficiencia multiorgánica, síndrome de lisis tumoral, síndrome de liberación de citoquinas, insuficiencia renal e insuficiencia respiratoria.

La incidencia de síntomas relacionados con la infusión disminuye considerablemente en las infusiones siguientes y es menor al 1% de los pacientes en el octavo ciclo del tratamiento con Rituximab.

Infecciones:

Rituximab indujo la depleción de células B en el 70- 80% de los pacientes, pero se asoció con una disminución de las inmunoglobulinas séricas solamente en una minoría de pacientes. En los estudios clínicos los pacientes tratados con Rituximab presentaron una mayor incidencia de infecciones localizadas de candida, así como de herpes zóster. Se notificaron infecciones graves en aproximadamente el 4% de los pacientes tratados con Rituximab como monoterapia.

Comparando un tratamiento de mantenimiento con Rituximab de hasta dos años de duración con un grupo control se notificaron frecuencias más elevadas de las infecciones globales, incluyendo infecciones de grado 3 ó 4. No se observó toxicidad acumulada en términos de infecciones notificadas durante los dos años del período de mantenimiento. Además, en los pacientes tratados con Rituximab, se han notificado otras infecciones virales graves, ya sean nuevas, reactivaciones o exacerbaciones, algunas de las cuales fueron mortales.

La mayoría de los pacientes habían recibido Rituximab en combinación con quimioterapia o como parte de un trasplante de células madre hematopoyéticas. Ejemplos de estas infecciones virales graves son las causadas por los virus de la familia herpes (Citomegalovirus, Virus de la Varicela Zóster y Virus Herpes Simple), virus JC (Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva [LMP]) y el virus de la hepatitis C.

Se han notificado en ensayos clínicos, casos de muerte por LMP tras progresión de la enfermedad y retratamiento. Se han notificado casos de reactivación de la hepatitis B, la mayoría de los cuales aparecieron en pacientes que recibieron Rituximab en combinación con quimioterapia citotóxica.

En pacientes con LLC en recidiva o refractaria, la incidencia de infección de hepatitis B (reactivación o infección primaria), grado 3 - 4, fue 2% en R-FC frente a 0% en FC.

Se ha observado una progresión del Sarcoma de Kaposi en pacientes expuestos a Rituximab con Sarcoma de Kaposi preexistente. Estos casos ocurrieron en indicaciones no aprobadas y la mayoría de los pacientes eran VIH positivos.

Reacciones Adversas de tipo hematológico:

En los ensayos clínicos con Rituximab como monoterapia administrado durante 4 semanas, las anomalías hematológicas que aparecieron en una minoría de pacientes fueron, en general, leves y reversibles.

Se notificaron casos graves de neutropenia (grado 3/4) en un 4,2%, anemia en un 1,1% y trombocitopenia en el 1,7 % de los pacientes. Durante el tratamiento de mantenimiento con Rituximab de hasta dos años se notificó una mayor incidencia de casos de leucopenia (grado 3/4, 5% vs 2%) y neutropenia (grado 3/4, 10% vs 4%) comparado con el brazo de observación. La incidencia de trombocitopenia fue baja

(grado 3/4, < 1 %) y no hubo diferencias entre los brazos del tratamiento. En aproximadamente la mitad de los pacientes, con datos disponibles sobre la recuperación de células B, después del final del tratamiento de inducción con Rituximab, se necesitaron 12 meses o más para que se recuperaran los valores normales de células B. Durante los ciclos de tratamiento de los ensayos con Rituximab en combinación con quimioterapia se notificaron con mayor frecuencia comparada con la quimioterapia sola los siguientes eventos: leucopenia, neutropenia y pancitopenia.

Sin embargo, esta mayor incidencia de neutropenia en pacientes tratados con Rituximab y quimioterapia no se asoció con una mayor incidencia de infecciones e infecciones en comparación con pacientes tratados sólo con quimioterapia. Los estudios en pacientes con LLC previamente no tratados que están en recaída o refractarios, han demostrado que hasta en el 25% de los pacientes tratados con R-FC la neutropenia se prolongó (definida como que el recuento de neutrófilos permanece por debajo de $1 \times 10^9/L$ entre los días 24 y 42 después de la última dosis) o fue de aparición tardía (definida como recuento de neutrófilos por debajo de $1 \times 10^9/L$ tras los 42 días después de la última dosis en pacientes que no tuvieron neutropenia prolongada o que se recuperaron antes del día 42) tras el tratamiento en el grupo de Rituximab más Hierro. No se notificaron diferencias para la incidencia de anemia. Se notificaron algunos casos de neutropenia tardía ocurridos tras más de 4 semanas después de la última infusión con Rituximab.

En los ensayos de LLC en primera línea en el estadio C de la clasificación de Binet los pacientes en el brazo de Rituximab experimentaron mayor número de reacciones adversas frente al brazo de quimioterapia. En el estudio de LLC en recidiva o refractaria, fue notificada trombocitopenia grado 3/4 en el 11% de pacientes en grupo Rituximab quimioterapia comparado con el 9% de los pacientes en el grupo quimioterapia. En estudios con Rituximab en pacientes con macroglobulinemia de Waldenstrom se han observado aumentos transitorios de los niveles séricos de IgM tras el inicio del tratamiento que pueden estar asociados con hiperviscosidad y síntomas relacionados. El aumento transitorio de IgM generalmente descendió hasta por lo menos el nivel basal en un período de 4 meses.

Reacciones Cardiovasculares:

Durante los ensayos clínicos con Rituximab como monoterapia, se notificaron reacciones cardiovasculares en el 18,8% de los pacientes, siendo hipotensión e hipertensión las reacciones más frecuentemente notificadas.

Se notificaron casos de arritmia de grado 3 ó 4 (incluyendo taquicardia ventricular y supraventricular) y de angina de pecho durante la infusión. Durante el tratamiento de mantenimiento, la incidencia de los trastornos cardíacos de grado 3/4 fue comparable entre los pacientes tratados Rituximab y el brazo de observación. Los eventos cardíacos se notificaron como reacciones adversas graves (fibrilación auricular, infarto

de miocardio, insuficiencia del ventrículo izquierdo, isquemia miocárdica) en el 3% de los pacientes tratados con Rituximab en comparación con <1% de los pacientes del brazo de observación.

En los ensayos que evalúan Rituximab en combinación con quimioterapia, la incidencia de arritmias cardíacas de grado 3/4, fundamentalmente arritmia supraventricular como taquicardia y flutter/fibrilación auricular, fue mayor en el grupo de Rituximabquimioterapia comparado con el grupo de quimioterapia.

Todas estas arritmias estuvieron relacionadas con la infusión de Rituximab o asociadas con condiciones propensas como fiebre, infección, infarto agudo de miocardio o enfermedad preexistente respiratoria y cardiovascular. No se observaron diferencias entre los grupos de Rituximab - quimioterapia y quimioterapia en la incidencia de otras reacciones cardíacas de grado 3/4, incluido insuficiencia cardíaca, trastorno miocárdico y trastorno de las arterias coronarias.

Sistema respiratorio:

Se han notificado casos de enfermedad pulmonar intersticial con resultado de muerte.

Trastornos neurológicos:

Durante el periodo de tratamiento, cuatro pacientes (2%) tratados con R-quimioterapia, todos con factores de riesgo cardiovascular, sufrieron accidentes cerebrovasculares tromboembólicos durante el primer ciclo de tratamiento.

No hubo diferencias en la incidencia de otros trastornos tromboembólicos entre los grupos de tratamiento.

En contraste, tres pacientes (1,5%) tuvieron eventos cerebrovasculares en el grupo de CHOP, todos ellos ocurridos durante el período de seguimiento.

En LLC, la incidencia global de los trastornos del sistema nervioso de grado 3/4 fueron muy infrecuentes, tanto en estudios de primera línea de tratamiento como en estudios de recidiva o refractarios.

Han sido notificados casos de Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible (SEPR)/ Síndrome Leucoencefalopatía Posterior Reversible (SLPR). Los signos y síntomas incluyen alteraciones en la visión, dolor de cabeza, convulsiones y alteración del estado mental con o sin hipertensión asociada. El diagnóstico de SEPR/SLPR debe confirmarse mediante técnicas de imagen cerebral.

En los casos notificados se han reconocido factores de riesgo para SEPR/SLPR, incluyendo enfermedad subyacente, hipertensión, terapia inmunosupresora y/o quimioterapia.

Trastornos gastrointestinales:

En pacientes con Linfoma No Hodgkin tratados con Rituximab, se han observado casos de perforación gastrointestinal, que en algunos casos causaron la muerte. En la mayoría de estos casos se administró Rituximab en combinación con quimioterapia.

Niveles de IgG:

En los ensayos clínicos que evaluaban el tratamiento de mantenimiento con Rituximab en pacientes con Linfoma Folicular en recaída o refractario luego de la inducción la mediana de los niveles de IgG estaba por debajo del límite inferior de la normalidad tanto en el grupo de observación como en el de Rituximab.

En el grupo de observación, la mediana del nivel de IgG aumentó posteriormente por encima del límite inferior de la normalidad, pero se mantuvo constante en el grupo de Rituximab. La proporción de pacientes con niveles IgG por debajo del límite inferior de la normalidad fue aproximadamente del 60% en el grupo de Rituximab durante los 2 años de tratamiento, mientras que en el grupo de observación descendió (36% después de 2 años).

Sub poblaciones de pacientes - Rituximab como monoterapia en Linfoma No-Hodgkin y Leucemia Linfática Crónica:

Pacientes de edad avanzada (>65 años): La incidencia de reacciones adversas al medicamento de todos los grados y las reacciones adversas al medicamento grado 3/4 fueron similares en pacientes de edad avanzada en comparación con pacientes más jóvenes (<65 años).

Enfermedad voluminosa o Bulky: Existe una mayor incidencia en las reacciones adversas al medicamento de grado 3/4 en pacientes con enfermedad Bulky que en pacientes sin enfermedad Bulky.

La incidencia de reacciones adversas al medicamento de cualquier grado fue similar en estos dos grupos.

Retratamiento: El porcentaje de pacientes que notificaron reacciones adversas al medicamento en el retratamiento con ciclos posteriores de Rituximab fue similar al porcentaje de pacientes que notificaron reacciones adversas al medicamento de cualquier grado y reacciones adversas al medicamento de grado 3/4 para el tratamiento inicial.

Sub poblaciones de pacientes - Rituximab como terapia de combinación en Linfoma No-Hodgkin y Leucemia Linfática Crónica:

Pacientes de edad avanzada (>65 años): En los pacientes con LLC no tratados previamente o en recidiva o refractarios, la incidencia de eventos adversos sanguíneos

y linfáticos de grado $\frac{3}{4}$ fue más elevada en pacientes de edad avanzada comparados con pacientes más jóvenes (<65 años).

Experiencia en Artritis Reumatoidea:

Las reacciones adversas enumeradas a continuación se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) Y muy raras $\leq 1/10.000$.

Las reacciones adversas más frecuentes y que se consideraron atribuibles a la administración de Rituximab consistieron en reacciones a la infusión. El total de las incidencias de reacciones relacionadas con la infusión en los ensayos clínicos fue del 23% en la primera infusión y disminuyó en las sucesivas infusiones.

Las reacciones graves relacionadas con la infusión fueron poco frecuentes (0,5% de los pacientes) y en su mayoría en el ciclo inicial. Además de las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos, se han notificado, durante la comercialización de Rituximab, Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP) y reacciones tipo enfermedad del suero.

Infecciones:

Muy frecuentes: Infección del tracto respiratorio superior, infección del tracto urinario.

Frecuentes: Bronquitis, sinusitis, tiña pedis.

Muy poco frecuentes: LMP, reactivación de hepatitis B.

Trastornos hematopoyéticos

Muy poco frecuentes: Reacciones tipo enfermedad del suero.

Trastornos cardíacos

Raras: Angina de pecho, fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio.

Muy poco frecuentes: Aleteo auricular.

Trastornos del sistema inmunológico

Muy frecuentes: Reacciones relacionadas con la infusión (hipertensión, náuseas, erupción, fiebre, prurito, urticaria, irritación de garganta, sensación de sofoco, hipotensión, rinitis, rigidez, taquicardia, fatiga, dolor oro faríngeo, edema periférico, eritema.

Poco frecuentes: Reacciones relacionadas con la infusión como edema generalizado, broncoespasmo, sibilancias, edema laríngeo, edema angioneurótico, prurito generalizado, anafilaxis, reacción anafilactoide, hiperglucemia, pérdida de peso, edema periférico, edema facial, aumento de LDH, hipocalcemia.

Trastornos del metabolismo y nutrición
Frecuentes: Hipercolesterolemia.

Trastornos del sistema nervioso
Muy frecuentes: Cefalea.
Frecuentes: Parestesia, migraña, mareos, ciática.

Trastornos de piel y tejido subcutáneo.
Frecuentes: Alopecia.
Trastornos psiquiátricos
Frecuentes: depresión, ansiedad

Trastornos gastrointestinales
Frecuentes: Dispepsia, diarrea, reflujo gastroesofágico, úlceras en la boca, dolor en la parte superior del abdomen.

Trastornos musculoesqueléticos
Frecuentes: Artralgia/dolor musculoesquelético, osteoartritis, bursitis.

Múltiples Ciclos de Tratamiento

Ciclos múltiples de tratamiento muestran un perfil de reacciones adversas al medicamento similar al observado tras la primera exposición. La incidencia de todas las reacciones adversas al medicamento tras la primera exposición a Rituximab fue más alta durante los 6 primeros meses y disminuyó posteriormente. Esto se explica porque las reacciones relacionada con la infusión (más frecuentes durante el primer ciclo de tratamiento). La exacerbación de artritis reumatoidea y las infecciones fueron más frecuentes en los primeros seis meses de tratamiento.

Reacciones relacionadas con la infusión:
Las reacciones adversas más frecuentes presentadas en los estudios clínicos fueron las reacciones relacionadas con la infusión.

El 36% de los pacientes tratados con Rituximab experimentaron al menos una reacción relacionada con la infusión, de estas la mayoría fue luego de la primera infusión. La incidencia de reacción relacionada con la infusión disminuye en las sucesivas infusiones.

Experimentaron una reacción grave relacionada con la infusión menos del 1% de los pacientes.

No hubo CTC (Criterios de Toxicidad Comunes) grado 4 de reacciones relacionadas con la infusión, ni muertes debido a reacciones relacionadas con la infusión en los ensayos clínicos. La proporción de casos CTC grado 3, y de reacciones relacionadas con la infusión que condujeron a retirar el medicamento, disminuyó con cada ciclo y

fueron raras a partir del ciclo 3. La premedicación con glucocorticoides redujo significativamente la incidencia y la gravedad de las reacciones relacionadas con la infusión.

Durante la comercialización han sido notificadas reacciones graves relacionadas con la infusión con resultado de muerte

Infecciones:

La incidencia total de infecciones se aproximó a 94 por 100 pacientes-año en los pacientes tratados con Rituximab. Las infecciones fueron predominantemente de leves a moderadas y afectaron mayoritariamente al tracto respiratorio superior y al tracto urinario. La incidencia de infecciones que fueron graves o requirieron antibióticos IV, fueron del 4 por 100 pacientes-año. La incidencia de infecciones graves no mostró un incremento significativo tras múltiples ciclos con Rituximab. Las infecciones del tracto respiratorio inferior (incluyendo neumonía) han sido notificadas con la misma incidencia en el brazo de Rituximab comparando con el brazo control.

Se han notificado casos de Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva que produjeron la muerte tras el uso de Rituximab para el tratamiento de enfermedades autoinmunes: Estas enfermedades incluyen Artritis Reumatoidea y otras afecciones autoinmunes para las que Rituximab no está autorizado, incluyendo Lupus Eritematoso Sistémico (LES) y vasculitis.

En pacientes con Linfoma No-Hodgkin que recibieron Rituximab en combinación con quimioterapia citotóxica, se han notificado casos de reactivación de hepatitis B:

La reactivación de la hepatitis B ha sido también notificada muy raramente en pacientes con Artritis Reumatoidea que recibían Rituximab

Cardiovascular:

Se notificaron eventos cardíacos graves con una incidencia del 1,3 por 100 pacientes-años de los pacientes tratados con Rituximab comparado con el 1,3 por 100 pacientes-año de los pacientes tratados con placebo. La proporción de los pacientes que experimentaron eventos cardíacos (todos o graves) no aumentó en los ciclos múltiples.

Anomalías de laboratorio:

Se observó hipogamaglobulinemia (IgG o IgM por debajo del límite inferior de normalidad) en pacientes con artritis reumatoidea tratados con Rituximab.

No se observó un incremento en la tasa general de infecciones o infecciones serias después del desarrollo de hipogamaglobulinemia.

Se observaron eventos de neutropenia asociados con el tratamiento con Rituximab en los ensayos clínicos en pacientes con artritis reumatoidea después del primer ciclo de tratamiento, la mayoría de los cuales fueron transitorios y de intensidad leve o

moderada. La neutropenia puede producirse varios meses después de la administración de Rituximab.

En los periodos controlados con placebo de los ensayos clínicos, el 0,94% (13/1.382) de los pacientes tratados con Rituximab y el 0,27% (2/731) de los pacientes tratados con placebo desarrollaron neutropenia grave (grado 3 o 4). En estos estudios, las tasas de neutropenia grave fueron de 1,06 y 0,53/100 paciente-años después del primer ciclo de tratamiento, respectivamente; y de 0,97 y 0,88/100 paciente-año después de ciclos múltiples de tratamiento respectivamente. Por lo tanto, la neutropenia puede ser considerada solamente una reacción adversa para el primer ciclo. El tiempo hasta el inicio de la neutropenia fue variable. En los ensayos clínicos, la neutropenia no se asoció con un incremento observado en las infecciones graves, y la mayoría de los pacientes continuaron recibiendo ciclos adicionales de Rituximab después de episodios de neutropenia.

En el período de poscomercialización, rara vez se notificaron eventos de neutropenia, incluyendo neutropenia con inicio tardío grave y persistente, algunos de los cuales estaban asociados con infecciones fatales.

Experiencia en Granulomatosis de Wegener (GW) y Poliangeitis Microscópica (PAM):

En un ensayo clínicos llevados a cabo en pacientes con granulomatosis de Wegener y poliangeítis microscópica, se observaron las siguientes reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 10\%$ hasta el 6° mes: infecciones, náuseas, diarrea, cefalea, espasmos musculares, artralgias, anemia, leucocitopenia, edema periférico, fatiga, insomnio, aumento de ALT, tos, epistaxis, disnea, hipertensión, reacciones relacionadas con la infusión, erupciones cutáneas.

De ellas destacamos las reacciones relacionadas con la infusión (cualquier evento adverso producido dentro de las 24 horas siguientes a la infusión y considerado por los investigadores como relacionado con la infusión) se observaron en 12% de los 99 pacientes tratados con Rituximab mientras que el 11% de los 98 pacientes del grupo de ciclofosfamida presentaron este evento. Las reacciones relacionadas con la infusión fueron síndrome de liberación de citoquinas, rubefacción, irritación de garganta y temblor. En el grupo de Rituximab, la proporción de pacientes que experimentaron una reacción relacionada con la infusión fue del 12%, 5%, 4% y 1% después de la primera, segunda, tercera y cuarta infusión, respectivamente.

Los pacientes fueron premedicados con antihistamínicos y paracetamol antes de cada infusión de Rituximab y estaban medicados con corticosteroides que pueden haber mitigado o enmascarado una reacción relacionada con la infusión; sin embargo, no existe suficiente evidencia para determinar si la premedicación disminuye la frecuencia o la gravedad de la reacción relacionada con la infusión.

Las infecciones fueron otro de los eventos más reportados, durante 6 meses, el 62% (61/99) de los pacientes del grupo tratados con Rituximab experimentaron una infección de cualquier tipo, comparado con el 47% (46/98) de los pacientes del grupo tratados con ciclofosfamida. Las infecciones más comunes en el grupo tratado con Rituximab

fueron infecciones en las vías respiratorias superiores, infecciones del tracto urinario y herpes zóster.

La incidencia de infecciones graves fue del 11 % en los pacientes tratados con Rituximab y el 10% en el grupo de pacientes tratados con ciclofosfamida, con tasas de alrededor de 25 y 28 de cada 100 pacientes-año, respectivamente. La infección grave más común fue la neumonía.

Retratamiento en pacientes con granulomatosis de Wegener (GW) y poliangeítis microscópica (PAM):

En el ensayo con controlador activo, doble ciego, se permitió la administración de ciclos subsiguientes de Rituximab en pacientes que manifestaron una recaída de la enfermedad. Los escasos datos descartan cualquier conclusión con respecto a la seguridad de ciclos subsiguientes de Rituximab en pacientes con GW y PAM.

Inmunogenicidad:

El 23% de los pacientes con Granulomatosis de Wegener (GW) y Poliangeítis Microscópica (PAM), tratados con Rituximab y seguidos durante 18 meses, tuvieron resultados positivos para HACA (anticuerpos humanos antiquméricos). No es clara su relevancia clínica en estos pacientes, parece similar a las descritas previamente en poblaciones con vasculitis asociadas a ANCA.

Anomalías de laboratorio:

En estos pacientes con GW y PAM tratados con Rituximab en ensayos clínicos, se observaron hipogammaglobulinemia (IgA, IgG o IgM por debajo del límite inferior de normalidad).

En un estudio clínico doble ciego, controlado con activo, aleatorizado, multicéntrico, de no inferioridad de Rituximab en pacientes con Granulomatosis de Wegener y Poliangeítis

Microscópica, el 24% de los pacientes en el grupo de Rituximab (ciclo único) y el 23% de los pacientes en el grupo de ciclofosfamida desarrollaron CTC (Criterios de Toxicidad Comunes) grado 3 o neutropenia severa. En pacientes tratados con Rituximab la neutropenia no estuvo asociada con un incremento observado en infecciones serias.

El efecto de ciclos múltiples de Rituximab en el desarrollo de la neutropenia en pacientes con Granulomatosis de Wegener y Poliangeítis Microscópica no ha sido estudiado en ensayos clínicos.

Interacciones:

Actualmente existen datos limitados sobre las posibles interacciones medicamentosas con Rituximab. En pacientes con LLC la administración concomitante de Rituximab y Fludarabina o Ciclofosfamida, no parece tener efectos sobre la farmacocinética de éstos. Además, no hay un efecto aparente de la Fludarabina y Ciclofosfamida sobre la

farmacocinética del Rituximab. La coadministración con Metotrexato no modifica la farmacocinética de Rituximab en los pacientes con Artritis Reumatoidea. Los pacientes con títulos de anticuerpos humanos antimurinos o antiquméricos (HAMA/HACA) pueden sufrir reacciones alérgicas o de hipersensibilidad al ser tratados con otros anticuerpos monoclonales terapéuticos o de diagnóstico. En pacientes con Artritis Reumatoidea, 283 pacientes recibieron un tratamiento secuencial con un FAME biológico después de Rituximab. Durante el tratamiento con Rituximab, la incidencia de infecciones clínicamente relevantes en estos pacientes fue de 6,01 por cien paciente/año, comparado con 4,97 por cien paciente/año tras el tratamiento con el FAME biológico.

Poblaciones Especiales Fertilidad / Embarazo:

Se sabe que las inmunoglobulinas IgG atraviesan la barrera placentaria. No se han determinado los niveles de linfocitos B en recién nacidos de madres expuestas a Rituximab en ensayos clínicos.

No existen datos suficientes ni controlados en mujeres embarazadas; sin embargo, se han notificado depleción transitoria de células B y linfocitopenia en algunos niños nacidos de madres expuestas a Rituximab durante el embarazo. Por estos motivos, Rituximab no debe administrarse a una mujer embarazada, a menos que el beneficio esperado supere el riesgo potencial.

Durante y hasta 12 meses después del tratamiento con Rituximab las mujeres en edad fértil deben usar métodos contraceptivos eficaces, debido al largo tiempo de permanencia de Rituximab en el organismo en pacientes con depleción de células B.

Lactancia:

Se desconoce si Rituximab se excreta en la leche materna, Sin embargo, teniendo en cuenta que la IgG se excreta en la leche materna y que se ha detectado Rituximab en la leche de monas en periodo de lactancia, las mujeres no deben amamantar a sus hijos durante el tratamiento con Rituximab ni durante los 12 meses siguientes.

Población pediátrica:

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Rituximab en niños.

Dosificación y Grupo Etario:

Ajuste de dosis durante el tratamiento:

Cuando Rituximab se administre en combinación con quimioterapia, y sea necesario reducir la dosis de esta última, se deben aplicar las reducciones de dosis estándares de la misma, pero no se recomiendan reducciones de dosis de Rituximab.

Linfoma No-Hodgkin Folicular:

La dosis sugerida es de 375mg/m² de superficie corporal, según el siguiente esquema:

a) Terapia Combinada:

Inducción: En pacientes con Linfoma Folicular que no hayan sido previamente tratados, o en pacientes en recidiva o refractarios se sugiere inducción con 375mg/m² de superficie corporal de Rituximab por ciclo, hasta 8 ciclos, en combinación con quimioterapia.

Rituximab debe administrarse el día 1 de cada ciclo de quimioterapia, luego de la administración del glucocorticoide asociado a la quimioterapia, si correspondiera.

Terapia de mantenimiento para quienes respondieron a inducción:

- En pacientes con Linfoma No-Hodgkin Folicular que no hayan sido tratados previamente, y que hayan respondido a la fase de inducción Rituximab se sugiere un esquema con 375mg/m² de superficie corporal, una vez cada dos meses (luego de 2 meses de la última dosis de la terapia de inducción), hasta la progresión de la enfermedad o hasta un período máximo de 2 años.
- En pacientes con Linfoma No-Hodgkin Folicular en recaída o refractarios, la posología recomendada de Rituximab, luego de 3 meses de la última dosis de la inducción, es 375mg/m² de superficie corporal, una vez cada 3 meses, hasta progresión de la enfermedad o hasta un periodo máximo de dos años.

b) Monoterapia:

- En pacientes adultos con Linfoma Folicular, en estadio III –IV en recaída o refractario la posología recomendada de Rituximab usado como monoterapia es de 375 mg/m² de superficie corporal administrada en forma de infusión IV una vez por semana durante cuatro semanas. En aquellos pacientes que hayan respondido a un tratamiento previo con Rituximab, la dosis sugerida es la misma a la anterior, es decir (375 mg/m² de superficie corporal) administrada en forma de infusión IV una vez por semana durante cuatro semanas.

Linfoma No-Hodgkin difuso de células B grandes:

La dosis sugerida es de 375mg/m² de superficie corporal según el siguiente esquema: Rituximab debe usarse en combinación con quimioterapia CHOP. La posología recomendada es de 375mg/m² el primer día de cada ciclo de quimioterapia, durante ocho ciclos, tras la infusión IV del componente glucocorticoide del CHOP. No se han establecido la seguridad y eficacia de la combinación de Rituximab con otras quimioterapias en Linfoma No-Hodgkin difuso de células B grandes.

Leucemia Linfática Crónica (LLC):

La dosis sugerida es de 375mg/m² previo al inicio de Quimioterapia y luego 500mg/m² el día 1 de ciclos 2 a 6.

En pacientes con LLC se recomienda una profilaxis con una adecuada hidratación y administración de uricostáticos 48 horas antes de comenzar la terapia para disminuir el riesgo del Síndrome de Lisis Tumoral.

Para todos los pacientes con LLC cuyo recuento de linfocitos sea $> 25 \times 10^9/l$ se recomienda administrar 100 mg de prednisona/prednisolona intravenosa poco antes de la infusión con Rituximab para disminuir el riesgo y la gravedad de las reacciones agudas de la infusión y/o el síndrome de liberación de citoquinas.

La dosis recomendada de Rituximab en combinación con quimioterapia para pacientes no tratados previamente o que estén en recidiva o refractarios a un tratamiento previo es 375mg/m² de superficie corporal de superficie corporal administrada el día 0 del primer ciclo de tratamiento seguido de 500 mg/m² de superficie corporal el día 1 de los siguientes ciclos hasta llegar a 6 ciclos en total. La quimioterapia debe ser administrada después de la infusión de Rituximab.

Artritis Reumatoidea:

Los pacientes tratados con Rituximab deben recibir información acerca del riesgo de desarrollo de Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva. Los pacientes deben haber recibido tratamiento con 100 mg de Metilprednisolona intravenosa 30 minutos antes de la infusión de Rituximab para reducir la incidencia y la gravedad de las reacciones relacionadas con la infusión. Antes de cada infusión de Rituximab se debe administrar siempre premedicación consistente en un analgésico/antipirético (ejemplo: Paracetamol) y un antihistamínico (ejemplo: difenilhidramina).

En esta indicación cada ciclo de Rituximab se compone de dos infusiones intravenosas de 1.000 mg, separadas por dos semanas. Es decir, se sugiere una infusión IV con 1000mg de Rituximab, y dos semanas más tarde la segunda aplicación de la misma dosis. Ante la necesidad de aplicación posterior, no debiera hacerse antes de las 16 semanas, preferentemente luego de las 24 semanas del ciclo anterior.

Granulomatosis de Wegener (GW) y Poliangeitis Microscópica (PAM):

La dosis sugerida es de 375mg/m² de superficie corporal, una vez por semana, durante 4 semanas. La dosis recomendada de Rituximab para el tratamiento de la Granulomatosis de Wegener (GW) y Poliangeítis Microscópica (PAM) es de 375 mg/m² de superficie corporal, en infusión IV, una vez por semana, durante 4 semanas. Para tratar los síntomas graves de la vasculitis se recomienda administrar metilprednisolona, en una dosis de 1.000 mg/día IV durante 1 a 3 días, seguido de prednisona oral 1mg/kg/día (sin exceder los 80 mg/día, reducidos progresivamente lo antes posible según el estado clínico) dentro de los 14 días previos al inicio de Rituximab y pueden continuarse durante y luego de del ciclo de 4 semanas de tratamiento con Rituximab. La seguridad y eficacia del tratamiento con ciclos posteriores de Rituximab aún no se han establecido.

Se recomienda para pacientes con Granulomatosis de Wegener (GW) y Poliangeítis Microscópica (PAM) la prevención de la neumonía por *Pneumocystis Jiroveci* (PCP) durante el tratamiento y por lo menos durante los 6 meses siguientes a la última infusión con Rituximab.

Vía de Administración: Intravenosa

Condición de Venta: Venta con Fórmula Médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. generado por concepto emitido mediante Acta No. 10 del 2016, numeral 3.1.3.3. Para continuar con la aprobación de la evaluación farmacológica del producto biológico y somete a evaluación el Inserto versión Julio de 2015 y la Información para prescribir versión Julio/2015

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

3.1.3.17. OFTINAL

Expediente : 20106504
 Radicado : 2016029193 / 2016144052
 Fecha : 12/10/2016
 Interesado : Laboratorio Lafrancol S.A.S
 Fabricante : Intas Pharmaceuticals Limited

Composición: Cada vial contiene 0.23 mL de la solución, equivalentes a 2.3 mg de ranibizumab (10 mg / mL).

Forma farmacéutica: Solución para inyección intravitrea

Indicaciones:

- Tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) de tipo neovascular (exudativa).
- Tratamiento de la disfunción visual debida a edema macular diabético (EMD).
- Tratamiento de la disfunción visual debida a edema macular secundario a oclusión de la vena central de la retina (OVCR) de tipo no isquémico.
- Tratamiento de la disfunción visual debida a neovascularización coroidea (NVC) secundaria a miopía patológica (MP).

Contraindicaciones:

Pacientes con antecedentes conocidos o sospechados de alergia a Ranibizumab, o a cualquier otro componente de la formulación. También está contraindicado en pacientes con diagnóstico confirmado o presuntivo de infecciones oculares o perioculares. Tampoco se debe usar en pacientes con inflamación ocular activa.

Precauciones y advertencias:

- Antes de la administración de Oftinal se debe comprobar visualmente la ausencia de partículas y decoloración.
- Las inyecciones intravítreas se han asociado con endooftalmitis, inflamación intraocular, desprendimiento de retina regmatógeno, desgarros retinianos y catarata traumática iatrogénica. Por ello se deben emplear adecuadamente las técnicas asépticas de inyección. Siempre se debe vigilar al paciente tratado con Oftinal, durante la semana posterior al tratamiento, con el fin de instaurar un manejo adecuado y oportuno en caso de infección. Igualmente, se deberá instruir a los pacientes sobre la necesidad de comunicar inmediatamente cualquier síntoma que sugiera endooftalmitis o cualquiera de los acontecimientos mencionados anteriormente.
- Se han observado aumentos transitorios de la presión intraocular, durante los primeros sesenta (60) minutos después de aplicado el tratamiento con Ranibizumab. También se han descrito aumentos sostenidos de la presión intraocular. Por estas razones siempre se deben vigilar la presión intraocular y la perfusión de la papila del nervio óptico y en los casos en que proceda, se administre el tratamiento pertinente.
- Existe el riesgo de que se produzcan episodios tromboembólicos arteriales tras la administración intravítrea de inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). La frecuencia de accidentes cerebrovasculares ha sido numéricamente superior entre los pacientes que han sido tratados con 0.5 mg de Ranibizumab, en comparación con aquellos que han recibido dosificaciones de 0.3 mg del mismo principio activo o en los controles, pero con valores cuyas diferencias no han sido significativas. En los pacientes con factores de riesgo para desarrollar un accidente cerebrovascular o un accidente isquémico transitorio, el médico debe valorar detenidamente si el tratamiento con Oftinal es adecuado y si los beneficios previstos justifican los riesgos.
- Oftinal no se debe administrar en forma concomitante con otros medicamentos clasificados como Anti-VEGF.
- El tratamiento bilateral con Ranibizumab, incluyendo aquel que se hace en el mismo día, hasta la fecha no ha demostrado que se asocie a un incremento en la incidencia de reacciones adversas sistémicas.
- Oftinal es un medicamento biotecnológico, es decir una proteína con actividad terapéutica. Como todas las proteínas terapéuticas, Oftinal tiene capacidad inmunogénica. Dado que en sujetos con EMD existe un potencial para una exposición sistémica incrementada, no puede excluirse un mayor riesgo para desarrollar hipersensibilidad en esta población de pacientes. También se deberá instruir a los pacientes sobre la necesidad de notificar si la inflamación intraocular incrementa en su gravedad, lo que puede ser un signo clínico atribuible a la formación de anticuerpos intraoculares.

- Hasta la fecha no existen datos acerca del uso de Ranibizumab en pacientes con infecciones sistémicas activas.
- Hasta la fecha no existen datos acerca del uso de Ranibizumab en pacientes con trastornos oculares concurrentes, tales como desprendimiento de la retina o agujeros maculares.
- Hasta la fecha no existen datos acerca del uso de Ranibizumab en pacientes con insuficiencia hepática. Sin embargo, por las características farmacológicas de Ranibizumab, este tipo de población no requiere ninguna consideración especial durante el tiempo de tratamiento.
- Pacientes con edad avanzada o insuficiencia renal, no requieren ningún tipo de ajuste de la dosis de Ranibizumab.
- Hasta la fecha no se ha establecido la eficacia y seguridad de Ranibizumab en población infantil y adolescente menor de 18 años.
- Hasta la fecha, la experiencia de tratamiento con Ranibizumab de pacientes con episodios anteriores de OVR, así como la derivada del manejo de la ORVR y la OCVR de tipo isquémico es limitada. No se recomienda el tratamiento con Oftinal en pacientes con OVR que presenten signos clínicos de pérdida isquémica e irreversible de la función visual.
- Oftinal no debe usarse en el embarazo, a menos que según el criterio médico, los beneficios potenciales superen ampliamente los riesgos inherentes al tratamiento y los potenciales para el feto. A la fecha no existe evidencia del efecto que puede tener la exposición a Ranibizumab durante el embarazo. Los estudios en modelos animales no sugieren efectos perjudiciales sobre el desarrollo del embrión o el feto. En aquellas mujeres que deseen quedar en embarazo y hayan recibido tratamiento con Oftinal, se recomienda un intervalo no menor a tres meses, entre la última dosis de Oftinal y el inicio de la búsqueda de concepción. Se recomienda que las mujeres en edad fértil usen un método anticonceptivo eficaz, durante el tiempo de tratamiento con Oftinal.
- Hasta la fecha no existen datos acerca de la excreción de Ranibizumab en la leche materna. No se recomienda el uso de Oftinal durante la lactancia.
- Después del tratamiento con Ranibizumab, los pacientes pueden presentar trastornos visuales transitorios que sin embargo, pueden afectar la capacidad para conducir o utilizar maquinaria. No se recomienda el reinicio de este tipo de actividades, mientras los trastornos visuales transitorios secundarios al medicamento se hallen presentes.
- El tratamiento con Oftinal deberá aplazarse y no reanudarse antes del siguiente tratamiento programado, si se llegase a presentar cualesquiera de las siguientes condiciones: a) Una disminución en la agudeza visual mejor corregida (AVMC) de ≥ 30 letras comparado con la última evaluación de la agudeza visual; b) una presión intraocular de ≥ 30 mmHg; c) una rotura retiniana; d) una hemorragia subretiniana que afecte al centro de la fovea o si el tamaño de la hemorragia es $\geq 50\%$ del área total de la lesión; e) cirugía intraocular realizada en los 28 días previos o prevista durante los 28 días posteriores.

- El tratamiento con Oftinal deberá interrumpirse en pacientes con desprendimiento regmatógeno de la retina o agujeros maculares estadio 3 o 4.

Reacciones adversas:

La mayoría de las reacciones adversas que se pueden presentar tras la administración de Ranibizumab han estado relacionadas con el procedimiento de inyección intravítrea, siendo las más frecuentemente reportadas el dolor ocular, hiperemia ocular, aumento de la presión intraocular, vitritis, desprendimiento del vítreo, hemorragia retiniana, alteración visual, presencia de partículas flotantes en el vítreo, hemorragia conjuntival, la irritación ocular, sensación de cuerpo extraño en los ojos, aumento del lagrimeo, la blefaritis, el ojo seco y prurito ocular.

Otras reacciones adversas no oculares que eventualmente se pueden observar en forma frecuente son cefalea, nasofaringitis y artralgia.

De acuerdo a la frecuencia, el siguiente es el listado de reacciones adversas que se pueden asociar al uso de Ranibizumab:

a. Muy frecuentes ($> 1/10$): Inflamación intraocular, vitritis, desprendimiento del vítreo, hemorragia retiniana, trastorno visual, dolor ocular, cuerpos flotantes en vítreo, hemorragia conjuntival, irritación ocular, sensación de cuerpo extraño en los ojos, aumento del lagrimeo, blefaritis, sequedad ocular, hiperemia ocular, prurito ocular, aumento de la presión intraocular, nasofaringitis, cefalea y artralgias.

b. Frecuentes ($> 1/100 < 1/10$): Degeneración retiniana, trastorno retiniano, desprendimiento de retina, desgarro retiniano, desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina, desgarro del epitelio pigmentario de la retina, descenso de la agudeza visual, hemorragias vítreas, trastornos del vítreo, uveítis, iritis, iridociclitis, catarata, catarata subcapsular, opacificación de la capsula posterior, queratitis punteada, abrasión corneal, exudado proteínico en la cámara anterior, visión borrosa, hemorragia en el punto de inyección, hemorragia ocular, conjuntivitis, conjuntivitis alérgica, secreción ocular, fotopsias, fotofobia, molestias oculares, edema palpebral, dolor palpebral, hiperemia conjuntival, accidente cerebrovascular, infección urinaria, anemia, ansiedad, tos, náuseas y reacciones de hipersensibilidad manifestadas por erupción o eritema cutáneos, prurito o urticaria.

Poco frecuentes ($> 1/1000 < 1/100$): Ceguera, endoofalmitis, hipopión, hipema, queratopatía, sinequias iridianas, depósitos corneales, edema corneal, estrías corneales, dolor o irritación en el punto de inyección, sensación anormal en el ojo e irritación palpebral

Interacciones:

A la fecha, no existen datos acerca de la interacción farmacológica de Ranibizumab con otros medicamentos.

En ensayos clínicos con pacientes con Degeneración macular asociada a la edad (DMAE), Ranibizumab se ha utilizado como tratamiento concomitante a terapia fotodinámica con Verteporfina.

Ranibizumab se ha utilizado junto con fotocoagulación con láser en ensayos clínicos controlados. Si se va a utilizar una terapia combinada de Ranibizumab y fotocoagulación con láser en el mismo día, Oftinal se debe administrar treinta (30) minutos después del procedimiento de fotocoagulación. Oftinal también se puede utilizar en pacientes con el antecedente de un tratamiento previo de fotocoagulación con láser.

Vía de administración: Solución para inyección intravítrea

Dosificación y Grupo Etario:

Posología:

El vial de Oftinal es para un único uso. La dosis recomendada de Oftinal es de 0.5 mg, equivalentes a 0.05 mL de la solución, administrados como una única inyección intravítrea. El intervalo entre dosificaciones subsecuentes no debe ser menor a cuatro (4) semanas.

La posología recomendada de Oftinal según la indicación terapéutica es la siguiente:

1. Disfunción visual debida a Degeneración macular asociada a la edad (DMAE), Edema macular diabético (EMD) y/o Edema macular secundario a Oclusión de la vena central de la Retina (OVCR)

- La agudeza visual del paciente, se debe evaluar periódicamente con una frecuencia mensual.
- El tratamiento con Oftinal se administra una (1) vez al mes; el tratamiento se debe mantener hasta que el paciente alcance su máxima agudeza visual; la máxima agudeza visual será confirmada mediante la obtención de un valor estable en tres (3) evaluaciones mensuales consecutivas que se hayan realizado durante el tiempo de tratamiento con Oftinal.
- En pacientes que ya hubieran alcanzado su máxima agudeza visual, el tratamiento con Oftinal se deberá reiniciar con periodicidad mensual, si se comprueba pérdida de la agudeza visual; este nuevo esquema de manejo se debe mantener, hasta confirmar la estabilidad de los valores de la agudeza visual, durante tres (3) evaluaciones mensuales consecutivas.
- Terapia combinada con fotocoagulación con láser: Ranibizumab se ha utilizado junto con fotocoagulación con láser en ensayos clínicos controlados. Si se va a utilizar

una terapia combinada de Ranibizumab y fotocoagulación con láser en el mismo día, Oftinal se debe administrar treinta (30) minutos después del procedimiento de fotocoagulación. Oftinal también se puede utilizar en pacientes con el antecedente de un tratamiento previo de fotocoagulación con láser.

- Tratamiento combinado con Terapia fotodinámica con Verteporfina: Ranibizumab se ha utilizado junto con Verteporfina en ensayos clínicos controlados para el manejo de la Degeneración macular asociada a la edad, sin que se hayan encontrado diferencias estadísticamente significativas a favor del tratamiento conjunto, en comparación con Ranibizumab administrado como monoterapia.

2. Disfunción visual debida a neovascularización coroidea secundaria a Miopía patológica

- La frecuencia y periodicidad del tratamiento, será determinada por el médico tratante de acuerdo al cuadro clínico del paciente.
- El tratamiento con Oftinal se debe iniciar con una sola inyección. El tratamiento se prolongará, si se evidencian signos de actividad de la enfermedad durante el tiempo de seguimiento.

Grupo etario:

Hombres y mujeres mayores de 18 años.

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016009786 emitido mediante Acta No. 18 de 2016, numeral 3.1.3.17 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de la evaluación farmacológica para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el plan de gestión de riesgos se hace necesario para concluir sobre la seguridad y eficacia del producto de la referencia, remite este documento al Grupo de Farmacovigilancia de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos para su preevaluación.

3.1.3.18. BLAUMUNO

Expediente : 20102584

Radicado : 2016160792

Fecha : 11/11/2016
Interesado : Blau Farmacéutica Colombia S.A.S

Composición: Cada mililitro contiene Inmunoglobulina humana 50 mg de los cuales al menos el 95% es IgG

Forma farmacéutica: Solución para infusión

Indicaciones: Terapia de reemplazo en:

- Síndrome de inmunodeficiencia primaria como:
 - Agammaglobulinemia e hipogammaglobulinemia congénita
 - Inmunodeficiencia variable común
 - inmunodeficiencia combinada grave
 - Síndrome de Wiskott Aldrich.
- Mieloma o Leucemia Linfocítica crónica severa con hipogammaglobulinemia secundaria e infecciones recurrentes.
- Niños con SIDA congénita e infecciones recurrentes.
- Inmunomodulación:
 - Púrpura trombocitopénica idiopática (PTI), en niños o adultos con alto riesgo de sangrado o antes de cirugía para corrección del número de plaquetas.
 - Síndrome de Guillain Barré.
 - Enfermedad de Kawasaki.
 - Trasplante alogénico de médula ósea

Contraindicaciones: Pacientes con antecedentes de respuestas anafilácticas o de hipersensibilidad severa a la inmunoglobulina (humana). Pacientes con deficiencia de IgA (< 0.05g/l). Intolerancia a inmunoglobulinas humanas especialmente en pacientes con anticuerpos anti IgA

Precauciones y advertencias:

En raras ocasiones, la inmunoglobulina normal humana puede inducir una reacción anafiláctica acompañada de una disminución de la presión sanguínea, incluso en pacientes que anteriormente hayan tolerado el tratamiento con inmunoglobulina normal humana. Los pacientes con anticuerpos a IgA o con deficiencias de IgA que formen parte de una enfermedad de inmunodeficiencia primaria subyacente para la cual se indique el tratamiento con IGIV pueden estar en mayor riesgo de desarrollar una reacción anafiláctica.

Debido a que se elabora a partir de plasma humano, su uso puede implicar el riesgo de transmisión de agentes infecciosos, tales como virus, el agente de la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y, teóricamente, el agente de la enfermedad clásica de Creutzfeldt-Jakob que hayan estado asociados al uso de inmunoglobulina humana.

Las medidas normales para la prevención de infecciones ocasionadas por el uso de medicamentos elaborados a partir de sangre o plasma humano incluyen la selección de donantes, la selección de donaciones y mezclas de plasma individuales con base en marcadores específicos de infección y la incorporación de pasos efectivos durante la elaboración para la inactivación o eliminación de virus. A pesar de estas medidas, cuando se administran medicamentos elaborados a partir de sangre o plasma humano, no se puede descartar totalmente la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos. Lo mismo sucede en el caso de virus desconocidos o emergentes y otros patógenos.

Se considera que las medidas que se han tomado son efectivas contra virus encapsulados como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC) así como contra los virus no encapsulados de la hepatitis A (VHA) y el parvovirus B19.

Se cuenta con experiencia clínica reconfortante con respecto a la ausencia de transmisión de hepatitis A o del parvovirus B19 a través de las inmunoglobulinas. Además, se asume que el contenido de anticuerpos realiza un aporte significativo a la seguridad viral.

Se recomienda encarecidamente llevar un registro del nombre y del número de lote del producto cada vez que se administre inmunoglobulina humana a un paciente con información que relacione el paciente con el lote del producto.

Precauciones especiales:

Se han reportado eventos trombóticos y tromboembólicos relacionados con el tratamiento con IGIV, incluidos los siguientes:

- Infarto al miocardio
- Accidente cardiovascular
- Trombosis venosa profunda
- Embolia pulmonar
- Entre los pacientes con mayor riesgo de desarrollar eventos tromboembólicos se encuentran los pacientes que presenten:
- Antecedentes de aterosclerosis,
- Múltiples factores de riesgo cardiovascular,
- Edad avanzada,
- Disminución en el gasto cardíaco,
- Hiperviscosidad presunta o confirmada, por ej. Deshidratación o paraproteínas,
- Trastorno trombofílico adquirido congénito
- Antecedentes de enfermedad vascular,
- Antecedentes de eventos trombóticos o tromboembólicos
- Estrógenos

- Se han reportado casos de reacciones renales adversas severas en pacientes en tratamiento con IGIV, especialmente con productos que contienen sacarosa. Estas reacciones incluyen las siguientes:
- Necrosis tubular aguda
- Nefropatía tubular proximal
- Nefrosis osmótica

Entre los factores que incrementan el riesgo de complicaciones renales se cuentan los siguientes:

Insuficiencia renal pre-existente

Diabetes mellitus,

Hipovolemia,

Medicamentos nefrotóxicos concomitantes

Pacientes mayores de 65 años,

Sepsia

Paraproteinemia

Se han presentado informes de casos de edema pulmonar no cardiogénico (lesión pulmonar aguda relacionada con transfusión) en pacientes a los que se ha administrado IGIV.

Se ha presentado un informe de un caso de síndrome de meningitis aséptica (SMA), el cual se presentó con relación al tratamiento con IGIV. La suspensión del tratamiento con IGIV dio como resultado la remisión SMA durante el transcurso de varios miles de células por mm³, predominantemente a partir de la serie granulocítica, así como elevados niveles de proteína de hasta varios cientos de mg/dL.

El síndrome de meningitis aséptica se puede presentar con mayor frecuencia cuando está asociado al tratamiento con IGIV a altas dosis (2g/kg).

Se puede desarrollar anemia hemolítica después del tratamiento con IGIV. Los productos de IGIV pueden contener anticuerpos a grupos sanguíneos que pueden actuar como hemolisinas e inducir el recubrimiento in vivo de glóbulos rojos con inmunoglobulina, ocasionando una reacción antiglobulínica directa positiva y, en raras ocasiones hemólisis.

La mayoría de las reacciones adversas están relacionadas con la velocidad de infusión. El paciente requiere monitoreo continuo, y vigilancia de los signos y síntomas durante y después de la perfusión.

Se debe realizar una prueba de sensibilidad (con 0.5 ,l/kg de peso corporal/h) y observar al paciente durante y después de la administración de la prueba. El paciente debe encontrarse adecuadamente hidratado previo al tratamiento. Antes y durante debe monitorearse el gasto urinario, creatinina sérica, signos y síntomas de trombosis.

En caso de evidenciarse reacciones adversas debe disminuirse velocidad de infusión o suspender tratamiento, Se debe evitar el uso concomitante con diuréticos ASA.

En los pacientes con diabetes mellitus se requerirá una dilución mayor o incluso el uso de dextrosa al 5%.

Embarazo y lactancia

No se cuenta con información suficiente en mujeres en embarazo o en madres lactantes. Se ha comprobado que los productos de IGIV administrados a las madres atraviesan la placenta, en mayor grado durante las últimas doce semanas de gestación.

El personal médico debe prestar atención a los posibles riesgos y beneficios para cada paciente de manera individual, existe riesgo de la caída de la presión arterial, reacción alérgica o shock anafiláctico, En el caso de presentarse debe suspenderse el tratamiento e iniciar tratamiento establecido.

Población pediátrica:

No existen riesgos pediátricos específicos relacionados con ninguno de los anteriores efectos adversos. Los pacientes pediátricos pueden ser más susceptibles a la sobrecarga de volumen.

Interferencia con exámenes de laboratorio:

Después de la infusión de inmunoglobulina, el aumento transitorio de los diferentes anticuerpos transferidos pasivamente a la sangre del paciente pueden ocasionar resultados positivos engañosos en exámenes serológicos, por ej. Hepatitis A, hepatitis B, sarampión y varicela. La transmisión pasiva de anticuerpos a antígenos eritrocitos, por ej. A, B, D, pueden interferir con algunos exámenes serológicos para la determinación de anticuerpos de glóbulos rojos, como por ej. El test de antiglobulina (test de Coombs). Se pueden presentar hiperproteinemia e incremento en la viscosidad del suero en pacientes que estén recibiendo tratamiento con IGIV. Además, se puede presentar hiponatremia relacionada con productos de IGIV. Clínicamente es supremamente importante distinguir la hiponatremia verdadera de una pseudohiponatremia que este asociada con la disminución concomitante de osmolalidad sérica calculada o brecha osmolar elevada, debido a que el tratamiento enfocado en la reducción de suero sin agua en pacientes con pseudohiponatremia puede dar como resultado el agotamiento del volumen, un mayor aumento en la viscosidad sérica y una posible predisposición a eventos tromboembólicos.

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción:

La presencia de anticuerpos en las preparaciones de inmunoglobulina puede interferir con las respuestas de los pacientes a vacunas vivas como las vacunas contra sarampión, paperas, rubeola y varicela.

Efectos en la capacidad de conducir un vehículo y manejar maquinas.

En la actualidad no se cuenta con información sobre los efectos de la administración de inmunoglobulina humana IV en la capacidad de conducir o manejar automóviles o maquinaria pesada.

Reacciones adversas: Reacciones adversas tales como escalofríos, dolor de cabeza, fiebre, vómitos, reacciones alérgicas, náusea, artralgia, presión sanguínea baja y dolor moderado en la lumbar pueden ocurrir ocasionalmente.

Raramente inmunoglobulinas humanas normales pueden causar una súbita disminución de la presión sanguínea y, en casos aislados, choque anafiláctico, en pacientes que hayan demostrado que no hipersensibilidad a administración previa.

Casos de meningitis aséptica reversible, casos aislados de anemia hemolítica /hemólisis reversible y casos raros de reacciones cutáneas transitorias han sido observadas con inmunoglobulina humana normal.

Interacciones: Aumento transitorio de diversos anticuerpos pasivamente transferidos en la sangre del paciente que puede resultar en resultados positivos falsos en pruebas serológicas.

Transmisión pasiva de anticuerpos a antígenos eritrocitos, por ejemplo, A, B y D pueden interferir con algunas de las pruebas serológicas de células rojas aloanticuerpos (por ejemplo la Vacunas con virus atenuado vivo La administración de inmunoglobulina puede disminuir por lo menos de 6 semanas a 3 meses la eficacia de vacunas de virus atenuado vivo como sarampión, rubeola, paperas y varicela. Después de la administración del producto, debe permitirse un tiempo de 3 meses antes de la vacunación con virus atenuado vivo. En casos de sarampión, esta disminución puede persistir por 1 año.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo Etario:

En terapia de remplazo, se recomienda que la dosis necesaria sea individualizada para cada paciente, dependiendo de la farmacocinética y respuesta clínica. El siguiente régimen de dosis es dado como una orientación.

Terapia de Remplazo en síndromes de inmunodeficiencia primaria.

La dosis inicial recomendada es 0.4-0.8 g/kg seguida por al menos 0.2 g/kg a cada 3 semanas.

La dosis requerida para obtener un nivel de 6 g/l es del orden de 0.2-0.8 g/kg/mes. El intervalo de dosis cuando el estado de equilibrio es obtenido varía de 2 a 4 semanas.

Terapia de remplazo en mieloma o leucemia linfocítica crónica con hipogammaglobulinemia secundaria severa e infecciones recurrentes, terapia de remplazo en niños con SIDA e infecciones recurrentes

La dosis recomendada es 0.2-0.4 g/kg a cada 3 a 4 semanas.

Púrpura trombocitopénica idiopática

Para el tratamiento de un episodio agudo, 0.8-1g/kg en el primer día, que puede ser repetido una vez a cada 3 días, ó 0.4 g/kg diariamente por 2 a 5 días. El tratamiento puede ser repetido si un relapso ocurre.

Síndrome de Guillain Barré

0.4 g/kg/día por 3 a 7 días. La experiencia en niños es limitada.

Enfermedad de Kawasaki

1.6-2.0 g/kg deben ser administrados en dosis divididas por 2 a 5 días ó 2.0 g/kg como dosis única. Pacientes deben obtener tratamiento concomitante con ácido acetilsalicílico.

Trasplante alogénico de medula ósea

El tratamiento de inmunoglobulina humana normal puede ser utilizado como parte del régimen de condicionamiento y después del trasplante.

La dosis inicial es normalmente de 0.5 g/kg/semana, iniciando de 7 días antes del trasplante y hasta 3 meses después del trasplante. En caso de la persistencia de la falta de producción de anticuerpos, la dosis de 0.5 g/kg/mes es recomendada hasta la normalización de los niveles de anticuerpos.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Información para prescribir versión 02

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

3.1.3.19. JINTROLONG

Expediente : 20111141
Radicado : 2016082956 / 2016177402
Fecha : 12/12/2016
Interesado : Laboratorios Delta S.A.
Fabricante : Genescience Pharmaceuticals CO. LTD

Composición: Cada vial contiene 54UI / 9.0mg / 1,0 mL somatropina pegilada (origen ADN^r) inyección

Forma farmacéutica: Solución para inyección

Indicaciones: Retraso del crecimiento pediátrico, debido a la secreción inadecuada de GH endógena

Contraindicaciones:

- Jintrolong no debe ser utilizado para la retinopatía diabética proliferativa aguda o la no proliferativa severa.
- Jintrolong no debe ser utilizado para el propósito de crecimiento en niños con epífisis cerradas.
- Jintrolong no debe utilizarse en pacientes con infecciones graves generalizadas que presentan crisis agudas.
- Jintrolong no se debe utilizar para los pacientes que tienen tumores potenciales, los cuales presenten signos progresivos, o pacientes con diagnóstico de tumores.

Precauciones y advertencias:

- La dosis farmacológica de acción corta de rhGH puede aumentar la mortalidad en pacientes con enfermedades críticas agudas en las unidades de cuidados intensivos debido a complicaciones después de cirugía a corazón abierto o cirugía abdominal, traumatismo accidental múltiple o insuficiencia respiratoria aguda. La seguridad del tratamiento continuo con la hormona de crecimiento en pacientes que reciben dosis de reemplazo para indicaciones aprobadas que al mismo tiempo desarrollan estas enfermedades no se ha establecido. Por lo tanto, el beneficio potencial de la continuación del tratamiento con hormona de

crecimiento en pacientes con enfermedades críticas agudas debe sopesarse frente al riesgo potencial.

- Se requiere la confirmación del diagnóstico antes de la iniciación del tratamiento. La terapia con Jintrolong debe ser prescrita directamente por médicos calificados. En pacientes con diabetes mellitus, la dosis de insulina puede requerir un ajuste por los médicos antes del tratamiento con Jintrolong.
- El uso simultáneo de la terapia con glucocorticoides inhibe el efecto promotor del crecimiento de la hormona del crecimiento. Los pacientes con deficiencia de ACTH deben tener su dosis de reemplazo de glucocorticoides cuidadosamente ajustada para evitar un efecto inhibitor sobre el Jintrolong.
- Puede ocurrir deslizamiento de la cabeza femoral en pacientes con trastornos endocrinos. La evaluación debe hacerse con cuidado si surge cojera durante el tratamiento con Jintrolong.
- A veces el Jintrolong puede reducir la sensibilidad a la insulina. Los pacientes deben ser cuidadosamente monitoreados para detectar la intolerancia a la glucosa.
- El tratamiento con insulina puede ser necesario si la glicemia basal supera 10 mmol / l durante el tratamiento. Si la glicemia basal no puede ser controlada con una dosis de insulina superior a 150UI / día, se debe detener el tratamiento con Jintrolong.
- El área de la inyección debe ser variada para evitar la lipodistrofia.
- Los atletas deben ser administrados con precaución.
- Si los pacientes tienen dolor de cabeza severo o recurrente, deficiencia visual, náuseas o vómitos durante el tratamiento, se sugiere hacer el examen de fondo, para comprobar si existe edema de papila. Si existe, se debe considerar el diagnóstico de la hipertensión intracraneal benigna, y detener el tratamiento de Jintrolong. No hay pruebas suficientes que se pueda utilizar para guiar el ensayo clínico para eliminar los pacientes con hipertensión intracraneal para su posterior procesamiento actualmente. Si el tratamiento con hormona de crecimiento se reinició, el síntoma hipertensión intracraneal se debe controlar cuidadosamente.

Reacciones adversas:

Reacciones adversas Muy frecuentes ($\geq 10\%$)

En el tratamiento temprano, se puede producir en algunos pacientes la retención transitoria de líquidos periféricos, tales como edema de párpados, las manos y los pies. Durante el tratamiento, algunos pacientes pueden sufrir de hipotiroidismo subclínico, y esto indica que la disminución total de, y algunas veces se acompaña con el aumento de la TSH.

Reacción adversa común (1% ~ 10%, incluyendo 1%): Dolor en las articulaciones.

Reacción adversa rara (0,1% ~ 1%, incluyendo 0.1%) Sólo unos pocos pacientes pueden tener reacciones en el punto de la inyección, dolor transitorio en las articulaciones y aumento transitorio de la insulina.

Todas las reacciones adversas mencionadas anteriormente en los ensayos clínicos en fase II y III son todos transitorios. Se sugiere que la función tiroidea se debe supervisar periódicamente durante la administración de Jintrolong, y, se debe iniciar el reemplazo de la hormona tiroidea en caso necesario, a fin de no tener un impacto negativo en la eficacia de la hormona del crecimiento.

Interacciones:

Al mismo tiempo el uso de la terapia con glucocorticoides puede inhibir el efecto promotor del crecimiento de Jintrolong. Generalmente, cuando Jintrolong se administra en combinación con glucocorticoides, la dosis de glucocorticoides no puede exceder de 10-15 mg CORT / m² de área de superficie. Al mismo tiempo el uso de esteroides andrógenos no puede aumentar aún más la tasa de crecimiento.

No hay incompatibilidad con otros fármacos.

Dosificación y Grupo Etario:

La dosis de administración debe estar sujeta a los médicos. La dosis recomendada es de 0,2 mg / kg / hora, una vez a la semana por inyección subcutánea (en el parte superior del brazo, el muslo o abdomen alrededor del ombligo).

Vía de administración: Subcutánea

Condición de venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016012862, emitido mediante Acta No. 22 de 2016, numeral 3.1.3.7., Con el fin de continuar con el porcesos de aporbación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 01 Junio 2016

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el plan de gestión de riesgos se hace necesario para concluir sobre la seguridad y eficacia del producto de la referencia, remite este documento al Grupo de Farmacovigilancia de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos para su preevaluación

**3.1.3.20. MABALL 100
MABALL 500**

Expediente : 20111833
Radicado : 2016091853 / 2016174669
Fecha : 06/12/2016
Interesado : Akar Colombia S.A.S
Fabricante : Hetero Drugs Limited, Unit-III

Composición:

Cada 10 mL contiene 100 mg de rituximab
Cada 50 mL contiene 500 mg de rituximab

Forma farmacéutica: Solución Inyectable concentrada

Indicaciones:

Rituximab está indicado para el tratamiento de:

Linfoma no Hodgkin (NHL):

- Pacientes adultos, hombres y mujeres de 18 años o mayores.
- Pacientes que necesitan una prescripción o requieren administración de Hetero-Rituximab con el fin de ser evaluables.
- Los pacientes diagnosticados con linfoma no Hodgkin incluyen los siguientes subtipos:
 - a) Células grandes B difusas previamente sin tratar, NHL CD20 positivo en combinación con el CHOP u otros regímenes quimioterapéuticos en base a antraciclina.

- b) NHL de células grandes B, CD20 positivo, de bajo grado, sin procesar (incluye enfermedades estables) como agente único tras la quimioterapia CVP de primera línea.
- c) NHL de células grandes B, retrasadas o refractarias, CD20 positivo o de bajo grado o folicular como un agente único.
- d) NHL de células grandes B, CD20 positivo foliculares previamente sin tratar en combinación con la cromatografía de primera línea en pacientes que logran una respuesta parcial o completa para Rituximab en combinación con la quimioterapia como una terapia de mantenimiento de agente único.

Pacientes diagnosticados con leucemia linfocítica crónica

- Rituximab en combinación con fludarabina y ciclofosfamida (FC) indicado para el tratamiento de pacientes con CLL CD20 positivo tratado previamente y sin tratar.

Artritis reumatoide (RA):

- Rituximab en combinación con metotrexato se indica para el tratamiento de pacientes adultos con artritis reumatoide activa moderada a severa que tuvieron una respuesta inadecuada a una o más de las terapias antagonistas TNF.

Contraindicaciones:

Rituximab está contraindicado en pacientes con:

- Hipersensibilidad a la sustancia activa o a proteína murina o cualquiera de los excipientes.
- Activo, infecciones severas.
- Pacientes en un estado inmunocomprometido severo.
- Pacientes que tienen o han tenido leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)

Precauciones y advertencias:

Reacciones relacionados de perfusión:

Rituximab está asociado con las reacciones relacionadas a la perfusión que se puede relacionar a la liberación de citoquinas y/u otros químicos mediadores. El síndrome de liberación de citoquina no se puede distinguir clínicamente de las reacciones de hipersensibilidad aguda asociada con las reacciones que incluye el síndrome de la liberación de citoquina, síndrome de lisis tumoral y reacciones anafilácticas e hipersensibles. Específicamente, no se relacionan con la vía de administración de Rituximab y se puede observar con ambas formulaciones.

Se han reportado reacciones severas relacionadas a la perfusión con desenlaces fatales durante el uso de Rituximab vía intravenosa luego de la comercialización con un inicio repentino dentro de los 30 minutos a 2 horas luego de iniciar la primera perfusión de Rituximab IV. Se caracterizaron por casos pulmonares y en algunos casos

incluyeron lisis tumoral rápida y características del síndrome de lisis pulmonar además de fiebre, resfrío, aspereza, hipotensión, urticaria, angioedema y otros.

El síndrome de liberación de citoquina severa con frecuencia se manifiesta a sí mismo dentro de una o dos horas de iniciada la primera perfusión. Los pacientes con un historial de insuficiencia pulmonar o aquellos con infiltración del tumor pulmonar pueden tener un riesgo mayor en un desenlace deficiente y se debe tratar con mucho cuidado. Los pacientes que desarrollan síndrome de liberación de citoquina severa deben tener una perfusión ininterrumpida y deben recibir tratamiento sintomático. Como se puede seguir una mejora inicial en los síntomas clínicos por deterioro, estos pacientes se deben monitorear de cerca hasta que el síndrome de lisis tumoral e infiltración pulmonar se resolvió o descartó. Además, el tratamiento de pacientes luego de la resolución completa de signos y síntomas rara vez ha resultado en un síndrome de liberación de citoquina severa repetida.

Las reacciones adversas relacionadas a la perfusión de todos los tipos se han observado en el 77% de pacientes tratados con Rituximab (incluye síndrome de liberación de citoquina acompañada por hipotensión y broncoespasmo en 10% de pacientes). Normalmente estos síntomas son reversibles con interrupción de perfusión de Rituximab y administración de antipiréticos, un antihistamínico y con frecuencia oxígeno, salina intravenosa o broncodilatadores y glucocorticoides, de ser requerido. Favor, ver el síndrome de liberación de citoquina anterior para reacciones severas.

Se han reportado reacciones anafilácticas y otras reacciones de hipersensibilidad tras administración de proteínas intravenosa a los pacientes. A diferencia del síndrome de liberación de citoquina, las verdaderas reacciones de hipersensibilidad normalmente ocurren dentro de unos minutos tras la perfusión de inicio. Los productos medicinales para el tratamiento de las reacciones de hipersensibilidad, ej. Epinefrina (adrenalina), antihistamínicos y glucocorticoides deben estar disponibles para uso inmediato en caso de una reacción alérgica durante la administración de Rituximab. Las manifestaciones clínicas de anafilaxis pueden aparecer de forma similar a las manifestaciones clínicas del síndrome de liberación de citoquina. Las reacciones atribuidas a la hipersensibilidad se han reportado con menos frecuencia a aquellos atribuidos a la liberación de citoquina.

Las reacciones adicionales reportadas en algunos casos fueron el infarto del miocardio, fibrilación auricular, edema pulmonar, trombocitopenia reversible aguda. Como la hipotensión puede ocurrir durante la administración de Rituximab, se debe retener las medicinas hipersensibles 12 horas antes de la perfusión de Rituximab.

La premedicación de artritis reumatoide con glucocorticoides también se debe administrar antes de cada perfusión de Rituximab con el fin de reducir la frecuencia y severidad de IRR.

Se ha reportado IRR severa con desenlaces mortales en pacientes con artritis reumatoide luego del ajuste de comercialización. En la artritis reumatoide la mayoría de casos relacionados a la perfusión reportados en pruebas clínicas fueron leves a moderados en severidad. Los síntomas más comunes fueron las reacciones alérgicas como dolor de cabeza, puritos, irritación en la garganta, enrojecimiento, sarpullido, urticaria, hipertensión y pirexia. En general, la proporción de pacientes que experimentan cualquier reacción de perfusión fue más alta tras la primera perfusión en vez de la segunda perfusión de cualquier pauta de tratamiento. La incidencia de IRR se redujo con pautas posteriores. Las reacciones reportadas fueron normalmente reversibles con una reducción en la velocidad o interrupción de perfusión de Rituximab y administración de un antipirético, un antihistamínico y con frecuencia oxígeno, salina intravenosa o broncodilatadores y glucocorticoides, de ser requerido. Monitorear cercanamente a los pacientes con condiciones cardíacas preexistentes y aquellos que experimentaron previas reacciones adversas cardiopulmonares. Dependiendo de la severidad del IRR y las intervenciones requeridas, suspender temporalmente o permanentemente Rituximab. En la mayoría de los casos, la perfusión se puede resumir en una reducción del 50% en cuanto a velocidad (ej. de 100 mg/h a 50 mg/h) cuando los síntomas se han resuelto completamente.

Los IRRS para pacientes con granulomatosis con poliangitis y poliangitis microscópicas fueron similares a aquellos pacientes vistos con artritis reumatoide en pruebas clínicas.

Trastornos cardiacos:

Se presentó angina de pecho, arritmias cardíacas como aleteo auricular y fibrilación, insuficiencia cardíaca y/o infarto del miocardio en pacientes tratados con Rituximab. Por lo tanto, los pacientes con un antecedente de trastornos cardíacos y/o quimioterapia cardiotoxica se debe monitorear de cerca.

Toxicidades hematológicas:

Aunque Rituximab no es una mielosupresiva en monoterapia, se debe tener cuidado cuando se considere el tratamiento en pacientes con neutrófilos $< 1.5 \times 10^9/l$ y/o recuento de plaquetas $< 75 \times 10^9/l$ como experiencia clínica en esta población es limitada. Se ha usado Rituximab en 21 pacientes que han sido sometidos a un trasplante autólogo de médula y otros grupos de riesgo con una función presumible reducida en la médula sin inducir a mielotoxicidad. Los recuentos regulares de glóbulos rojos completos, que incluyen recuento de neutrófilos y plaquetas se deben realizar durante la terapia con Rituximab.

Infecciones:

Las infecciones serias, que incluyen muertes, pueden ocurrir durante la terapia con Rituximab, el cual no se debe administrar a pacientes con infección severa activa (ej. tuberculosis, sepsis e infecciones oportunistas).

Los médicos deben tener cuidado cuando consideran el uso de Rituximab en pacientes con antecedentes de recurrencia de infecciones crónicas o con condiciones subyacentes que además pueden predisponer al paciente a infecciones.

Los casos de reactivación de hepatitis B se ha reportado en individuos administrados con Rituximab que incluye hepatitis fulminante con desenlaces mortales. La mayoría de estos individuos también fueron expuestos a quimioterapia citotóxica. El escaneo del virus de la hepatitis B (HBV) siempre se debe realizar en pacientes con alto riesgo de infección con HBV antes de iniciar el tratamiento con Rituximab. Por lo menos, esto debe incluir el estado HBsAg y estado HBcAb. Esto se puede complementar con otros marcados adecuados según las directrices locales. Los pacientes con enfermedad de hepatitis B activa no deben ser tratados con Rituximab. Los pacientes con serología positiva de hepatitis B (ya sea estado HBsAg o estado HBcAb) deben consultar a los expertos en enfermedades hepáticas antes de comenzar el tratamiento y deben ser monitoreados y organizados de acuerdo a las normas médicas locales para prevenir la reactivación de la hepatitis B.

Se han reportado casos muy raros de leucoencefalopatía multifocal (PML) durante el uso luego de la comercialización de Rituximab en NHL. La mayoría de pacientes recibió Rituximab en combinación con quimioterapia o como parte de un trasplante celular hematopoyético.

Inmunizaciones:

No se ha estudiado la seguridad de inmunización con vacunas virales hepáticas tras la terapia con Rituximab en pacientes con NHL y no se recomiendan vacunas con vacunas de virus hepáticos. Los pacientes tratados con Rituximab pueden recibir vacunas no vivas. Sin embargo, se puede reducir con velocidades de respuesta de vacunas no vivas. En un estudio no aleatorio, los pacientes con NHL de bajo grado retraído que recibieron monoterapia de Rituximab cuando se compararon a los controles saludables sin tratar tuvieron una baja velocidad de respuesta a la vacuna con antígeno del conocido tétano (16% vs 81%) y neoantígeno hemocianina de Limpet Keyhole (KLH) (4% vs 69% cuando se evaluó por > 2 incremento doble en titulación de anticuerpo).

Las titulaciones del anticuerpo promedio preterapéutico contra un panel de antígenos (*Streptococcus pneumoniae*, influenza A, paperas, rubeola y varicela) se mantuvieron por lo menos 6 meses luego del tratamiento con Rituximab.

Reacciones en la piel:

Las reacciones severas en la piel como necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell) y síndrome de Stevens-Johnson, se han reportado algunos casos con desenlaces mortales. En dichos casos, se debe suspender el tratamiento con Rituximab por ser sospechoso de la relación.

Uso de concomitantes/secuencia de otros DMARD en artritis reumatoide:

No se recomienda el uso concomitante de Rituximab y terapias antireumáticas, que no sean las especificadas según la indicación de artritis reumatoide y posología.

Existen datos limitados de pruebas clínicas para evaluar completamente la seguridad del uso secuencial de otros DMARD (incluye inhibidores TNF y otros elementos biológicos) tras Rituximab. Los datos disponibles indican que la velocidad de la infección relevante clínicamente no es cambiante cuando tales terapias se usan en pacientes previamente tratados con Rituximab. Sin embargo, los pacientes deben ser monitoreados cercanamente en caso de presentar signos de infección si los agentes biológicos y/o DMARD se usan luego de la terapia con Rituximab.

Neoplasias malignas:

Los medicamentos inmunomoduladores puede elevar el riesgo de neoplasias malignas. En base de la experiencia limitada con Rituximab en pacientes con artritis reumatoide, los datos presentes no parecen sugerir ninguna disminución en el riesgo de neoplasias malignas. Sin embargo, el riesgo posible para el desarrollo de tumores sólidos no se puede excluir en este momento.

Reacciones adversas:

Experiencia del linfoma no Hodgkin y leucemia linfocítica crónica:

El siguiente perfil de seguridad en linfoma de no Hodgkin se basa en los datos de pruebas clínicas y vigilancia luego de la comercialización. Estos pacientes no fueron tratados con monoterapia de Rituximab (como tratamiento de inducción o tratamiento de mantenimiento luego del tratamiento de inducción) o en combinación con la quimioterapia.

Las reacciones adversas más comunes de Rituximab (incidencia $\geq 25\%$) observadas en pruebas clínicas de pacientes con NHL fueron reacciones ante la perfusión como fiebre, linfopenia, resfríos, infección y astenia que se presentó en la mayoría de pacientes durante la primera perfusión. La incidencia de los síntomas relacionados a la perfusión se redujo substancialmente con perfusiones posteriores y es menos de 1% luego de las ocho dosis de Rituximab.

Los casos de infección (predominantemente bacteriana y viral) se presentó en aproximadamente 30-55% de pacientes durante las pruebas clínicas en pacientes con NHL.

Las reacciones más frecuentes reportadas u observadas frente al medicamento fueron:

- IRR (incluye síndrome de liberación citoquina, síndrome de lisis tumoral)
- Infecciones
- Eventos cardiovasculares
- Otras ADR graves reportadas que incluyen reactivación de hepatitis B y reacciones relacionadas de perfusión PML.

Reacciones frente a la perfusión:

Los signos y síntomas sugestivos de una reacción relacionada a la perfusión se reportaron en más del 50% de pacientes en pruebas clínicas y principalmente se observaron durante la primera perfusión, normalmente en la primera hora a dos horas. Principalmente, estos síntomas incluyeron fiebre, resfrios y asperezas. Otros síntomas incluyeron enrojecimiento, angioedema, broncoespasmo, vómito, náusea, urticaria/sarpullido, mialgia, mareos, fatiga, dolor de cabeza, irritación de la garganta, rinitis, prurito, dolor, taquicardia, hipertensión, hipotensión, disnea, dispepsia, astenia y características del síndrome de lisis pulmonar. Las reacciones graves relacionadas a la perfusión (como broncoespasmo, hipotensión) se presentaron hasta en 12% de los casos. Las reacciones adicionales reportadas en algunos casos, fueron infarto del miocardio, fibrilación auricular, edema pulmonar y trombocitopenia reversible aguda. Las exacerbaciones de las condiciones cardíacas preexistentes como angina en el pecho o insuficiencia cardíaca congestiva o casos cardíacos severos (insuficiencia cardíaca, infarto del miocardio y fibrilación auricular), edema pulmonar, insuficiencia de órganos múltiples, síndrome de lisis tumoral, síndrome de liberación de citoquina, insuficiencia renal e insuficiencia respiratoria se reportaron en frecuencias bajas o desconocidas. La incidencia de síntomas relacionados a la perfusión se redujo substancialmente con perfusiones posteriores y es <1% de pacientes por el octavo ciclo de Rituximab (que contiene) tratamiento.

Infecciones:

Rituximab induce a la depleción de célula B en cerca del 70-80% de pacientes, pero se asoció con la reducción de inmunoglobulinas séricas solo en una minoría de pacientes. Las infecciones por Candida así como el zóster de Herpes se reportó en incidencias más altas del grupo que contiene Rituximab de los estudios aleatorizados. Se reportaron infecciones graves en cerca del 4% de pacientes tratados con monoterapia de Rituximab. Las frecuencias más altas de infecciones globales incluyeron las infecciones de grado 3 o 4 se observaron durante el tratamiento de mantenimiento con Rituximab hasta 2 años cuando se compararon. No hubo toxicidad acumulada en términos de infecciones reportadas durante un período de tratamiento de dos años. Además, se reportaron otras infecciones virales serias nuevas, reactivadas o exacerbadas, algunas de las cuales fueron mortales con el tratamiento de Rituximab. La mayoría de pacientes recibieron Rituximab en combinación con la quimioterapia o como parte de un trasplante de célula hematopoyética. Los ejemplos de estas infecciones virales serias son infecciones causadas por los virus de herpes (Cytomegalovirus, Virus Varicella Zoster y Virus Herpes Simplex), virus JC (leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML)) y virus de la hepatitis C. Los casos de PML mortales que ocurrieron luego de una progresión de la enfermedad y retratamiento también se reportaron en pruebas clínicas. Se reportaron casos de reactivación de hepatitis B, la mayoría de los cuales fueron personas que recibían Rituximab en combinación con la quimioterapia citotóxica. Se observó progresión del sarcoma Kaposi en pacientes expuestos a

Rituximab con sarcoma Kaposi preexistente. Estos casos se presentaron en indicaciones no aprobadas y la mayoría de pacientes fueron VIH positivo. Rara vez se reportó *Pneumocystis jirovecii*.

Reacciones hematológicas adversas:

En las pruebas clínicas con monoterapia de Rituximab administradas cada 4 semanas, las anormalidades hematológicas ocurrieron en una minoría de pacientes y normalmente fueron leves y reversibles. Se reportó neutropenia severa (grado 3/4) en 4.2%, anemia en 1.1% y trombocitopenia en 1.7% de los pacientes. Durante el tratamiento de mantenimiento con Rituximab hasta por 2 años, se reportaron leucopenia (5% vs 2%, grado 3/4) y neutropenia (10% vs 4%, grado 3/4) en una incidencia más alta en comparación a la observación. La incidencia de trombocitopenia fue baja (<1, grado 3/4) y no hubo diferencia entre los grupos de tratamiento. Sin embargo, la incidencia más alta de neutropenia en pacientes tratados con Rituximab y quimioterapia no se asoció con una incidencia más altas de infecciones e infestaciones comparadas con pacientes tratados solo con quimioterapia. No hubo diferencias reportadas para las incidencias de anemia. Se reportaron algunos casos de la neutropenia tardía que ocurre en más de 4 semanas tras la última perfusión de Rituximab.

Se observaron en el estudio de Rituximab en pacientes con incrementos transitorios de macroglobulinemia de Waldenstrom, elevaciones en los niveles séricos IgM tras el inicio del tratamiento que se puede asociar con la hipersensibilidad y síntomas relacionados. El incremento transitorio de IgM normalmente regresó por lo menos al nivel de la línea base dentro de 4 meses.

Reacciones cardiovascular:

Las reacciones cardiovasculares durante las pruebas clínicas con monoterapia de Rituximab se reportaron en 18.8% de pacientes con la mayoría de casos reportados que son de hipotensión e hipertensión. Se reportaron casos de arritmia de grado 3 o 4 (incluyendo la taquicardia ventricular y supra ventricular) así como angina de pecho durante la perfusión. Durante el tratamiento de mantenimiento, la incidencia de trastornos cardíacos de grado 3/4 fueron comparables entre los pacientes tratados con Rituximab y la observación. Se reportaron casos cardíacos como casos adversos graves (que incluye fibrilación auricular, infarto del miocardio, insuficiencia ventricular izquierda, isquemia del miocardio) en 3% de pacientes tratados con Rituximab comparados a <1% en observación. En estudios que evalúan Rituximab en combinación con la quimioterapia, la incidencia de arritmias cardíacas de grado 3 y 4, principalmente arritmias ventriculares tales como taquicardia y aleteo/fibrilación auricular fue más alto en el grupo R-CHOP (14 pacientes, 6.9%) como se comparó frente al grupo CHOP (3 pacientes 1.5%). Todas estas arritmias, ocurrieron en el contexto de una perfusión de Rituximab o estaban asociados con las condiciones de

predisposición como fiebre, infección e infarto agudo de miocardio o enfermedades cardiovasculares y respiratorias preexistentes. No se observó diferencia entre el R-CHOP y grupo CHOP en la incidencia de otros casos cardiacos de grado 3 y 4 que incluyen insuficiencia cardiaca, enfermedad del miocardio y manifestaciones de la enfermedad de arteria coronaria.

Sistema respiratorio:

Se reportaron casos de enfermedades pulmonares intersticiales, algunos con desenlaces fatales.

Eventos neurológicos:

Durante el período de tratamiento, se trataron a 4 pacientes (2%) con R-CHOP, todos con factores de riesgo cardiovascular, quienes experimentaron accidentes cerebrovasculares tromboembólicos durante el primer ciclo del tratamiento. No hubo diferencia entre los grupos de tratamiento en el incidente de otros casos tromboembólicos. A diferencia de tres pacientes (1.5%) tuvieron eventos cerebrovasculares en el grupo CHOP, todos los cuales ocurrieron durante el período de seguimiento.

Se reportaron casos del síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES)/síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (RPLS). Los signos y síntomas incluyeron perturbación visual, dolor de cabeza, convulsiones y estado mental alterado con o sin estar asociado a la hipertensión. Un diagnóstico de PRES/RPLS requiere una confirmación por imágenes del cerebro. Los casos reportados han reconocido factores de riesgo para PRES/RPLS que incluye la enfermedad subyacente del paciente, hipertensión, terapia inmunosupresora y/o quimioterapia.

Trastornos gastrointestinales:

Se observó que la perforación gastrointestinal en algunos casos conllevaron a la muerte en pacientes que recibían Rituximab para el tratamiento del linfoma no Hodgkin. En la mayoría de estos casos, se administró Rituximab con quimioterapia.

Niveles IgG:

En las pruebas clínicas que evalúa el tratamiento de mantenimiento de Rituximab en el linfoma folicular retraído/refractario, los niveles IgG medios estaban debajo del límite menos del normal (LLN) (<7 g/L) luego del tratamiento de inducción en la observación y el grupo de Rituximab. En el grupo de observación, el nivel posterior IgG medio se incrementó por encima del LLN, pero permaneció constante en el grupo de Rituximab. La proporción de pacientes con niveles IgG por debajo del LLN fue cerca de 60% en el

grupo Rituximab a lo largo del período de tratamiento de 2 años, mientras reduce el grupo de observación (36% luego de 2 años).

Se observó un pequeño número de casos espontáneos y literatura de hipogamaglobulinaemia en pacientes pediátricos tratados con Rituximab, en algunos casos severos y que requieren terapia de substitución de inmunoglobulina a largo plazo. Las consecuencias de depleción de célula B a largo plazo en pacientes pediátricos son desconocidas.

Trastornos del tejido cutáneo y subcutáneo:

Rara vez se han reportado necrolisis epidérmica tóxica (síndrome Lyell) y síndrome de Stevens-Johnson, algunos con desenlaces mortales.

Se han reportado otras reacciones adversas con Rituximab como infecciones febriles, depresión, nerviosismo, parestesia, hipostesia, agitación, insomnio, vasodilatación, ansiedad, disgeusia, neuropatía periférica, parálisis del nervio facial, neuropatía craneal, pérdida de otros sentidos, trastornos de lagrimeo, conjuntivitis, pérdida grave de la visión, tinnitus, dolor de oído, pérdida de la audición, neutropenia febril, edema periférico granulocitopenia, edema facial, LDH elevado, hipocalcemia, hipotensión ortostático, vasculitis leucocito clástico, aumento de tos, dolor en el pecho, enfermedad respiratoria, asma, hipoxia, infiltración pulmonar, diarrea, dolor abdominal, disfagia, estomatitis, estreñimiento, anorexia, alargamiento abdominal, alopecia, sudoración, sudoraciones nocturnas, reacciones cutáneas graves vesiculares, hipertonía, artralgia, dolor de espalda, dolor de cuello, dolor tumoral, malestar general, síndrome de resfrió, escalofrío.

Experiencia luego de la comercialización:

Se reportan las siguientes reacciones voluntarias de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma fiable su frecuencia o establecer una relación causal a la exposición del medicamento. Las decisiones para incluir estas reacciones en la etiqueta por lo general se basan en uno o más de los siguientes factores: (1) seriedad de la reacción, (2) frecuencia de reporte o (3) potencia de la conexión causal de Rituximab.

Hematológico: Pancitopenia prolongada, hipoplasia de la médula en grado 3-4 prolongado o neutropenia de inicio tardío, síndrome de hiperviscosidad en la macroglobunemia de Waldenstrom e hipogammaglobulinemia prolongada.

Cardiaco: Insuficiencia cardiaca mortal

Eventos inmunes/autoinmunes: Uveitis, neuritis óptica, vasculitis sistémica, pleuritis, síndrome tipo lupus, enfermedad sérica, artritis poliarticular, vasculitis con sarpullido.

Infección: Infecciones virales que incluye la leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML), incremento en las infecciones mortales en linfoma asociado a VIH y una incidencia elevada reportada de infecciones grado 3 y 4.

Neoplasia: Progresión de la enfermedad del sarcoma Kaposi

Piel: Reacciones mucocutáneas grave

Gastrointestinal: Obstrucción de las deposiciones y perforaciones

Pulmonar: Enfermedad obliterante bronquiolitis mortal y enfermedad pulmonar intersticial mortal.

Experiencia de la artritis reumatoide:

El perfil de seguridad completo de Rituximab en artritis reumatoide se basa en datos de los pacientes de las pruebas clínicas y de la vigilancia luego de la comercialización. Las reacciones adversas más frecuentes se consideran debido a que la recepción de Rituximab fue IRR. La incidencia global de IRR en pruebas clínicas fue 23% con la primera perfusión y se redujo con las perfusiones posteriores. Las IRR graves fueron poco comunes (0.5% de pacientes) y se observaron principalmente durante la pauta inicial. Además, las reacciones adversas observadas en las pruebas clínicas RA para Rituximab, leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML) y reacciones tipo enfermedades séricas se observaron durante la experiencia luego de la comercialización.

Tabla 1: Resumen de las reacciones adversas al medicamento reportado en pruebas clínicas o durante la vigilancia poscomercialización que ocurre en pacientes con artritis reumatoide que reciben Rituximab

Clases del sistema del organismo	Efectos adversos
Infecciones e infestaciones	Infección en el tracto respiratorio superior, infecciones en el tracto urinario, bronquitis, sinusitis, gastroenteritis, pie de atleta, PML y reactivación de la hepatitis B.
Trastornos del sistema linfático y sanguíneo	Neutropenia, neutropenia tardía y reacción tipo enfermedad sérica.
Trastornos cardiacos	Angina de pecho, fibrilación auricular, insuficiencia cardiaca, infarto del miocardio y aleta auricular.
Trastornos del sistema inmune	Reacciones relacionadas a la perfusión (hipertensión, náusea, sarpullido, pirexia, prurito, urticaria, irritación de la garganta, enrojecimiento caliente, hipotensión, rinitis, asperezas, taquicardia, fatiga, dolor orofaríngeo, edema periférico, eritema).
Trastornos generales y condiciones en el lugar de administración	Reacciones relacionadas a la perfusión (edema generalizado, broncoespasmo, respiración

	silbante, edema laríngeo, edema angioneurótico, prurito generalizado, anafilaxis, reacción anafilactoide).
Trastornos nutricionales y del metabolismo	Hipercolesterolemia
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza, parestesia, migraña, mareos y ciática.
Trastornos del tejido cutáneo y subcutáneo	Alopecia, necrosis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell) y síndrome de Stevens-Johnson.
Trastornos psiquiátricos	Depresión y ansiedad
Trastornos gastrointestinales	Dispepsia, diarrea, reflujo gastroesofágico, ulceración bucal y dolor abdominal superior.
Trastorno musculoesquelético	Artralgia, dolor musculoesquelético, osteoartritis y bursitis.
Investigaciones	Reducción de los niveles IgM e IgG

Pautas múltiples:

Las pautas múltiples del tratamiento se asocian con un perfil similar ADR al observado en la primera exposición siguiente. La velocidad de todos los ADR expuestos primeros a Rituximab fue más alta durante los primeros 6 meses y se redujeron. Mayormente, esto se debe al IRR (más frecuente durante la primera pauta de tratamiento), exacerbación RA e infecciones, todas las cuales fueron más frecuentes en los primeros 6 meses de tratamiento.

Reacciones relacionadas a la perfusión:

Los ADR más frecuentes tras la recepción de Rituximab en estudios clínicos fueron IRR. La incidencia de IRR se redujo con las perfusiones posteriores. La premedicación glucocorticoide intravenoso redujo significativamente la incidencia y severidad de IRR. La IRR grave con desenlaces fatales se reportó en el ajuste luego de la comercialización.

Anormalidades de laboratorio:

Se observó hipogammaglobulinemia (IgG o IgM por debajo del nivel más bajo del normal) en pacientes RA tratados con Rituximab. No hubo aumento de velocidad en las infecciones globales o infecciones serias tras el desarrollo de IgG o IgM bajo. Se

observó un pequeño número de casos espontáneos y literatura de hipogammaglobulinemia en pacientes pediátricos tratados con Rituximab, en algunos casos severos que requieren una terapia de sustitución inmunoglobulina a largo plazo. Se desconocen las consecuencias de la depleción de la célula B a largo plazo en pacientes pediátricos.

Interacciones:

En pacientes con CLL, Rituximab no alteró la exposición sistémica a fludarabina o ciclofosfamida. En ensayos clínicos de pacientes con RA, administración concomitante de metotrexato o ciclofosfamida alteró las farmacocinéticas de rituximab.

Dosificación y Grupo Etario:

Dosis recomendada para el linfoma no Hodgkin (NHL):

La dosis recomendada es 375 mg/m² como una perfusión intravenosa según los siguientes programas:

- NHL de células B con CD20 positivo retrasado o refractario, de bajo grado o folicular
Administrar una vez a la semana por 4 u 8 dosis.

- Retratamiento para NHL de células B con CD20 positivo retrasado o refractario, de bajo grado o folicular

Administrar una vez a la semana por 4 dosis.

- NHL de células B con CD20 positivo folicular previamente sin tratar

Administrar el día 1 de cada ciclo de quimioterapia hasta por 8 dosis. En pacientes con respuesta completa o parcial, iniciar el mantenimiento con Rituximab ocho semanas tras el término de Rituximab en combinación con quimioterapia. Administrar Rituximab como un agente de dosis única cada 8 semanas por 12 dosis.

- NHL de células B con CD20 positivo de bajo grado no progresivo tras la quimioterapia CVP de primera línea

Tras el término de 6 a 8 ciclos de quimioterapia CVP, administrar una vez a la semana por 4 dosis a intervalos de 6 meses a un máximo de 16 dosis.

- NHL de células B grandes difusas

Administrar el día 1 de cada ciclo de quimioterapia hasta 8 perfusiones.

Dosis recomendada para leucemia linfocítica crónica (CLL):

La dosis recomendada es:

- 375 mg/m² el día anterior al inicio de la quimioterapia FC, luego 500 mg/m² el día 1 de los ciclos 2-6 (cada 28 días).

Dosis recomendada para artritis reumatoide (RA):

- Administrar Rituximab como dos perfusiones de 1000 mg separadas por 2 semanas.

- Glucocorticoides administradas como metilprednisolona 100 mg vía intravenosa o su equivalente 30 minutos, antes de cada perfusión se recomienda reducir las incidencias y severidad de las reacciones de perfusión.
- Las pautas posteriores se deben administrar cada 24 semanas o en base a evaluación clínica, pero no antes de cada 16 semanas.
- Rituximab se administra en combinación con metotrexato.

Administración:

Administrar solo como perfusión intravenosa

No administrar como empujes intravenosos o bolos.

Premedaricar antes de cada perfusión con acetaminofeno y un antihistamínico. Para pacientes administrados con Rituximab según la velocidad de perfusión de 90 minutos, el componente glucocorticoide de su régimen quimioterapéutico se debe administrar antes de la perfusión. Para pacientes con RA, se recomienda metilprednisolona de 100 mg administrado vía intravenosa o su equivalente 30 minutos antes de cada perfusión. Rituximab solo se debe administrar por un profesional de la salud con respaldo médico apropiado para manejar reacciones de perfusión severas que pueden ser mortales, si ocurren.

Primera perfusión de cada pauta

La velocidad inicial recomendada para la perfusión es 50 mg/hr luego de los primeros 30 minutos, se puede aumentar en 50mg/hr cada 30 minutos a un máximo de 400 mg/hr.

Segunda perfusión de cada pauta

Las dosis posteriores de Rituximab se pueden administrar por perfusión a una velocidad inicial de 100 mg/hr y se incrementa por 100 mg/hr a intervalos de 30 minutos a un máximo de 400 mg/hr.

Para NHL folicular previamente sin tratar y pacientes DLBCL:

Si los pacientes no experimentaron un grado de perfusión 3 o 4 relacionado a casos adversos durante el ciclo 1, se puede administrar una perfusión de 90 minutos en un ciclo 2 con un régimen de quimioterapia que contiene glucocorticoides.

Iniciar a una velocidad de 20% de la dosis total proporcionada en los primeros 30 minutos y el 80% restante de la dosis total administrada durante los siguientes 60 minutos. Si se tolera la perfusión de 90 minutos en el ciclo 2, se puede usar la misma velocidad cuando se administra el sobrante del régimen de tratamiento (a lo largo del ciclo 6 al ciclo 8).

Los pacientes que tienen enfermedades cardiovasculares clínicamente significantes o que tienen un recuento de linfocitos circulantes $\geq 5000/\text{mm}^3$ antes del ciclo 2 no se deben administrar en perfusión de 90 minutos.

Detener la perfusión o reducir la velocidad de infusión para las reacciones de perfusión. Continuar la infusión a la mitad de la velocidad previa si existe mejora de síntomas.

Ajustes de dosis:

Ajustes de dosis durante el tratamiento

No se recomiendan reducciones de la dosis de Rituximab. Cuando se administra Rituximab en combinación con la quimioterapia, se deben aplicar reducciones de dosis estándar para productos medicinales quimioterapéuticos.

Uso en personas de edad avanzada

No se requiere realizar ningún ajuste en pacientes de edad avanzada (edad > 65 años).

Vía de administración: Infusión Intravenosa

Condición de venta: Uso Institucional

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta la Auto No. 2016014147 emitido mediante Acta No. 22 de 2016, numeral 3.1.3.10, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los productos de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Inserto radicado bajo número 2016174669
- Información para prescribir radicado bajo número 2016174669

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el plan de gestión de riesgos se hace necesario para concluir sobre la seguridad y eficacia del producto de la referencia, remite este documento al Grupo de Farmacovigilancia de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos para su preevaluación.

3.1.3.21. ADALIMUMAB SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN

Expediente : 20123331
 Radicado : 2017019841
 Fecha : 16/02/2017
 Interesado : Laboratorios La Santé S.A.
 Fabricante : M/s Cadila Healthcare Ltd (Zydus-Cadila)

Composición: Cada jeringa prellenada de 0.8 mL contiene 40 mg de adalimumab para inyección subcutánea

Forma farmacéutica: Solución para inyección subcutánea

Indicaciones:

Adultos: Adalimumab está indicado para reducir los signos y síntomas e inhibir la progresión del daño estructural en pacientes adultos con artritis reumatoide moderada a severamente activa, que no han respondido satisfactoriamente a uno o más agentes antirreumáticos modificadores de enfermedad (ARME). Puede emplearse solo o en combinación con metotrexato y otros agentes ARME. Artritis psoriática y artritis temprana. Espondilitis anquilosante. Espondiloartritis axial no radiográfica (espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de EA). Adalimumab está indicado para reducir los signos y síntomas en pacientes con espondiloartritis axial activa, no radiográfica, quienes tienen respuesta inadecuada, son intolerantes o tienen contraindicación para recibir AINEs. Tratamiento de la psoriasis en placas crónica moderada a severa. Inhibición de la progresión del daño estructural y mejora en la función física en pacientes con artritis psoriática. En pacientes con enfermedad de Crohn que no han respondido a la terapia convencional o han perdido respuesta o son intolerantes al infliximab. Adalimumab ha demostrado curación de la mucosa y cierre de la fístula en forma completa en pacientes con enfermedad de Crohn moderada a severa ileocolónica. Adalimumab induce y mantiene la respuesta clínica a largo plazo y la remisión en pacientes con la enfermedad de Crohn moderada a severa, reduce el riesgo de re-hospitalización y cirugía relacionada con la enfermedad de Crohn. Adalimumab está indicado para el tratamiento de colitis ulcerativa activa, de moderada a severa, en pacientes adultos que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional, incluyendo corticosteroides y 6-mercaptopurina (6-Mp) o azatioprina (AZA), o quienes son intolerantes a esas terapias o tienen contraindicaciones médicas para dichas terapias.

Pediatría: artritis idiopática juvenil, artritis idiopática juvenil poliarticular, Adalimumab está indicado para reducir los signos y síntomas de la artritis idiopática juvenil poliarticular (PJIA, por sus siglas en inglés) activa, de moderada a severa, en pacientes de 2 años de edad y mayores. Adalimumab puede usarse solo o en combinación con metotrexato. Adalimumab está indicado para reducir los signos y síntomas e inducir y mantener la remisión clínica en pacientes pediátricos, de 6 años de edad y mayores, con enfermedad de Crohn activa de moderada a severa que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional. Artritis relacionada con entesitis: Adalimumab está indicado para el tratamiento de artritis relacionada con entesitis, en pacientes de 6 años de edad y mayores, que han tenido una respuesta inadecuada, o que son intolerantes a la terapia convencional. Psoriasis en placa en pediatría Adalimumab está indicado para el tratamiento de pacientes con psoriasis en placa crónica y severa, en niños y adolescentes a partir de los 4 años de edad que han tenido una respuesta

inadecuada o que son candidatos inapropiados para terapia tópica o fototerapia. En adultos: hidradenitis supurativa (HS): Adalimumab está indicado para el tratamiento de hidradenitis supurativa activa de moderada a severa (acné inverso) en pacientes adultos con respuesta inadecuada a la terapia sistémica convencional.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida al Adalimumab o a cualquiera de sus componentes. Tuberculosis activa u otras infecciones graves; Insuficiencia cardiaca moderada a grave (NYHA clases III/IV). No debe ser administrado a mujeres en embarazo o en lactancia.

Advertencias y precauciones:

Precauciones: Antes de iniciar la terapia con Adalimumab los pacientes deben ser evaluados para infección tuberculosa mediante radiografía de tórax y prueba cutánea de tuberculina. Si se diagnostica TBC no se debe iniciar el tratamiento con Adalimumab hasta tanto no se haya realizado el tratamiento antituberculoso adecuado. Episodios neurológicos: los antagonistas del TNF, incluyendo Adalimumab, se han asociado en casos raros con la nueva aparición o exacerbación de síntomas clínicos y/o evidencia radiográfica de enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central, incluyendo esclerosis múltiple, neuritis óptica y enfermedad desmielinizante periférica, incluyendo Síndrome de Guillain Barré. Los médicos deben tener precaución en considerar el uso de Adalimumab en pacientes con trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central, preexistentes o de reciente aparición; la discontinuación de Adalimumab debe ser considerada si alguno de estos trastornos se desarrolla. Adalimumab, así como otros bloqueadores del TNF-Alfa han sido asociados con posible reactivación del virus de la Hepatitis-B en portadores crónicos del virus, especialmente en pacientes que reciben concomitantemente medicamentos inmunosupresores. Adalimumab, así como otros bloqueadores del TNF-Alfa han sido asociados con la aparición de neoplasias incluyendo linfomas, con una mayor frecuencia en pacientes que están recibiendo medicamentos inmunosupresores.

Advertencias: Se han reportado reacciones alérgicas incluso anafilaxia en pacientes tratados con antagonistas del TNF, incluyendo Adalimumab; de igual forma, existen reportes de reacciones hematológicas incluyendo anemia aplásica en pacientes tratados con este tipo de medicamentos. Infecciones bacterianas serias, así como infecciones virales y micóticas han sido reportadas con el uso de bloqueadores del TNF-Alfa; adalimumab no debe iniciarse en pacientes con alguna infección activa hasta tanto esta no haya sido adecuadamente controlada. Adalimumab debe suspenderse si se desarrolla una infección seria o sepsis durante el tratamiento e iniciar la terapia antimicrobiana o antimicótica adecuada hasta que la infección sea controlada. La frecuencia de infección grave entre los individuos mayores de 65 años de edad tratados con Adalimumab ha sido más alta que para los individuos menores de 65 años. Debido

a que existe una incidencia más alta de infecciones en las personas de edad avanzada se debe tenerse precaución especial al tratar este grupo poblacional.

Reacciones adversas: Pirexia, cefalea y tos fueron los principales efectos adversos reportados comúnmente; la mayoría fueron de intensidad leve, no relacionados directamente con el medicamento.

Efectos adversos adicionales reportados fueron: disnea, infecciones micóticas, gastritis, cefalea, reacciones en el sitio de la inyección, edemas articulares, alteraciones del ciclo menstrual, polaquiuria, tuberculosis, fiebre, rash, infecciones del tracto urinario, vómito, malestar y dolor abdominal, hipertensión, dolores articulares, astenia, tos, dolor torácico, diarrea y dispepsia.

Interacciones: Con otros medicamentos: No se han detectado cambios estadísticamente significativos en los perfiles de concentración sérica del metotrexate cuando se administra concomitantemente con Adalimumab. En ensayos clínicos publicados no se han observado interacciones entre el Adalimumab y otros FARMES de uso frecuente como sulfasalazina, hidrocloroquina, leflunomida, así como con glucocorticoides, salicilatos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos o analgésicos. Evítese el uso concomitante con abatacept, anakinra, BCG intravesical, belimumab, canakinumab, certolizumab, infliximab, natalizumab, pimecrolimus, tacrolimus, tocilizumab, rilonacept, tofacitinib, vedolizumab y vacunas.

Vía de administración: Subcutánea (S.C.)

Dosificación y grupo etario: Adultos y niños mayores de 4 años

Condición de venta: Venta Libre

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

- Evaluación farmacológica.
- Inserto allegado mediante radicado No. 2017019841

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.

3.1.3.22. RESTICEL

Expediente : 20123680
Radicado : 2017024436
Fecha : 24/02/2017
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S.
Fabricante : Intas Pharmaceuticals Limited

Composición: Cada vial de solución concentrada para infusión de Resticell contiene 10 mg/mL de Rituximab

Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión

Indicaciones: Resticel está indicado para el tratamiento de las siguientes entidades:

Linfomas no Hodgkin: Tratamiento de pacientes con linfomas no Hodgkin de bajo grado, o folicular de células B CD20 (+) en recidiva o resistente a la quimioterapia.

- Tratamiento de pacientes con linfoma folicular: en estadios III-IV no tratados anteriormente, en asociación con la quimioterapia CVP.
- Tratamiento de mantenimiento de pacientes con linfoma folicular: que hayan respondido al tratamiento de inducción.
- Tratamiento de pacientes con linfoma no Hodgkin difuso de células B grandes CD20 (+) en asociación con la terapia CHOP
- Artritis Reumatoidea moderada o severamente activa (en combinación con metotrexate) y adultos con respuesta a uno o más antagonistas de FNT.
- Leucemia Linfocítica Crónica: Pacientes no tratados previamente, o que estén en recidiva, o hayan sido refractarios a quimioterapia (fludarabina y ciclofosfamida).
- Granulomatosis con poliangiitis (Granulomatosis de Wegener): en combinación con glucocorticoides.

Contraindicaciones: Resticell está contraindicado en pacientes con antecedente conocido o sospechado de alergia a Rituximab, o a cualquier otro componente del producto, o a las proteínas murinas

Advertencias y precauciones: Embarazo: La inmunoglobulina G, tiene la capacidad de atravesar la barrera placentaria. Se ha documentado la depleción transitoria de células B y linfocitopenia en hijos lactantes de madres expuestas a Rituximab durante el embarazo. Por esta razón no se recomienda el uso de Resticell durante la gestación, excepción hecha de un beneficio mayor al riesgo conocido. Las mujeres en edad fértil que se hallan en tratamiento con Resticell, deben utilizar métodos anticonceptivos a lo largo de todo el tratamiento, y durante los doce meses subsecuentes.

- **Lactancia:** No se sabe si Rituximab es secretado a través de la leche materna; sin embargo es bien conocido que la inmunoglobulina G pasa a la leche materna, por lo cual no se recomienda el uso de Resticell durante la lactancia.
- **Niños y adolescentes:** No se ha estudiado la seguridad y eficacia de Rituximab en niños o adolescentes. Se han reportado casos de hipergamaglobulinemia en pacientes pediátricos tratados con Rituximab, los cuales en algunos casos fueron severos y requirieron manejo con sustitutivo con inmunoglobulinas durante largo tiempo. No se conocen las consecuencias de la depleción prolongada de células B en pacientes pediátricos.
- **Reacciones relacionadas con la infusión:** La administración en infusión de Resticell comporta reacciones que pueden estar relacionadas con la liberación de citoquinas y otros mediadores químicos. Clínicamente una reacción grave relacionada con la infusión, puede ser indistinguible de una reacción alérgica o de un síndrome de liberación de citoquinas. Estas pueden ser fatales. Las reacciones graves se presentan con mayor frecuencia durante las primeras dos horas de la primera infusión, y caracterizándose por síntomas pulmonares, síndrome de lisis tumoral agudo, fiebre, escalofríos, hipotensión, urticaria, angioedema y otros síntomas. Los pacientes con una masa tumoral grande o un número alto ($> 25 \times 10^9 /L$) de células malignas en circulación, pueden correr un riesgo mayor de sufrir una reacción grave relacionado con la infusión.

Los síntomas de una reacción suelen ser reversibles una vez interrumpida la infusión. Se recomienda tratar la aparición de los mismos con Difenhidramina y Acetaminofén. De acuerdo a la severidad de los mismos, se puede requerir el uso de broncodilatadores o solución salina intravenosa. En la mayoría de los casos, la infusión puede reinstaurarse a la mitad de la velocidad anterior, cuando los síntomas hayan desaparecido por completo. La mayoría de los pacientes pueden completar todo el tratamiento con Rituximab, ya que no se puso en riesgo su vida. La continuación del tratamiento con Rituximab, tras la resolución completa de los síntomas y signos, rara vez ha conducido a una recidiva de reacciones graves relacionadas con la infusión. Se han descrito reacciones alérgicas anafilácticas o de otro tipo de tras la administración intravenosa de proteínas. Ante la eventualidad de una reacción alérgica a Rituximab debe disponerse de Epinefrina, antihistamínicos y glucocorticoides para su uso inmediato.

En los pacientes con cifras altas ($> 25 \times 10^9/L$) de células malignas circulantes o con una masa tumoral grande, pueden correr un riesgo mayor de sufrir reacciones asociadas con la infusión, especialmente graves. Se requiere precaución extrema y una vigilancia estrecha en este tipo de pacientes, durante la primera infusión; además se debe evaluar la conveniencia de una velocidad de infusión menor, durante la primera infusión, o el fraccionamiento de la dosis en dos días durante el primer ciclo y cualquier ciclo siguiente si el recuento leucocitario es aún $> 25 \times 10^9/L$.

- **Trastornos pulmonares:** Se han reportado casos de broncoespasmo y disnea graves que desembocan en hipoxia, infiltrados pulmonares e insuficiencia respiratoria

- **Leucoencefalopatía multifocal progresiva:** Se han notificado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva, durante el tratamiento con Rituximab en asociación con quimioterapia citotóxica de pacientes con Linfoma no Hodgkin. Siempre se debe considerar esta posibilidad, ante la aparición de síntomas neurológicos.

- Reacciones cutáneas: En muy raras ocasiones se ha reportado la aparición de síntomas cutáneos o síndrome de Steven-Johnson en pacientes que están recibiendo tratamiento con Rituximab. Ante este tipo de hallazgo, se debe suspender el tratamiento inmediatamente.
- Vacunación e inmunizaciones: No se recomienda la vacunación con virus o vectores vivos después del tratamiento con Resticell. Sin embargo, se ha observado que los pacientes tratados con Rituximab, si pueden ser inmunizados con vacunas con virus o vectores no vivos

Reacciones adversas: Asociadas a la monoterapia con Rituximab para Linfomas no Hodgkin de bajo grado, o foliculares, o a la terapia de mantenimiento.

- Infecciones o infestaciones: Infecciones bacterianas, fúngicas y/o víricas; neumonías, septicemia y/o síndrome febril.
- Sistema hematopoyético: Neutropenia, Leucopenia, Anemia y Trombocitopenia.
- Sistema inmune: Reacciones de hipersensibilidad y angioedema.
- Metabolismo y nutrición: Hiperglicemia, pérdida involuntaria de peso, aumento de la LDH y/o hipocalcemia.
- Psiquiátrico: Depresión y/o ansiedad.
- Sistema Nervioso: Parestesias, Hipoestesias, agitación psico-motora, insomnio, mareos y alteración del gusto.
- Sistema ocular: Alteración de la secreción de lágrimas y/o conjuntivitis.
- Sistema auditivo: Acúfenos y/o otalgias.
- Sistema cardiovascular: Hipertensión, hipotensión, arritmias y taquicardia, infarto agudo del miocardio y/o fibrilación auricular.
- Sistema respiratorio: Broncoespasmo, dolor torácico, disnea y/o tos.
- Sistema gastrointestinal: Náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, disfagias, estomatitis, estreñimiento, dispepsia e hiporexia.
- Sistema cutáneo: Prurito, exantema, urticaria, alopecia y/o sudoración.
- Sistema músculo-esquelético: Hipertonía, mialgia, artralgia, dolor cervical y/o dorsolumbar.

Asociadas a poliquimioterapia y Rituximab para Linfoma no Hodgkin (R-CHOP; R-CVP; R-FC)

- Infecciones o infestaciones: bronquitis, sinusitis y/o hepatitis B (incluyendo reactivaciones).
- Sistema hematopoyético: Neutrocitopenia febril, trombocitopenia, pancitopenia y/o granulocitopenia.
- Sistema cutáneo: Alopecia.
- Síntomas generales: Fiebre, fatiga y/o escalofríos

Interacciones: Existen datos limitados acerca de la interacción farmacológica de Rituximab con otros medicamentos. No se ha demostrado que Rituximab modifique o

de la dosis total administrada durante los próximos 60 minutos, para un tiempo total de infusión de 90 minutos. Los pacientes que toleran los primeros 90 minutos de infusión de Resticell (Ciclo 2), pueden continuar recibiendo infusiones posteriores de Resticell a una velocidad de 90 minutos para el resto de la pauta de tratamiento (a lo largo del ciclo 6 u 8). Los pacientes que tienen enfermedad cardiovascular clínicamente significativa, o que tienen un recuento de linfocitos circulantes $> 5000/\text{mm}^3$ antes del ciclo 2 no deben recibir infusión de 90 minutos.

- Retratamiento tras una recaída: Se ha vuelto a tratar con Rituximab (375 mg/m² de superficie corporal en infusión IV semanal durante 4 semanas) a pacientes que habían respondido inicialmente a este medicamento.
- Tratamiento de mantenimiento: Los pacientes no tratados que hayan respondido previamente a la terapia de inducción pueden recibir terapia de mantenimiento con Rituximab en una dosis 375 mg/m² de superficie corporal una vez cada dos meses, hasta la progresión de la enfermedad o durante un máximo de 2 años (12 infusiones).

Los pacientes que hayan respondido al tratamiento de inducción pueden recibir terapia de mantenimiento con Rituximab en una dosis 375 mg/m² de superficie corporal una vez cada tres meses, hasta la progresión de la enfermedad o durante un máximo de 2 años.

Linfomas no Hodgkin difusos de células B grandes

Resticell debe administrarse con la quimioterapia CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, prednisona y vincristina). La dosis recomendada de Rituximab es de 375 mg/m² de superficie corporal, administrada en el día 1 de cada ciclo de quimioterapia de 8 ciclos tras la administración IV del componente glucocorticoide de CHOP. Los restantes componentes de la quimioterapia CHOP deben administrarse después de Resticell.

- Ajustes posológicos durante el tratamiento: No se recomienda reducir la dosis de Resticell. Cuando Resticell se administre en asocio de CHOP o CVP, deben aplicarse las reducciones posológicas habituales para los quimioterapéuticos.
- Primera infusión: Se recomienda una velocidad inicial de infusión de 50 mg/h con incrementos posteriores a razón de 50 mg/h cada 30 minutos, hasta un máximo de 400 mg/h.
- Infusiones siguientes: Las infusiones siguientes de Resticell pueden comenzarse a una velocidad de 100 mg/h, aumentándose a continuación a razón de 100 mg/h cada 30 minutos, hasta un máximo de 400 mg/h.
- Alternativa de infusiones posteriores de 90 minutos: Los pacientes que no experimente un evento adverso relacionado con la infusión de grado 3 o 4 en el ciclo 1, son elegibles para una infusión posterior alternativa de 90 minutos en el ciclo 2. La velocidad de infusión alternativa puede iniciarse a una velocidad del 20% de la dosis total administrada en los primeros 30 minutos, y el 80% restante de la dosis total administrada, durante los próximos 60 minutos para un tiempo total de 90 minutos. Los pacientes que toleran los primeros 90 minutos de infusión

con Resticell (ciclo 2) pueden continuar recibiendo infusiones posteriores de Resticell a una velocidad de 90 minutos para el resto de la pauta de tratamiento (a lo largo del ciclo 6 u 8). Los pacientes que tienen enfermedad cardiovascular clínicamente significativa o que tienen un recuento de linfocitos circulantes > 5000 mm³ antes del ciclo 2, no deben recibir la infusión de 90 minutos.

- Leucemia Linfocítica Crónica: 375 mg/m² IV una vez al día, antes de la fludarabina y ciclofosfamida en ciclo 1. Luego 500 mg/m² IV (cada 28 días) del ciclo 2 al 6, en combinación con fludarabina y ciclofosfamida.
- Artritis Reumatoidea: 1.000 mg IV EN LOS DÍAS 1 y 15 (en combinación con metotrexate). Pueden ser administrados subsecuentemente cada 24 semanas, basados en la evaluación clínica previa.
- Granulomatosis con poliangiitis: 375 mg/m² IV, una vez a la semana por 4 dosis, en combinación con metilprednisolona IV por 1 a 3 días, seguido de prednisona diariamente.

Pautas posológicas en condiciones clínicas especiales

- Niños y adolescentes: No se ha estudiado la eficacia clínica, la seguridad y la inocuidad de Resticell en niños y/ adolescentes.
- Ancianos: Resticell no requiere ajustes posológicos en las personas mayores de 65 años

Condición de venta: Venta con fórmula médica / Uso Institucional

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

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

3.1.3.23. TRASTUZUMAB 440 mg POLVO LIOFILIZADO PARA INFUSIÓN

Expediente : 20124715
 Radicado : 2017036335
 Fecha : 17/03/2017
 Interesado : Laboratorios la Santé S.A.
 Fabricante : Cadila Healthcare LTD

Composición: Cada vial contiene trastuzumab 440 mg de polvo liofilizado para infusión intravenosa.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir para infusión intravenosa.

Indicaciones: Cáncer de mama metastásico (CMM): Trastuzumab está indicado para el tratamiento de pacientes con CMM con sobre-expresión de HER2: *En monoterapia en los que hayan recibido previamente uno o más regímenes de quimioterapia como tratamiento del cáncer metastásico. *En combinación con paclitaxel o docetaxel en los que no hayan recibido previamente quimioterapia como tratamiento del cáncer metastásico. *En combinación con un inhibidor de la aromatasa para el tratamiento de pacientes con CMM con receptores hormonales. Cáncer de mama precoz (CMP): Trastuzumab está indicado en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama precoz (CMP) HER2-Positivo: *Después de la cirugía, la quimioterapia (neoadyuvante o adyuvante) y la radioterapia (si procede). *Después de la quimioterapia adyuvante con doxorubicina y ciclofosfamida, en combinación con paclitaxel o docetaxel. *En combinación con quimioterapia adyuvante con docetaxel y carboplatino. *En combinación con quimioterapia neoadyuvante seguida de tratamiento adyuvante con Trastuzumab, en el cáncer de mama localmente avanzado, incluido el cáncer de mama inflamatorio, o en caso de tumores >2 cm de diámetro. Cáncer gástrico avanzado: Trastuzumab en combinación con capecitabina o con 5-fluorouracilo y un compuesto de platino por vía intravenosa (I.V.) está indicado en pacientes con adenocarcinoma avanzado de estómago o de la unión gastroesofágica HER2-positivo que no han recibido previamente tratamiento antineoplásico de la enfermedad metastásica.

Contraindicaciones: Pacientes con hipersensibilidad conocida al trastuzumab o a cualquiera de los excipientes. Embarazo y Lactancia.

Precauciones y Advertencias: Precauciones: el tratamiento con Trastuzumab debe iniciarse únicamente bajo la supervisión de un médico especializado en el tratamiento de pacientes con cáncer. Reacciones relacionadas con la infusión o la administración (RRI y RRA) tras la administración de Trastuzumab: se han observado reacciones relacionadas con la infusión (RRI) y reacciones relacionadas con la administración (RRA). Es posible que, desde el punto de vista clínico, resulte difícil distinguir las RRI y las RRA de las reacciones de hipersensibilidad. La premedicación puede reducir el riesgo de las RRI y de RRA. Entre las RRI y las RRA graves que se han notificado con la administración de Trastuzumab se encuentran: disnea, hipotensión, sibilancias, broncoespasmo, taquicardia, saturación de oxígeno reducida y dificultad respiratoria, taquiarritmia supraventricular y urticaria. Se debe vigilar a los pacientes para detectar posibles RRI y RRA. La interrupción de la infusión I.V. puede ayudar a controlar dichos síntomas; la infusión puede reanudarse cuando remitan los síntomas. Estos pueden tratarse con un analgésico y antipirético, como meperidina (petidina) o paracetamol, o con un antihistamínico, como difenhidramina. Las reacciones graves se han tratado satisfactoriamente con medidas de apoyo, como la administración de oxígeno, agonistas adrenérgicos β y corticosteroides. En raras ocasiones, estas reacciones han

tenido un desenlace mortal. Los pacientes que padecen disnea en reposo debido al cáncer avanzado o a enfermedades concomitantes pueden tener mayor riesgo de sufrir una reacción mortal a la infusión. Por ello hay que tratar a estos pacientes con extrema precaución, sopesando en cada caso los riesgos y los posibles beneficios. Reacciones pulmonares: se han descrito eventos pulmonares graves con el uso de Trastuzumab por vía I.V.; estos eventos a veces tienen un desenlace mortal y pueden formar parte de una RRI o ser una reacción retardada. Asimismo se han referido casos de neumopatía intersticial, como infiltrados pulmonares, síndrome de dificultad respiratoria aguda, neumonía, neumonitis, derrame pleural, dificultad respiratoria, edema pulmonar agudo e insuficiencia respiratoria. Entre los factores de riesgo asociados a la neumopatía intersticial se encuentran la administración previa o concomitante de otras terapias antineoplásicas asociadas a neumopatía intersticial, como los taxanos, la gemcitabina, la vinorelbina y la radioterapia. Los pacientes con disnea en reposo debida a complicaciones del cáncer avanzado o a enfermedades concomitantes pueden tener mayor riesgo de eventos pulmonares. Por consiguiente, no se debe administrar Trastuzumab a estos pacientes. Disfunción cardíaca - Consideraciones generales: los pacientes tratados con Trastuzumab pueden tener mayor riesgo de sufrir una insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) (clase II-IV de la clasificación de New York Heart Ssociety [NYHA]) o una disfunción cardíaca asintomática. Estos eventos se han observado en pacientes tratados con Trastuzumab en monoterapia o en combinación con taxanos después de una quimioterapia que contenía antraciclinas (doxorubicina o epirubicina). Su intensidad puede ser moderada o grave, y se ha asociado con fallecimientos. Además, se debe tener especial precaución al tratar a pacientes con riesgo cardíaco elevado (por ejemplo: pacientes con hipertensión arterial, arteriopatía coronaria documentada, insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), disfunción diastólica, edad avanzada). Las simulaciones del modelo poblacional indican que el trastuzumab puede persistir en la circulación hasta 7 meses después de suspender el tratamiento con Trastuzumab bien sea por vía I.V. o S.C. Los pacientes que reciben antraciclinas tras interrumpir el tratamiento con Trastuzumab posiblemente tienen también un mayor riesgo de disfunción cardíaca. En la medida de lo posible, los médicos deberán evitar la terapia con antraciclinas hasta 7 meses después de concluida la administración del Trastuzumab. Si se utilizan antraciclinas, se controlará estrechamente la función cardíaca del paciente. Los pacientes aptos para el tratamiento con Trastuzumab, sobre todo los que hayan recibido previamente alguna antraciclina, deben someterse a una evaluación cardíaca inicial que comprenda la anamnesis y la exploración física, electrocardiograma (ECG), ecocardiograma o ventriculografía isotópica (MUGA). El seguimiento clínico puede facilitar la identificación de los pacientes que desarrollen una disfunción cardíaca, incluidos los signos y síntomas de insuficiencia cardíaca. La evaluación del estado cardíaco, tal como se realiza antes de comenzar el tratamiento, se repetirá cada 3 meses durante el mismo y cada 6 meses tras su finalización, hasta que hayan transcurrido 24 meses desde la última administración de Trastuzumab. Si el porcentaje de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) cae 10 puntos respecto al valor inicial o hasta un valor <50%, se suspenderá la administración del

Trastuzumab y se repetirá la evaluación de la FEVI en un plazo de 3 semanas aproximadamente. Si la FEVI no mejora o incluso empeora, o si el paciente ha presentado una insuficiencia cardíaca importante desde el punto de vista clínico, se planteará decididamente la suspensión del Trastuzumab, a no ser que se considere que los beneficios superan los riesgos en el paciente afectado. Se debe controlar con mayor frecuencia (por ejemplo, cada 6-8 semanas) a los pacientes que presenten una disfunción cardíaca asintomática. Si muestran una reducción mantenida de la función ventricular izquierda pero siguen estando asintomáticos, el médico debe plantearse la posibilidad de suspender el tratamiento si no se evidencia ningún beneficio clínico con Trastuzumab. No se ha estudiado prospectivamente la seguridad de la reanudación o la continuación del tratamiento con Trastuzumab en pacientes que hayan sufrido una disfunción cardíaca. Si durante el tratamiento con Trastuzumab desarrolla el paciente una insuficiencia cardíaca sintomática, se debe administrar el tratamiento habitual para esta afección. En los ensayos clínicos la mayoría de los pacientes con insuficiencia cardíaca o disfunción cardíaca asintomática mejoraron con el tratamiento habitual de la insuficiencia cardíaca, consistente en un inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) o un bloqueador de los receptores de angiotensina y un bloqueador adrenérgico β . La mayoría de los pacientes con síntomas cardíacos que mostraban signos del beneficio clínico de Trastuzumab prosiguieron el tratamiento sin sufrir nuevos eventos cardíacos clínicos. Cáncer de mama metastásico (CMM): Trastuzumab y las antraciclinas no deben administrarse concomitantemente en el tratamiento del CMM. Cáncer de mama precoz (CMP): en las pacientes con CMP, la evaluación del estado cardíaco, tal como se realiza antes de comenzar el tratamiento, se repetirá cada 3 meses durante el mismo y cada 6 meses tras su conclusión, hasta que hayan transcurrido 24 meses desde la última administración de Trastuzumab. Se recomienda prolongar la vigilancia de las pacientes que reciban quimioterapia con antraciclinas, evaluando su estado una vez al año hasta que hayan transcurrido 5 años desde la última administración de Trastuzumab, o durante más tiempo si se observa un descenso continuo de la FEVI. Se excluyó de los estudios clínicos con Trastuzumab como tratamiento adyuvante del cáncer de mama a las pacientes con antecedentes de infarto de miocardio, angina de pecho que requiriese medicación, insuficiencia cardíaca congestiva (clase II-IV según la clasificación de la NYHA) o antecedentes de esta afección, otras miocardiopatías, arritmia cardíaca que precisara medicación, valvulopatía cardíaca clínicamente significativa, hipertensión arterial mal controlada (podían participar pacientes con hipertensión arterial controlada con la medicación habitual) o derrame pericárdico con efectos hemodinámicos. Tratamiento adyuvante: Trastuzumab y las antraciclinas no deben administrarse concomitantemente en el tratamiento adyuvante. En pacientes con CMP se observó un aumento de la incidencia de episodios cardíacos sintomáticos y asintomáticos cuando Trastuzumab I.V. se administró después de la quimioterapia con antraciclinas, en comparación con la administración con un régimen sin antraciclinas, como el docetaxel y el carboplatino. La incidencia fue más pronunciada cuando Trastuzumab I.V. se administró concomitantemente con taxanos que cuando se administró de forma secuencial con

taxanos. Independientemente del régimen utilizado, la mayoría de los eventos cardíacos sintomáticos tuvieron lugar en los 18 primeros meses. Los factores de riesgo de eventos cardíacos identificados en cuatro estudios a gran escala del uso en el tratamiento adyuvante fueron los siguientes: edad avanzada (>50 años), FEVI inicial bajo y en descenso (<55%), FEVI bajo antes o después de iniciar el tratamiento con paclitaxel, el tratamiento con Trastuzumab, y uso previo o concomitante de antihipertensores. En pacientes que recibieron Trastuzumab tras concluir la quimioterapia adyuvante, el riesgo de disfunción cardíaca se asoció a una elevada dosis acumulada de antraciclinas administrada antes de comenzar el tratamiento con Trastuzumab y a un índice de masa corporal (IMC) alto (>25 kg/m²). Tratamiento neoadyuvante-adyuvante: en pacientes con CMP aptas para recibir tratamiento neoadyuvante-adyuvante se usará Trastuzumab junto con antraciclinas con precaución, y siempre y cuando no hayan recibido quimioterapia previamente. La dosis acumulada máxima de los regímenes terapéuticos con antraciclinas en dosis bajas no debe sobrepasar los 180 mg/m² (doxorubicina) o 360 mg/m² (epirubicina). Si la paciente ha recibido concomitantemente antraciclinas en dosis bajas y Trastuzumab como tratamiento neoadyuvante, no se debe administrar ninguna quimioterapia antineoplásica adicional después de la cirugía. La experiencia clínica en el tratamiento neoadyuvante-adyuvante es limitada en pacientes mayores de 65 años. Alcohol bencílico: el alcohol bencílico, utilizado como conservante en el agua bacteriostática para inyectables de los viales multidosis de 440 mg, se ha asociado con toxicidad en recién nacidos y niños de hasta 3 años. Cuando se vaya a administrar Trastuzumab a un paciente con hipersensibilidad conocida al alcohol bencílico, se debe reconstituir con agua para inyectables y utilizar una sola dosis por vial de Trastuzumab. Se desechará el contenido que no se haya utilizado. Advertencias: Embarazo: Trastuzumab inhibe la proteína HER2 la cual tiene un papel importante en el desarrollo del embrión; por lo tanto, este medicamento no debe administrarse durante el embarazo a no ser que el posible beneficio para la madre justifique el riesgo para el feto. En algunas mujeres embarazadas tratadas con Trastuzumab se han descrito casos de alteración del crecimiento renal o de la función renal del feto en asociación con oligohidramnios, que en ocasiones se tradujo en una hipoplasia pulmonar del feto con desenlace mortal. Se advertirá a las mujeres en edad de procrear que han de utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Trastuzumab y al menos en los 7 meses siguientes a su conclusión. Se advertirá a las mujeres que se queden embarazadas de la posibilidad de daño fetal. Si se trata con Trastuzumab a una embarazada, o si una paciente queda embarazada mientras recibe Trastuzumab o en los 7 meses posteriores a la administración de la última dosis, es conveniente que un equipo multidisciplinario realice una estrecha vigilancia. No se sabe si el Trastuzumab afecta a la capacidad reproductora. En estudios de reproducción en animales no se han evidenciado alteraciones de la fecundidad ni daños fetales. Lactancia: no se sabe si el trastuzumab pasa a la leche materna humana. Dado que la Inmunoglobulina G (IgG) pasa a la leche materna humana y se desconoce el posible daño para el lactante, debe evitarse la lactancia natural durante el tratamiento con Trastuzumab. Insuficiencia renal: la

insuficiencia renal no afecta a la farmacocinética del trastuzumab. Efectos sobre el estado de alerta: no se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas; se advertirá a los pacientes que sufran síntomas relacionados con la infusión que no deben conducir ni utilizar máquinas hasta que desaparezcan completamente los síntomas.

Reacciones Adversas: Dado que el Trastuzumab se administra concomitantemente con otros agentes antineoplásicos y/o con radioterapia, es difícil determinar si existe relación causal entre un efecto adverso y un medicamento en especial.

Eventos adversos serios, incluidas reacciones de hipersensibilidad (anafilaxia), reacciones de infusión (incluyendo mortalidad) y eventos pulmonares (síndrome de distrés respiratorio “ARDS”) han sido asociados con el uso de Trastuzumab; muchos de estos eventos pueden suceder con la primera infusión o dentro de las siguientes 24 horas. Igualmente se han documentado reacciones retardadas. Si se presenta disnea o hipotensión durante la administración deberá suspenderse hasta la resolución de los síntomas.

En ensayos clínicos publicados en la literatura así como en la información de prescripción de diferentes agencias regulatorias, han sido reportados varios efectos adversos los cuales se han clasificado de acuerdo con la frecuencia de reportes de la siguiente manera: >10%, 1 a 10% y <1%.

Frecuencia >10%: disminución de la fracción de eyección ventricular izquierda, dolor, resfriado, cefalea, insomnio, mareo, rash cutáneo, náusea, vómito, diarrea, dolor y malestar abdominal, anorexia, infecciones, debilidad general, dolor lumbar, tos, disnea, rinitis y faringitis, fiebre.

Frecuencia del 1% a 10%: edema periférico, falla cardíaca, taquicardia, hipertensión arterial, arritmias, palpitaciones, parestesias, neuritis periférica, neuropatía, acné, prurito, constipación, dispepsia, infección urinaria, anemia y leucopenia; reacciones de hipersensibilidad, infecciones virales como influenza o herpes, artralgias, espasmos o dolores músculo-esqueléticos; rinofaringitis, sinusitis, rinitis, infección de las vías respiratorias superiores.

Frecuencia <1%: síndrome de distrés respiratorio agudo, ambliopía, apnea, asma, ataxia, trastornos de la coagulación, cardiomiopatía, celulitis, confusión, coma, úlceras dérmicas, úlceras esofágicas, glomerulopatía, falla hepática, hepatitis, herpes zoster, hipotensión, hipoxia, leucemia, linfangitis, neutropenia, osteonecrosis, pancreatitis, fracturas patológicas, neumonía, fibrosis pulmonar, falla renal, convulsiones, titoiditis.

Insuficiencia cardíaca: el tratamiento con Trastuzumab eleva el riesgo de desarrollar Insuficiencia cardíaca Congestiva (ICC - New York Heart Association [NYHA] Clase II-

IV) o de disfunción cardíaca asintomática. Estos eventos se han observado principalmente en pacientes tratados con Trastuzumab en monoterapia o en combinación con paclitaxel o docetaxel, en especial después de quimioterapia con una antraciclina (doxorubicina o epirubicina). Estos pueden ser de moderados a graves y en algunas ocasiones han sido fatales. De igual forma se debe tener especial precaución cuando se administre Trastuzumab a pacientes con elevado riesgo cardíaco como hipertensión, enfermedad de las arterias coronarias, ICC, FEVI <55%, edad avanzada.

La función cardíaca debe ser monitorizada periódicamente en todos los pacientes durante el tratamiento. Todos los candidatos para el tratamiento con Trastuzumab, pero especialmente aquellos tratados previamente con antraciclina y ciclofosfamida deben ser sometidos a examen cardíaco basal que incluya electrocardiograma (ECG), ecocardiograma y/o angiografía radioisotópica (MUGA) o resonancia magnética. Estas pruebas cardíacas deben repetirse cada 3 meses durante el tratamiento y cada 6 meses tras la interrupción, hasta los 24 meses después de la última dosis de Trastuzumab. Trastuzumab puede persistir en el torrente circulatorio hasta 7 meses después de finalizado el tratamiento. Tras la supresión del tratamiento con Trastuzumab, los pacientes que reciban antraciclinas pueden tener un mayor riesgo de padecer disfunción cardíaca. De ser posible debe evitarse el tratamiento basado en antraciclinas hasta 7 meses después de haber finalizado el tratamiento con Trastuzumab; en caso de prescribir antraciclinas, se debe monitorizar cuidadosamente la función cardíaca del paciente.

Reacciones pulmonares: Se han descrito eventos pulmonares graves con el uso de Trastuzumab por vía I.V. Estos eventos pueden desencadenar un desenlace mortal y formar parte de una RRI o ser una reacción retardada. De igual forma se han documentado casos de neumopatía intersticial como infiltrados pulmonares, síndrome de dificultad respiratoria aguda, neumonía, neumonitis, derrame pleural, dificultad respiratoria, edema pulmonar agudo e insuficiencia respiratoria. Entre los factores de riesgo asociados a neumopatía intersticial se encuentran la administración previa o concomitante de otras terapias antineoplásicas asociadas a neumopatía intersticial, como taxanos, gemcitabina, vinorelbina y radioterapia. Los pacientes con disnea en reposo debida a complicaciones avanzadas del cáncer o a enfermedades concomitantes pueden tener mayor riesgo de eventos pulmonares, por lo que no se debe administrar Trastuzumab a estos pacientes.

Interacciones: Trastuzumab no debe administrarse concomitantemente con antraciclinas, belimumab e inmunosupresores dado que el Trastuzumab puede elevar los niveles sanguíneos de estos medicamentos.

Dosificación y Grupo Etario: Grupo etario: Adultos mayores de 18 años.

Dosificación: Uso exclusivamente intravenoso. Pauta semanal: Dosis de carga: La dosis de carga inicial recomendada es de 4 mg/kg, administrados en infusión I.V. durante 90

minutos. Dosis posteriores: La dosis semanal recomendada es de 2 mg/kg. Si la dosis de carga inicial fue bien tolerada, las siguientes dosis pueden ser administradas en infusión de 30 minutos. Pauta alternativa cada 3 semanas: Dosis inicial de 8 mg/kg, seguida de 6 mg/kg al cabo de 3 semanas; a continuación, 6 mg/kg cada 3 semanas, en infusión de aproximadamente 90 minutos. Si la dosis de carga inicial fue bien tolerada, las siguientes pueden ser administradas en infusión de 30 minutos. Duración del tratamiento: Las pacientes con CMM deben ser tratadas hasta la progresión de la enfermedad. Las pacientes con CMP deben recibir tratamiento durante 1 año o hasta la recidiva de la enfermedad, según lo que suceda primero. En el CMP no se recomienda prolongar el tratamiento más allá de 1 año. Los pacientes con cáncer gástrico avanzado deben recibir Trastuzumab I.V. hasta la progresión de la enfermedad. Dosis omitidas: Formulación I.V.: Si el paciente omite una dosis de Trastuzumab durante una semana o menos, entonces se administrará cuanto antes la dosis de mantenimiento habitual (pauta semanal: 2 mg/kg; pauta cada 3 semanas: 6 mg/kg). No se debe esperar hasta el siguiente ciclo programado. Las dosis de mantenimiento posteriores (pauta semanal: 2 mg/kg; pauta cada 3 semanas: 6 mg/kg) deben administrarse según la pauta original. Si el paciente omite una dosis de Trastuzumab durante más de una semana, debe recibir una nueva dosis de carga en infusión de aproximadamente 90 minutos (pauta semanal: 4 mg/kg; pauta cada 3 semanas: 8 mg/kg). Las dosis de mantenimiento posteriores (pauta semanal: 2 mg/kg; pauta cada 3 semanas: 6 mg/kg) se administrarán luego conforme a la pauta original. Los pacientes pueden continuar el tratamiento mientras presenten mielodepresión reversible inducida por la quimioterapia, pero es preciso vigilarlos estrechamente para detectar posibles complicaciones de neutropenia en este periodo. Deben observarse las instrucciones específicas para reducir o mantener la dosis de quimioterapia. No se requiere de ajustes en las dosis para pacientes con insuficiencia hepática o renal.

Vía de Administración: intravenosa (I.V.)

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica.
- Inserto allegado mediante radicado No. 2017036335

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.

3.1.3.24. RECORMON POLVO LIOFILIZADO 50.000 UI/10 mL

Expediente : 20033691
Radicado : 2016097483 / 2017022860
Fecha : 21/02/2017
Interesado : Productos Roche S.A
Fabricante : Roche Diagnostics GMBH

Composición: Cada 10mL contiene 50000UI de Epoetina Beta

Indicaciones: Tratamiento de la anemia asociada a insuficiencia renal crónica (anemia renal) en pacientes sometidos a diálisis peritoneal. Tratamiento de la anemia renal sintomática en pacientes todavía no sometidos a diálisis peritoneal.

Tratamiento de la anemia en pacientes con tumores hematológicos (mieloma múltiple, LNH de bajo grado y LLC) y con una carencia relativa de eritropoyetina y sometidos a tratamiento antitumoral.

Contraindicaciones: No administrar a pacientes con hipertensión difícil de controlar, alérgicos a alguno de sus componentes o al ácido benzoico, un metabolito del alcohol bencílico.

Precauciones y Advertencias:

Recormon debe utilizarse con precaución en presencia de anemia refractaria con exceso de blastos en transformación, epilepsia, trombocitosis o insuficiencia hepática crónica. De igual modo, debe comprobarse que el paciente no sufre una carencia de ácido fólico o vitamina B12, ya que reduciría la eficacia de Recormon.

Reacciones Adversas:

De acuerdo con los resultados de los ensayos clínicos en 1725 pacientes, es de esperarse reacciones adversas en aproximadamente un 8% de los pacientes tratados con Recormon.

Pacientes con anemia por insuficiencia renal crónica:

Las reacciones adversas más frecuentes (frecuencia del 1-10%), en especial durante la fase inicial del tratamiento con Recormon, son los episodios hipertensivos consistentes en hipertensión o crisis hipertensivas con o sin síntomas de tipo encefalopático (por ejemplo: cefalea y estado confusional, trastornos sensitivomotores –como alteraciones del habla o deterioro de la marcha– e incluso crisis tónicoclónicas). Estas elevaciones

de la tensión arterial pueden producirse en pacientes normotensos o pueden consistir en un agravamiento de una hipertensión ya existente.

Pueden producirse trombosis de la fístula arteriovenosa, sobre todo en pacientes con tendencia a la hipotensión y en los que hayan presentado complicaciones de la fístula (por ejemplo: estenosis, aneurismas). En la mayoría de los casos, se observa una reducción de los valores séricos de ferritina al mismo tiempo que un aumento de la Hb. También se han descrito casos aislados de aumentos transitorios de potasio y fosfatos en suero.

Pacientes con cáncer tratados con quimioterapia que presentan anemia sintomática:

Los episodios hipertensivos son reacciones adversas frecuentes (1-10%), en especial durante la fase inicial del tratamiento:

En algunos pacientes se observa una reducción de los valores de hierro sérico.

Los estudios clínicos han mostrado una mayor frecuencia de episodios tromboembólicos en los pacientes con cáncer tratados con Recormon que en los sujetos de control no tratados o tratados con placebo. En los pacientes tratados con Recormon, esta incidencia era del 7%, frente al 4% en los sujetos de control (“frecuente” en ambos casos); ahora bien, no se ha asociado a un aumento de la mortalidad tromboembólica en comparación con los sujetos de control.

Pacientes que siguen un programa de predonación de sangre autóloga:

En pacientes que seguían un programa de predonación de sangre autóloga se ha descrito una frecuencia ligeramente superior de episodios tromboembólicos, pero no se pudo establecer una relación causal con el tratamiento con Recormon.

Puede producirse una ferropenia transitoria.

Recién nacidos prematuros

La reducción de los valores séricos de ferritina es muy frecuente ($> 10\%$).

Experiencia tras la comercialización:

Se han descrito casos aislados de aplasia eritrocitaria pura (AEP) por anticuerpos neutralizantes antieritropoyetina asociados al tratamiento con Recormon.

Con la excepción de la aplasia eritrocitaria pura (AEP) por anticuerpos antieritropoyetina, la información sobre seguridad obtenida en la farmacovigilancia tras la comercialización refleja el perfil de acontecimientos adversos esperado en estas poblaciones y el perfil de reacciones adversas de la epoetina beta.

Interacciones:

La experiencia clínica no muestra ningún indicio de posibles interacciones de Recormon con otros medicamentos.

Dosificación y Grupo Etario:

Tratamiento de pacientes anémicos con insuficiencia renal crónica:

La solución reconstituida puede administrarse por vía subcutánea o intravenosa.

Si la vía elegida es la intravenosa, se inyectará la solución a lo largo de 2 minutos, aproximadamente; por ejemplo a los pacientes hemodializados a través de la fístula arteriovenosa al final de la diálisis.

En los pacientes no hemodializados debe preferirse siempre la administración subcutánea, con objeto de evitar la punción de venas periféricas.

En los pacientes con IRC, el objetivo del tratamiento es alcanzar un valor de Hb de 10-12 g/dL. No debe superarse una cifra de Hb de 12 g/dL.

Si el aumento de la hemoglobina es superior a 2 g/dL (1,3 mmol/L) en 4 semanas, deberá contemplarse una reducción apropiada de la dosis. En presencia de hipertensión o de enfermedades cardiovasculares, cerebrovasculares o vasculares periféricas ya existentes, el aumento semanal de Hb y el valor diana de Hb deberán determinarse de forma individualizada, teniendo en cuenta el cuadro clínico. Debe mantenerse una vigilancia estrecha de los pacientes para garantizar la utilización de la dosis más baja posible de Recormon que proporcione un control adecuado de los síntomas de anemia.

El tratamiento con Recormon consta de dos fases.

1. Fase de corrección

- Administración subcutánea (todas las formas farmacéuticas):

La dosis inicial es de 3 x 20 UI/kg de peso por semana. Puede aumentarse la dosis cada 4 semanas en 3 x 20 UI/kg por semana si el incremento de la Hb no es suficiente (< 0,25 g/dL por semana).

La dosis semanal puede fraccionarse en dosis diarias.

- Administración intravenosa (polvo y disolvente para solución inyectable y jeringas precargadas únicamente):

La dosis inicial es de 3 x 40 UI/kg por semana. Al cabo de 4 semanas, puede aumentarse la dosis a 80 UI/kg (tres veces por semana). Si es preciso aumentarla de nuevo, deberá hacerse a razón de 20 UI/kg tres veces por semana, a intervalos mensuales.

La dosis máxima no debe exceder de 720 UI/kg/semana por ninguna de ambas vías de administración.

2. Fase de mantenimiento

es necesario, puede reducirse la dosis aún más con el fin de que la concentración de hemoglobina no supere los 13 g/dL.

Si el aumento de la concentración de hemoglobina en 4 semanas es superior a 2 g/dL (1.3 mmol/L), debe reducirse la dosis en un 25-50%.

Tratamiento para aumentar la cantidad de sangre autóloga:

La solución reconstituida se administra por vía intravenosa, a lo largo de unos 2 minutos, o por vía subcutánea.

Recormon se administra dos veces por semana, durante 4 semanas. Cuando el hematocrito del paciente permita la donación de sangre, es decir, cuando sea $\geq 33\%$, se administrará Recormon al final de la donación.

En ningún momento del tratamiento debe sobrepasarse un hematocrito del 48%.

La dosis ha de determinarla el equipo quirúrgico en cada paciente, individualmente, a partir del volumen requerido de sangre predonada y de la reserva endógena de eritrocitos:

1. El volumen necesario de sangre predonada dependerá de la pérdida prevista de sangre, del uso de medios para conservarla y del estado físico del paciente. Este volumen debería ser el que se prevea que será suficiente para evitar transfusiones de sangre homóloga.

La cantidad requerida de sangre predonada se expresa en unidades, equivaliendo una unidad del nomograma a 180 ml de eritrocitos.

2. La capacidad de donar sangre depende fundamentalmente del volumen sanguíneo del paciente y del hematocrito basal. Una y otra variables determinan la reserva eritrocitaria endógena, la cual puede calcularse mediante la fórmula siguiente:

- Reserva eritrocitaria endógena = volumen sanguíneo (ml) $\times$ (hematocrito - 33) $\div$ 100
- Mujeres: volumen sanguíneo (ml) = 41 (ml/kg) $\times$ peso corporal (kg) + 1200 (ml)
- Hombres: volumen sanguíneo (ml) = 44 (ml/kg) $\times$ peso corporal (kg) + 1600 (ml) (peso corporal ≥ 45 kg)

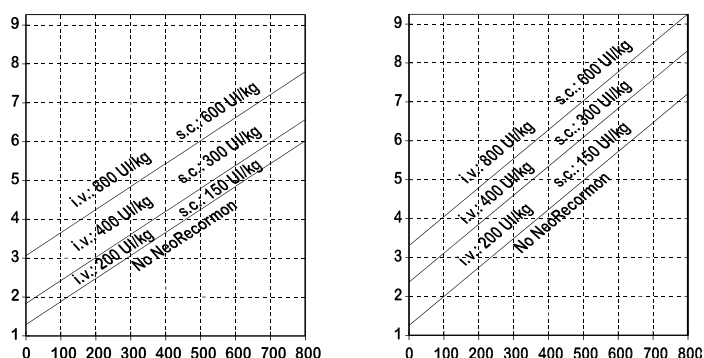
La indicación para un tratamiento con Recormon y, en su caso, la dosis única debe determinarse en función del volumen requerido de sangre predonada y la reserva endógena de eritrocitos, según los gráficos siguientes:

Paciente femenina Paciente masculino
Volumen necesario de sangre predonada Volumen necesario de sangre

Predonada

[Unidades]

[Unidades]



Reserva eritrocitaria endógena [ml]

Reserva eritrocitaria endógena [ml]

La dosis así determinada se administra dos veces por semana, durante 4 semanas. La dosis máxima no debe exceder de 1.600 UI/kg/semana por vía intravenosa o de 1200 UI/kg/semana por vía subcutánea.

Prevención de la anemia de la prematuridad:

Para esta indicación, solamente puede utilizarse la solución inyectable en jeringas precargadas.

La solución se administra por vía subcutánea en una dosis de 3 x 250 UI/kg de peso por semana. El tratamiento con Recormon debe iniciarse lo antes posible, preferiblemente en los tres primeros días de vida. En los recién nacidos prematuros que hayan recibido una transfusión antes de iniciar el tratamiento con Recormon no es probable que el efecto favorable sea tan alto como el observado en los recién nacidos que no han recibido ninguna transfusión. La duración del tratamiento debe ser de 6 semanas.

Vía de Administración: Subcutánea

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017000683 emitido mediante Acta No. 24 de 2016, numeral 3.1.3.1, con el fin de continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia.

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

- Inserto versión diciembre 2012
- Información para información versión diciembre 2012

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

**3.1.3.25. AMGEVITA 40 mg/0.8 mL
AMGEVITA 20 mg/0.4 mL**

Expediente : 20108486
 Radicado : 2016053525 / 2016173000
 Fecha : 01/12/2016
 Interesado : Amgen Biotecnológica S.A.S.
 Fabricante : Amgen Manufacturing Limited

Composición:

Cada 0.8 mL de solución contiene 40 mg de adalimumab. (50 mg/mL).
 Cada 0.4 mL de solución contiene 20 mg de adalimumab. (50 mg/mL).

Forma farmacéutica: Solución para inyección subcutánea

Indicaciones:

Adultos:

Artritis reumatoide: Amgevita está indicado para reducir los signos y síntomas e inhibir la progresión del daño estructural en pacientes adultos con artritis reumatoide (AR) moderada a severamente activa que no han respondido satisfactoriamente a uno o más agentes antirreumáticos modificadores de enfermedad (ARME). Amgevita puede emplearse solo o en combinación con metotrexato y otros agentes ARME.

Artritis temprana:

Espondilitis anquilosante: Amgevita está indicado para el tratamiento de espondiloartritis axial no radiográfica (espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de EA). Amgevita está indicado para reducir los signos y síntomas en pacientes con espondiloartritis axial activa (EA), no radiográfica, quienes tienen respuesta inadecuada, son intolerantes o tienen contraindicación para recibir medicamentos antiinflamatorios no esteroideos.

Psoriasis en placa: Amgevita está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placa crónica moderada a severa.

Artritis psoriática: Amgevita está indicado para inhibir la progresión del daño estructural y mejorar la función física en pacientes con artritis psoriática (APs).

Enfermedad de crohn: Amgevita está indicado en pacientes con enfermedad de crohn (EC) que no han respondido a la terapia convencional o han perdido respuesta o son intolerantes al infliximab.

Adalimumab ha demostrado curación de la mucosa y cierre de la fístula en forma completa en pacientes con enfermedad de crohn moderada a severa ileocólica. Adalimumab induce y mantiene la respuesta clínica a largo plazo y la remisión en pacientes con la enfermedad de crohn moderada a severa, reduce el riesgo de re-hospitalización y cirugía relacionada con la enfermedad de crohn.

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

Pediatría:

Artritis idiopática juvenil poliarticular: Amgevita está indicado para reducir los signos y síntomas de la artritis idiopática juvenil poliarticular (*PJIA*, por sus siglas en inglés) activa, de moderada a severa, en pacientes de 4 años de edad y mayores. Amgevita puede usarse solo o en combinación con metotrexato.

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

Psoriasis en placa en pediatría: Amgevita está indicado para el tratamiento de psoriasis en placa crónica y severa, en niños y adolescentes con un peso de 47 kg y mayor, que han tenido una respuesta inadecuada o que son candidatos inapropiados para terapia tópica o fototerapia.

Contraindicaciones: No se debe administrar Amgevita a pacientes con hipersensibilidad conocida a Amgevita o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

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

El tratamiento con Amgevita no debe iniciarse en pacientes con infecciones activas, incluyendo infecciones crónicas o localizadas, hasta que las infecciones estén controladas. Los pacientes que hayan estado expuestos a tuberculosis y en pacientes que hayan viajado a áreas de alto riesgo de tuberculosis o endémicas para enfermedades micóticas, tales como histoplasmosis, coccidioidomicosis o blastomicosis, se debe considerar el riesgo y los beneficios del tratamiento con Amgevita antes de comenzar la terapia.

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

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

Los bloqueadores del TNF pueden disminuir la capacidad del sistema inmunológico para combatir infecciones.

Los pacientes deben informar a su Médico si están siendo tratados por alguna infección o si presentan infecciones recurrentes.

Los pacientes deben contactar a su Médico si tienen dudas o inquietudes respecto a las consecuencias del uso de los bloqueadores del *TNF*.

Antes de iniciar la terapia con Amgevita, todos los pacientes deben ser evaluados por infección de tuberculosis tanto activa e inactiva ("latente").

Los pacientes están en riesgo de histoplasmosis y de otras infecciones micóticas invasivas y por lo tanto los médicos deben considerar un tratamiento antimicótico empírico hasta que el o los patógenos sean identificados.

La frecuencia de infección grave entre los individuos mayores de 65 años de edad tratados con adalimumab fue más alta que para los individuos menores de 65 años de edad.

Reacciones adversas:

Ensayos clínicos en artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil poliarticular, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante enfermedad de crohn, colitis ulcerativa y psoriasis

Adalimumab fue estudiado en 8,152 pacientes en ensayos controlados, pivotaes y de etiqueta abierta hasta por 60 meses o más. Estos ensayos incluyeron pacientes con artritis reumatoide con la enfermedad de corto y largo plazo, pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular, así como artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, enfermedad de crohn, colitis ulcerativa y psoriasis. Los datos presentados a continuación se basan en estudios pivotaes, controlados, con 5,312 pacientes que recibieron adalimumab y 3,133 pacientes que recibieron placebo o el comparador activo durante el periodo controlado.

La proporción de pacientes que discontinuó el tratamiento debido a reacciones adversas durante la porción controlada, doble ciega de los estudios pivotaes fue 6.1% para pacientes tratados con adalimumab y de 5.8% para pacientes tratados con el control.

Puede esperarse que aproximadamente el 14% de los pacientes experimenten reacciones en el sitio de la inyección, con base en los eventos adversos más comunes en los estudios clínicos controlados con adalimumab.

En la Tabla 1 se muestran los eventos adversos relacionados con adalimumab al menos como posible causalidad, tanto clínicos como de laboratorio, por sistema/órgano y frecuencia (muy común: $\geq 1/10$; común: $\geq 1/100$ a $< 1/10$; poco común: $\geq 1/1,000$ a $< 1/100$; raro: $\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$). Se incluyó la frecuencia más alta observada entre las diferentes indicaciones. Un asterisco (*) aparece en la columna de sistema/órgano si se ha encontrado información adicional en Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones Especiales de Uso y Reacciones Adversas.

Tabla 1. Reacciones adversas en estudios clínicos

Sistema/órgano	Frecuencia	Reacción adversa
----------------	------------	------------------

Sistema/órgano	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones*	Muy común	Infecciones del tracto respiratorio (incluyendo infecciones del tracto respiratorio superior e inferior, neumonía, sinusitis, faringitis, nasofaringitis y neumonía por herpes viral).
	Común	Infecciones sistémicas (incluyendo sepsis, candidiasis e influenza), infecciones intestinales (incluyendo gastroenteritis viral), infecciones de la piel y de tejidos blandos (incluyendo paroniquia, celulitis, impétigo, fascitis necrotizante y herpes zoster), infecciones del oído, infecciones orales (incluyendo herpes simple, herpes oral e infecciones de los dientes), infecciones del tracto reproductivo (incluyendo Infección micótica vulvovaginal), infecciones del tracto urinario (incluyendo pielonefritis), infecciones micóticas, infecciones articulares.
	Poco común	Infecciones oportunistas y tuberculosis (incluyendo coccidioidomicosis, histoplasmosis e infección por micobacterium avium complex), infecciones neurológicas (incluyendo meningitis viral), infecciones oculares e infecciones bacterianas.
Neoplasias benignas, malignas y no específicas (Incluyendo quistes y pólipos)*	Común	Neoplasia benigna, cáncer de piel excluyendo melanoma (incluyendo carcinoma de células basales y carcinoma de células escamosas).
	Poco común	Linfoma**, neoplasia de órganos sólidos (incluyendo cáncer de mama, neoplasia de pulmón y neoplasia de tiroides), melanoma**.
Trastornos de la sangre y del sistema linfático*	Muy común	Leucopenia (incluyendo neutropenia y agranulocitosis), anemia.
	Común	Trombocitopenia, leucocitosis.
	Poco común	Púrpura trombocitopénica idiopática.
	Raro	Pancitopenia.
Trastornos del sistema inmune*	Común	Hipersensibilidad, alergias (incluyendo alergia estacional).
Trastornos del metabolismo y nutrición	Muy común	Incremento de los lípidos.
	Común	Hipopotasemia, elevación del ácido úrico, sodio sanguíneo anormal, hipocalcemia, hiperglucemia, hipofosfatemia, deshidratación.
Trastornos psiquiátricos	Común	Alteraciones del humor (incluyendo depresión), ansiedad, insomnio.
Trastornos del sistema nervioso*	Muy común	Cefalea.
	Común	Parestesias (incluyendo hipoestesia), migraña, compresión de la raíz nerviosa.
	Poco común	Tremor, neuropatía.
	Raro	Esclerosis múltiple.
Trastornos oculares	Común	Alteraciones visuales, conjuntivitis, blefaritis, edema ocular.
	Poco común	Diplopía.
Trastornos del oído y del laberinto	Común	Vértigo.
	Poco común	Sordera, tinnitus.

Sistema/órgano	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos cardíacos*	Común	Taquicardia.
	Poco común	Arritmias, insuficiencia cardíaca congestiva.
	Raro	Paro cardíaco.
Trastornos vasculares	Común	Hipertensión, rubor, hematoma.
	Poco común	Oclusión arteria vascular, tromboflebitis, aneurisma aórtico.
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino*	Común	Tos, asma, disnea.
	Poco común	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis.
Trastornos gastrointestinales	Muy común	Dolor abdominal, náuseas y vómitos.
	Común	Hemorragia gastrointestinal, dispepsia, enfermedad por reflujo gastroesofágico, síndrome de Sicca.
	Poco común	Pancreatitis, disfagia, edema facial.
Trastornos hepatobiliares*	Muy común	Elevación de las enzimas hepáticas.
	Poco común	Colecistitis y colelitiasis, bilirrubina elevada, esteatosis hepática.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy común	Erupción (incluyendo erupción exfoliativa).
	Común	Prurito, urticaria, sufusión hemorrágica (incluyendo púrpura), dermatitis (incluyendo eczema), onicoclasia, hiperhidrosis.
	Poco común	Sudoración nocturna, cicatrices.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Muy común	Dolor musculoesquelético.
	Común	Espasmos musculares (incluyendo incremento de creatina fosfoquinasa en sangre).
	Poco común	Rabdomiólisis, lupus eritematoso sistémico.
Trastornos renales urinarios	Común	Hematuria, insuficiencia renal.
	Poco común	Nocturia.
Trastornos del sistema reproductivo y de las mamas	Poco común	Disfunción eréctil.
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración*	Muy común	Reacción en el sitio de la inyección (incluyendo eritema en el sitio de la inyección).
	Común	Dolor en el pecho, edema.
	Poco común	Inflamación.
Investigaciones	Común	Trastornos de la coagulación y hemorragias (incluyendo prolongación en el tiempo parcial de tromboplastina activada), pruebas positivas de autoanticuerpos (incluyendo el anticuerpo del ADN de doble cadena), elevación de lactato deshidrogenasa en sangre.
Lesiones, envenenamiento y complicaciones del procedimiento	Común	Alteraciones de la cicatrización.

* Para información adicional ver Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones Especiales de Uso y Reacciones Adversas.

** Incluye estudios de extensión de etiqueta abierta.

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

Reacciones en el sitio de la inyección: En los ensayos pivotaes controlados en adultos y niños, 13.6% tratados con adalimumab presentaron reacciones en el sitio de la inyección (eritema y/o prurito, hemorragia, dolor o inflamación) en comparación con 7.6% de los pacientes que recibieron el tratamiento control. La mayoría de estas reacciones en el sitio de la inyección se describieron como leves y generalmente no necesitaron la discontinuación del fármaco.

Infecciones: En los ensayos pivotaes controlados en adultos y niños, la tasa de infección fue de 1.52 por paciente-año en los pacientes tratados con adalimumab y 1.45 por paciente-año en los pacientes tratados con el control. La incidencia de infecciones serias fue de 0.04 por paciente-año en los pacientes tratados con adalimumab y 0.03 por paciente-año en los pacientes tratados con el control. Las infecciones consistieron principalmente de nasofaringitis, infecciones del tracto respiratorio superior y sinusitis. La mayoría de los pacientes continuó el tratamiento con adalimumab después que se resolviera la infección.

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

Neoplasias y trastornos linfoproliferativos: No se observaron neoplasias en 203 pacientes entre 2 y 17 años de edad con una exposición de 605.3 pacientes-año durante ensayos con adalimumab realizado en pacientes con artritis idiopática juvenil.

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

Durante las partes controladas de los ensayos pivotaes con adalimumab en adultos, con una duración de 12 semanas como mínimo, en pacientes con artritis reumatoide activa, moderada a severa, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, enfermedad de crohn, colitis ulcerativa y psoriasis, se observaron neoplasias distintas de linfoma y cáncer de piel del tipo no melanoma, en una tasa (intervalo de confianza (IC) del 95%) de 6.0 (3.7, 9.8) por 1,000 pacientes-año entre 4,622 pacientes tratados con adalimumab versus una tasa de 5.1 (2.4, 10.7) por 1,000 paciente-año entre 2,828 pacientes tratados con el control (la mediana de la duración del tratamiento fue de 5.1 meses para los pacientes tratados con adalimumab y de 4.0 meses para los pacientes tratados con control).

La tasa (intervalo de confianza del 95%) de cáncer de piel del tipo no melanoma fue de 9.7 (6.6, 14.3) por 1,000 paciente-año entre los pacientes tratados con adalimumab y 5.1 (2.4, 10.7) por 1,000 paciente-año entre los pacientes tratados con el control. De estos tipos de cáncer de piel, el carcinoma de células escamosas ocurrió a una tasa (intervalo de confianza de 95%) de 2.6 (1.2, 5.5) por 1,000 paciente-año entre los pacientes tratados con adalimumab y de 0.7 (0.1, 5.2) por 1,000 paciente-año en los pacientes tratados con el control.

La tasa de linfomas (intervalo de confianza del 95%) fue de 0.7 (0.2, 3.0) por 1,000 paciente-año entre los pacientes tratados con adalimumab y de 1.5 (0.4, 5.9) por 1,000 paciente-año entre los pacientes tratados con el control.

La tasa observada de neoplasias, aparte de linfoma y tipos de cáncer de piel tipo no melanoma, es de aproximadamente 8.8 por 1,000 paciente-año en la porción controlada de los ensayos clínicos y en los estudios de extensión de etiqueta abierta en curso y completados. La tasa observada de cáncer de piel del tipo no melanoma es aproximadamente 10.3 por 1,000 paciente-año y la tasa observada de linfomas es de aproximadamente 1.4 por 1,000 paciente-año. La mediana de la duración de estos estudios es aproximadamente 3.4 años e incluyó 5,727 pacientes quienes recibían adalimumab al menos por 1 año o quienes desarrollaron una neoplasia dentro del año de haber iniciado terapia, representando 24,568 paciente-año de terapia.

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

Dos de los 3,989 pacientes tratados con adalimumab en todos los estudios AR, AP y EA, desarrollaron signos clínicos indicativos de síndrome similar al lupus de nueva aparición. Los pacientes mejoraron después de la interrupción del tratamiento. Ninguno de los pacientes desarrolló nefritis por lupus ni síntomas sobre el sistema nervioso central. Se desconoce el impacto del tratamiento con adalimumab a largo plazo en el desarrollo de enfermedades autoinmunes.

Psoriasis: Aparición y empeoramiento. Se han reportado casos de psoriasis de nueva aparición, incluyendo psoriasis pustular y psoriasis palmoplantar y casos de empeoramiento de psoriasis preexistente con el uso de bloqueadores del TNF incluyendo adalimumab. Muchos de estos pacientes se encontraban recibiendo inmunosupresores concomitantemente (p. ej., MTX, corticosteroides). Algunos de estos pacientes requirieron hospitalización. La mayoría de los pacientes presentaron mejoría

de su psoriasis luego de la discontinuación del bloqueador del *TNF*. Algunos pacientes presentaron recurrencia de la psoriasis, cuando fueron reiniciados con un bloqueador del *TNF* diferente. La discontinuación de AMGEVITA debe considerarse para casos severos y en aquellos pacientes que no mejoran o empeoran a pesar de los tratamientos tópicos.

Elevaciones de las enzimas hepáticas: En ensayos controlados de Fase 3 de adalimumab (40 mg SC en semanas alternas) en pacientes con AR y APs con una duración de periodo de duración que oscila de 4 a 104 semanas, las elevaciones de ALT $\geq 3 \times$ LSN (Límite superior del rango normal) ocurrieron en 3.7% de los pacientes tratados con adalimumab y 1.6% de los pacientes tratados con control. Debido a que muchos de los pacientes en estos ensayos también estaban tomando medicamentos que ocasionaban elevaciones de enzimas hepáticas (p. ej., AINEs, MTX) la relación entre adalimumab y las elevaciones de enzimas no está clara.

En ensayos controlados de Fase 3 de adalimumab (Dosis iniciales de 160 mg y 80 mg, u 80 mg y 40 mg de los Días 1 y 15, respectivamente, seguidos por 40 mg en semanas alternas), en pacientes con enfermedad de crohn con una duración del periodo de control que oscila de 4 a 52 semanas, las elevaciones de ALT $\geq 3 \times$ LSN ocurrieron en 0.9% de los pacientes tratados con adalimumab y 0.9% de los pacientes tratados con control.

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

En ensayos controlados de Fase 3 de adalimumab (dosis inicial de 80 mg, luego de 40 mg en semanas alternas), en pacientes con psoriasis en placa con control, en un periodo de duración de 12 a 24 semanas, las elevaciones de ALT $\geq 3 \times$ LSN ocurrieron en 1.8% de los pacientes tratados adalimumab y 1.8% de los pacientes tratados con control.

En ensayos controlados de Fase 3 de adalimumab (40 mg en semanas alternas) en pacientes con espondilitis anquilosante con un periodo de control de 12 a 24 semanas, las elevaciones ALT $\geq 3 \times$ LSN ocurrieron en 2.1% de pacientes tratados con adalimumab y 0.8% de pacientes tratados con control.

En el ensayo JIA, las pocas elevaciones de transaminasas observadas fueron pequeñas y similares en pacientes expuestos a placebo y a adalimumab y más que nada ocurrieron en combinación con metrotexato.

En el estudio de Fase 3 de adalimumab en pacientes pediátricos con enfermedad de crohn, se evaluó la eficacia y seguridad de dos regímenes de dosis de mantenimiento ajustados al proceso corporal, después de terapia de inducción ajustada al peso corporal por hasta 52 semanas de tratamiento, las elevaciones de ALT $\geq 3 \times$ LSN ocurrieron en 2.6% de los pacientes, de los cuales todos estuvieron expuestos concomitantemente a inmunosupresores en los niveles basales.

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

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

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

Tabla 2. Reacciones adversas adicionales de la vigilancia postcomercialización o de ensayos clínicos de Fase IV

Sistema/órgano	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Diverticulitis.
Neoplasias benignas, malignas e inespecíficas (incluidos quistes y pólipos)*	Linfoma de células T hepatoesplénicas, leucemia, carcinoma de células de merkel (carcinoma neuroendocrino de la piel).
Trastornos del sistema inmune*	Anafilaxia, sarcoidosis.
Trastornos del sistema nervioso*	Trastornos desmielinizantes (por ejemplo, neuritis óptica, síndrome de Guillain-Barré), accidente cerebrovascular.
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Embolismo pulmonar, efusión pleural, fibrosis pulmonar.
Trastornos gastrointestinales*	Perforación intestinal.
Trastornos hepatobiliares*	Reactivación de la hepatitis B, insuficiencia hepática.

Sistema/órgano	Reacción adversa
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Vasculitis cutánea, síndrome de Steven Johnson, angioedema, aparición o empeoramiento de la psoriasis (incluyendo la psoriasis pustular palmoplantar), eritema multiforme, alopecia.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Síndrome similar al lupus.
Trastornos cardíacos	Infarto al miocardio.
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Fiebre.

* Información adicional se encuentra en Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones Especiales de Uso y Reacciones Adversas.

Interacciones:

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

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

Interacción con exámenes de laboratorio/pruebas de detección de drogas: no existe interferencia conocida de adalimumab con exámenes de laboratorio.

Dosificación y Grupo Etario:

Adultos:

Artritis reumatoide, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante: La dosis recomendada de Amgevita para pacientes adultos con artritis reumatoide, artritis psoriásica o espondilitis anquilosante es de 40 mg administrados en semanas alternas, en dosis única y por vía subcutánea (SC). Pueden continuarse durante el tratamiento con Amgevita, el Metotrexato (MTX), glucocorticoides, salicilatos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, analgésicos y otros (FARMES). En artritis reumatoide algunos pacientes

que no toman simultáneamente MTX pueden obtener beneficio adicional al aumentar la frecuencia de la dosificación de Amgevita a 40 mg cada semana.

Enfermedad de crohn: El régimen de dosificación recomendado de Amgevita para pacientes adultos con enfermedad de crohn inicia con 160 mg en el Día 1 (administrados como 4 inyecciones de 40 mg en un día o como dos inyecciones de 40 mg al día por dos días consecutivos), seguido por 80 mg dos semanas más tarde (Día 15). Otras dos semanas más tarde (Día 29) comenzar con una dosis de mantenimiento de 40 mg administrada en semanas alternas. Se pueden continuar los tratamientos con aminosalicilatos, corticosteroides y/o agentes inmunomoduladores (p. ej., 6-mercaptopurina y azatioprina) durante el tratamiento con AMGEVITA. Algunos pacientes que experimenten disminución en su respuesta se pueden beneficiar de un aumento en la frecuencia de la dosificación de Amgevita a 40 mg cada semana. Algunos pacientes que no hayan respondido a la semana 4 se pueden beneficiar de una terapia de mantenimiento continuo hasta la semana 12. La terapia continuada debe ser reconsiderada cuidadosamente en un paciente que no haya respondido dentro de este periodo de tiempo. Durante el tratamiento de mantenimiento, los corticosteroides pueden ser disminuidos gradualmente de acuerdo con las guías de la práctica clínica.

Colitis ulcerativa: El régimen de dosificación de inducción recomendado de Amgevita para pacientes adultos con colitis ulcerativa moderada a severa es de 160 mg en las Semana 0 (la dosis puede administrarse como cuatro inyecciones en un día o como dos inyecciones al día por dos días consecutivos) y 80 mg en la Semana 2. Después del tratamiento de inducción la dosis recomendada es de 40 mg en semanas alternas, vía inyección subcutánea. Se pueden continuar los tratamientos con aminosalicilatos, corticosteroides y/o agentes inmunomoduladores (p. ej., 6-mercaptopurina y azatioprina) durante el tratamiento con Amgevita. Durante el tratamiento de mantenimiento, los corticosteroides pueden ser disminuidos gradualmente de acuerdo con las guías de la práctica clínica. Algunos pacientes que experimenten disminución en su respuesta se pueden beneficiar de un aumento en la frecuencia de la dosificación de Amgevita a 40 mg cada semana. Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica se alcanza usualmente dentro de las semanas 2 a 8 de tratamiento. Adalimumab debe continuarse solamente en los pacientes que han presentado respuesta durante las primeras 8 semanas de terapia.

Psoriasis en placa: La dosis recomendada de Amgevita para pacientes adultos con psoriasis en placa es una dosis inicial de 80 mg, seguidos por 40 mg, administrados en semanas alternas, comenzando una semana después de la dosis inicial.

Pediatría:

Artritis idiopática juvenil poliarticular: La dosis de adalimumab recomendada por la FDA para pacientes de 4 a 17 años de edad con artritis idiopática juvenil poliarticular se basa

en el peso, como se muestra a continuación. Metotrexato, glucocorticoides, salicilatos, AINEs o analgésicos pueden continuarse durante el tratamiento con Amgevita.

Pacientes pediátricos (4 a 17 años)	Dosis
15 kg (33 lbs) a menor a 30 kg (66 lbs)	20 mg en semanas alternas
Mayor o igual a 30 kg (66 lbs)	40 mg en semanas alternas

Adalimumab no se ha estudiado en niños menores de 2 años que padecen artritis idiopática juvenil poliarticular.

Enfermedad de crohn en pediatría:

Pacientes con enfermedad de crohn severamente activa y peso corporal menor a 40 kg: La dosis inicial (Día 1) es de 80 mg (dos inyecciones de 40 mg en el Día 1), seguidas de 40 mg dos semanas después (Día 15). Dos semanas después (Día 29) comenzar una dosis de mantenimiento de 20 mg en semanas alternas.

Pacientes con peso corporal mayor o igual a 40 kg: La dosis inicial (Día 1) es de 160 mg (cuatro inyecciones de 40 mg en el Día 1 o dos inyecciones de 40 mg diarias por dos días consecutivos), seguidas de 80 mg dos semanas después (Día 15). Dos semanas después (Día 29) comenzar una dosis de mantenimiento como sigue:

- Para enfermedad de crohn severamente activa, 40 mg en semanas alternas.
- Para enfermedad de crohn moderadamente activa, 20 mg en semanas alterna

Algunos pacientes pueden beneficiarse al incrementar la frecuencia a un esquema semanal si se experimenta una exacerbación o una respuesta inadecuada.

Adalimumab no ha sido estudiado en niños de menos de 6 años de edad con enfermedad de crohn.

Psoriasis en placa en pediatría: La dosis recomendada de Amgevita para pacientes con un peso corporal de 47 kg o más es de 40 mg por vía subcutánea, administrados una vez a la semana las dos primeras dosis, y las cada dos semanas las dosis posteriores.

La continuación de la terapia después de 16 semanas se debe considerar cuidadosamente en pacientes que no presenten respuesta dentro de este periodo.

En caso de que se indique el retratamiento con Amgevita, deberán seguirse las indicaciones anteriores sobre dosis y duración del tratamiento.

La seguridad de adalimumab en pacientes pediátricos con psoriasis en placa se ha evaluado durante una media de 13 meses.

No existen usos relevantes de adalimumab en niños menores de 4 años en esta indicación.

Vía de administración: Subcutánea

Condición de venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016012625 emitido mediante Acta No. 20 de 2016, numeral 3.1.3.12 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los productos de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 1 de Marzo de 2016
- Información para prescribir versión 1 de Marzo de 2016

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el plan de gestión de riesgos se hace necesario para concluir sobre la seguridad y eficacia del producto de la referencia, remite este documento al Grupo de Farmacovigilancia de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos para su preevaluación.

3.1.4. NUEVA ASOCIACIÓN

A) PRODUCTOS DE SÍNTESIS QUÍMICA

3.1.4.1 FAMIDAL®

Expediente : 20125291
Radicado : 2017043697
Fecha : 30/03/2017
Interesado : Grunenthal Colombiana S.A.
Fabricante : Laboratorios Andromaco S.A.

Composición: Cada ovulo vaginal contiene 150mg de Tinidazol + 100mg de Miconazol nitrato.

Forma farmacéutica: Óvulos vaginales

Indicaciones: Tratamiento local de infecciones urogenitales causadas por *Trichomonas vaginalis* y/o por *Cándida albicans*:

- Vulvovaginitis específicas (tricomoniasis, candidiasis)
- Vaginosis bacterianas (por *Gardnerella* o anaerobios)
- Vulvovaginitis mixtas
- Balanopostitis micótica

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los fármacos componentes o a excipientes del preparado.

Precauciones y Advertencias:

Precauciones en el uso:

Debe discontinuarse el uso del preparado si durante el tratamiento se producen reacciones de sensibilización o irritación.

No interrumpir el tratamiento durante el período de menstruación.

No se ha establecido la seguridad de su empleo en pacientes diabéticas.

No se recomienda la aplicación de Famidal Óvulos en pacientes que porten diafragmas contraceptivos uterinos, ya que puede interactuar con aquellos confeccionados con cierta clase de látex.

Embarazo y Lactancia:

Durante los 3 primeros meses de embarazo, sólo debe administrarse si el médico lo cree esencial para el bienestar de la paciente.

Interrumpir la lactancia durante el tratamiento.

Advertencias:

- No consumir bebidas alcohólicas durante el tratamiento
- Interrumpir la lactancia durante el tratamiento
- No usar en pacientes que portan contraceptivos

Reacciones adversas: Famidal Óvulos es muy bien tolerado en su aplicación vaginal.

En muy pocas pacientes se pueden presentar reacciones caracterizadas por ligera sensación de ardor. Cesa espontáneamente y no debe ser causa de interrupción del tratamiento.

Interacciones: No se han descrito a la fecha.

Vía de administración: Vaginal

Dosificación y Grupo etario: Aplicar profundamente en la vagina 1 óvulo una vez al día, antes de acostarse, durante 10 días seguidos.

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 nueva asociación
- Inserto allegado mediante radicado No. 2017043697
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 2017043697

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar las interacciones asociadas con el producto de la referencia.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe incluir dentro de precauciones y advertencias según lo conceptuado en el Acta No. 30 de 2016, numeral 3.6.3., lo siguiente:

Advertencias y precauciones:

Riesgo de presentar eventos hemorrágicos si este medicamento se usa concomitante con warfarina.

Monitorizar los niveles de tiempo de protrombina (PT) a los pacientes en tratamiento con warfarina incluso hasta dos semanas después de haber suspendido el tratamiento con miconazol, ya que ha habido reportes de casos de prolongación del PT durante ese periodo.

3.1.4.2 **DICLOFENACO 100mg + TIZANIDINA 2mg**
DICLOFENACO 100mg + TIZANIDINA 4mg
DICLOFENACO 100mg + TIZANIDINA 5mg
DICLOFENACO 75mg + TIZANIDINA 2mg
DICLOFENACO 75mg + TIZANIDINA 4mg
DICLOFENACO 75mg + TIZANIDINA 5mg
DICLOFENACO 50mg + TIZANIDINA 2mg
DICLOFENACO 50mg + TIZANIDINA 4mg
DICLOFENACO 50mg + TIZANIDINA 5mg

Expediente : 20124861
 Radicado : 2017037938
 Fecha : 21/03/2017

Interesado : Procaps S.A.
Fabricante : Procaps S.A.

Composición:
Cada cápsula blanda de gelatina contiene:

- 100mg de Diclofenaco + 2mg de Tizanidina
- 100mg de Diclofenaco + 4mg de Tizanidina
- 100mg de Diclofenaco + 5mg de Tizanidina
- 75mg de Diclofenaco + 2mg de Tizanidina
- 75mg de Diclofenaco + 4mg de Tizanidina
- 75mg de Diclofenaco + 5mg de Tizanidina
- 50mg de Diclofenaco + 2mg de Tizanidina
- 50mg de Diclofenaco + 4mg de Tizanidina
- 50mg de Diclofenaco + 5mg de Tizanidina

Forma farmacéutica: Cápsula Blanda de Gelatina con cubierta entérica.

Indicaciones: Espasmos dolorosos músculo-esqueléticos. Tizanidina está indicada en patologías espásticas y dolorosas músculo-esqueléticas, espasmos musculares dolorosos postquirúrgicos, enfermedades de la médula espinal debidas a procesos degenerativos, traumáticos, infecciones o tumorales. Síndromes musculares dolorosos, espasmos paravertebrales, lumbalgias y tortícolis. Espasticidad asociada a trastornos neurológicos, patologías de columna vertebral, hernia discal. Ibuprofeno es un antiinflamatorio no esteroide (AINE) con efectos analgésicos, que inhibe la síntesis de prostaglandinas proinflamatorias.

La asociación de Diclofenaco y Tizanidina posee las acciones farmacológicas de cada uno de los principios activos descritos y origina un sinergismo de potencialización de los efectos individuales.

Contraindicaciones: Tizanidina: miastenia, shock, niños de 12 años, hipersensibilidad al fármaco, insuficiencia respiratoria obstructiva o restrictiva severa. Asma bronquial. EPOC. Pacientes sometidos a asistencia respiratoria mecánica. Embarazo y lactancia. Uso concomitante de fluvoxamina.

Diclofenaco: Hipersensibilidad al fármaco. A los salicilatos o a otros AINE, niños menores de 12 años. Adminístrese con precaución a pacientes con asma, broncoespasmo, desórdenes de la coagulación, úlcera péptica o duodenal, enfermedad cardiovascular, falla renal o que estén recibiendo anticoagulantes cumarínicos.

Precauciones y Advertencias: La posología de Tizanidina deberá adecuarse cuidadosamente en pacientes con insuficiencia cardíaca o renal. Los pacientes, que conduzcan vehículos o manejen maquinarias deben ser prevenidos al iniciar el tratamiento, ya que pueden presentar mareos y somnolencia. Aún no ha sido establecida su inocuidad durante el embarazo y la lactancia, aunque no se han detectado efectos teratogénicos en los estudios preclínicos. Adminístrese con precaución en pacientes con insuficiencia hepática, hipotensión y pacientes con falla cardíaca congestiva o arritmias. En pacientes con falla renal severa reducir la dosis a la mitad y en mujeres que ingieren anticonceptivos orales.

El diclofenaco debe usarse con precaución en pacientes con antecedentes de úlcera péptica o duodenal, asma, broncoespasmo, embarazo, pacientes con insuficiencia renal. Control en pacientes hipertensos, especialmente con insuficiencia cardíaca o renal. Especial precaución en pacientes con diátesis hemorrágicas o anticoagulados. No tomar el medicamento si se han ingerido bebidas alcohólicas. La dosis de diclofenaco se debe reducir en pacientes que reciban ciclosporina.

Reacciones adversas: Los efectos secundarios a las dosis usuales de Tizanidina son raros y pasajeros. Los más frecuentes son boca seca, 11%, somnolencia en 10%, fatiga 9%, insomnio 6%, e hipotensión 3%.

Por el Diclofenaco se han reportado efectos gastrointestinales como náuseas, vómito y diarreas. Rara vez hemorragias, úlcera péptica. En casos aislados: trastornos hipogástricos (colitis hemorrágica y exacerbación de colitis ulcerativa). Sistema nervioso central: cefaleas, mareos, vértigo. Dermatológicos: rash o erupción cutánea. Hemáticos: ocasionalmente trombocitopenia, leucopenia, anemia hemolítica. Renales: raras veces insuficiencia renal aguda, alteraciones urinarias, síndrome nefrótico. Reacciones de hipersensibilidad (broncoespasmo, reacciones anafilácticas). Raras veces hepatitis con ictericia o sin ella.

Interacciones: Por su contenido de Tizanidina, no administrar concomitantemente con bebidas alcohólicas debido al riesgo de su efecto aditivo sobre el SNC. El empleo de agentes antihipertensivos o diuréticos puede potenciar la hipotensión arterial.

Por el diclofenaco, se debe tener precaución con el uso concomitante de diuréticos y antihipertensores (ejemplo, betabloqueantes, inhibidores de la ECA), metotrexato, otros AINE, corticoesteroides, e ISRS. Se recomienda controlar a los pacientes que reciben anticoagulantes, antiplaquetarios, así como controlar la glucemia si se usa junto con antidiabéticos. Se recomienda controlar la concentración sérica de litio o digoxina si se usan concomitantemente.

Vía de administración: Oral.

Dosificación y Grupo etario: Dosis recomendada: 1 cápsula blanda 2 a 3 veces al día de acuerdo a criterio médico. Dosis máxima de Tizanidina 36 mg/día. Dosis máxima de diclofenaco 200 mg/día.

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de la evaluación farmacológica nueva asociación, nueva forma farmacéutica y nueva concentración para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar estudios clínicos comparativos con información completa y adecuada calidad metodológica que sustente las ventajas de la asociación frente a los principios activos individuales con suficiente casuística, que sustente la seguridad y utilidad en las concentraciones e indicaciones solicitadas

3.1.4.3 ATORVASTATINA 40 mg + ÁCIDO FENOFÍBRICO 135 mg ATORVASTATINA 20 mg + ÁCIDO FENOFÍBRICO 135 mg

Expediente : 20123994
Radicado : 2017028099
Fecha : 02/03/2017
Interesado : Laboratorios Legrand S.A.
Fabricante : Laboratorios Legrand S.A.

Composición:

Cada tableta contiene 40mg de Atorvastatina + 135mg de Ácido Fenofíbrico

Cada tableta contiene 20mg de Atorvastatina + 135mg de Ácido Fenofíbrico

Forma farmacéutica: Tabletas Recubiertas

Indicaciones: Indicado como tratamiento complementario a la dieta y del manejo no farmacológico (como ejercicio, pérdida de peso), en pacientes con Hiperlipidemia mixta con riesgo cardiovascular elevado cuando los Triglicéridos y el Colesterol HDL no están adecuadamente controlados.

No se ha establecido ningún beneficio de Atorvastatina/Ácido Fenofíbrico en mortalidad y morbilidad cardiovascular por encima de los ya demostrados para la monoterapia con estatinas, ni la mortalidad en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2.

Contraindicaciones:

- Insuficiencia renal severa (Clearance de creatinina <30 mL/min)
- Pacientes con enfermedad Hepática (incluyendo cirrosis biliar y función hepática persistentemente anormal no explicada) e Insuficiencia Hepática o con elevaciones injustificadas y persistentes de las transaminasas séricas que superen el triple del valor máximo de normalidad.
- Enfermedad de la vesícula biliar
- Pancreatitis Aguda o crónica, excepto la Pancreatitis Aguda causada por hipertrigliceridemia severa
- Reacción fotoalérgica o fototóxica conocida durante el tratamiento con fibratos o ketoprofeno.
- Durante el embarazo, la lactancia y en mujeres en edad fértil que no empleen medidas anticonceptivas adecuadas
- Hipersensibilidad a uno de los principios activos (ácido fenófibrico, fenofibrato, atorvastatina), fenofibrato o cualquiera de los excipientes.

Precauciones y Advertencias: Pacientes ancianos (> 70 años)

La elección de la dosis para los pacientes ancianos se debe realizar con base en la función renal. La eficacia y seguridad en mayores de 70 años, utilizando las dosis recomendadas, son similares a las observadas en la población general.

Función Renal alterada

El tratamiento del ácido Fenófibrico debe ser iniciado a una dosis de 45 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (Clearance de creatinina de 30 a 80 mL/min) y sólo se debe aumentar después de la evaluación de los efectos en la función renal y los niveles de colesterol a estas dosis. Se debe evitar el uso en pacientes con alteraciones severas de la función renal. No es necesario un ajuste de la dosis para la Atorvastatina.

Función Hepática Alterada

La combinación No se han estudiado pacientes con enfermedad hepática. La atorvastatina se puede utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática y esta contraindicada en pacientes con enfermedad hepática activa. Debe utilizarse con precaución en pacientes que consuman cantidades importantes de alcohol y/o con antecedentes de enfermedad hepática.

Población Pediátrica

No está recomendado para su uso en niños menores de 18 años de edad debido a la falta de información de seguridad y de eficacia.

El uso de atorvastatina en niños se limita a un pequeño número de pacientes (edades 4 - 17 años) con dislipidemias graves, como hipercolesterolemia familiar homocigota. No se han evaluado los datos de seguridad en el crecimiento en esta población

Toxicidad Muscular(5,25,26,30)

El riesgo de toxicidad muscular severa puede estar incrementado si el fenofibrato o el ácido Fenófibrico es usado concomitantemente con Inhibidores de la HMG CoA reductasa. La Atorvastatina, como otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, puede afectar en raras ocasiones al músculo esquelético y producir mialgia, miositis y miopatía que pueden progresar a rabdomiolisis, una patología potencialmente mortal caracterizada por elevados niveles de creatina quinasa (CK) (> 10 veces el valor máximo de normalidad), mioglobulinemia y mioglobulinuria que puede producir insuficiencia renal.

Se debe usar con precaución esta combinación de terapias y los pacientes deben ser controlados estrictamente para detectar signos de toxicidad muscular.

Estudios específicos en voluntarios sanos han demostrado la ausencia de interacción farmacocinética clínicamente relevante con agentes reductores de lípidos como los inhibidores de la HMG-CoA reductasa (atorvastatina, fluvastatina, paravastatina, rosuvastatina y simvastatina) y ezetimibe, sin embargo no se puede descartar la existencia de una interacción farmacodinámica.

Antes de comenzar el tratamiento

Esta combinación se debe prescribir con precaución en aquellos pacientes con factores que pueden predisponer a la aparición de rabdomiolisis. Antes de comenzar el tratamiento con estatinas y/o Ácido Fenófibrico, se deben determinar los niveles de CK en las siguientes situaciones:

- Insuficiencia renal
 - Hipotiroidismo
 - Antecedentes personales o familiares de enfermedades musculares hereditarias
 - Antecedentes de toxicidad muscular por una estatina o un fibrato
 - Antecedentes de enfermedad hepática y/o cuando se consuman cantidades substanciales de alcohol
 - En ancianos (mayores de 70 años), la necesidad de estas determinaciones se debería valorar dependiendo de la existencia de otros factores predisponentes para el desarrollo de rabdomiolisis
 - Situaciones en las que se puede producir un aumento en los niveles plasmáticos, como interacciones y en poblaciones especiales, incluyendo subpoblaciones genéticas.
- En todas las circunstancias enumeradas anteriormente, debe valorarse el riesgo del tratamiento frente a su posible beneficio y, se recomienda la vigilancia clínica del paciente.

Si inicialmente los niveles de CK se encuentran significativamente elevados (> 5 veces el valor máximo de normalidad), el tratamiento no debe instaurarse.

Determinación de la creatina quinasa

Durante el tratamiento con medicamentos que aumenten las concentraciones plasmáticas de atorvastatina, se recomienda una dosis máxima de atorvastatina más baja. Además, en el caso de potentes inhibidores de la CYP3A4, debe considerarse una dosis inicial de atorvastatina más baja y se recomienda el seguimiento clínico de estos pacientes.

No se recomienda el uso concomitante de atorvastatina y ácido fusídico, por tanto puede considerarse la interrupción temporal del tratamiento con atorvastatina durante la terapia con ácido fusídico.

Enfermedad pulmonar intersticial

Excepcionalmente se han notificado casos de enfermedad pulmonar intersticial con algunas estatinas, especialmente en tratamientos a largo plazo.

Los síntomas que presenta pueden incluir disnea, tos no productiva y empeoramiento general (fatiga, pérdida de peso y fiebre). Si se sospecha que un paciente padece enfermedad pulmonar intersticial, debe interrumpirse el tratamiento con estatinas.

Reacciones adversas: Músculo Esquelético Los fibratos y las estatinas aumentan el riesgo de miositis o miopatía, y han sido asociados con rabdomiolisis.

La información proveniente de estudios observacionales sugiere que el riesgo de rabdomiolisis se incrementa cuando los fibratos son coadministrados con una estatina.

El riesgo de toxicidad severa parece aumentar en pacientes ancianos y en pacientes con diabetes, insuficiencia renal o hipotiroidismo.

Función Renal Elevaciones reversibles en los niveles séricos de creatinina se han reportado en pacientes que reciben Ácido Fenofibrato como monoterapia o co-administrado con estatinas, como también en pacientes en tratamiento con fenofibrato.

Las elevaciones en la creatinina sérica fueron generalmente estables en el tiempo sin evidencia de aumento continuo de la creatinina plasmática con la terapia a largo plazo y tendía a regresar a los niveles basales luego de la discontinuación del tratamiento.

Se desconoce el significado clínico de estas observaciones.

Función Hepática La administración como monoterapia o co-administrado con dosis bajas a moderadas de estatinas se ha asociado con incrementos en las transaminasas plasmáticas (AST/SGOT o ALT/SGPT).

La hepatitis hepatocelular y hepatitis crónica activa observada con la terapia con fenofibrato se ha reportado después de exposiciones de semanas o varios años. En casos extremadamente raros, se ha reportado cirrosis en asociación con hepatitis crónica activa.

Pancreatitis Se ha reportado pancreatitis en pacientes que toman medicamentos de la clase de los fibratos.

Este hecho puede representar una falla de eficacia en pacientes con hipertrigliceridemia severa, un efecto directo del fármaco, o un fenómeno secundario mediado a través de cálculos biliares o de la formación de sedimento con obstrucción del conducto biliar común.

Colelitiasis El Ácido Fenófibrico como fenofibrato, clofibrato y gemfibrozil, puede causar un aumento de la excreción de colesterol en la bilis y por lo tanto dar lugar a la colelitiasis

Interacciones: Gemfibrozilo/derivados del ácido fíbrico

El uso de fibratos se ha asociado ocasionalmente con acontecimientos relacionados con el músculo, incluyendo rabdomiolísis.

El riesgo estos acontecimientos puede aumentar con la administración concomitante de derivados del ácido fíbrico y atorvastatina. Si su administración concomitante no puede evitarse, debe utilizarse la dosis más baja posible de atorvastatina para alcanzar el objetivo terapéutico y debe monitorizarse adecuadamente al paciente.

Ezetimiba

El uso de ezetimiba en monoterapia se asocia con acontecimientos relacionados con el músculo, incluyendo rabdomiolísis. El riesgo de esos acontecimientos puede por tanto estar aumentado con el uso concomitante de ezetimiba y atorvastatina. Se recomienda una adecuada monitorización clínica de estos pacientes.

Anticoagulantes Orales.

Se debe tener precaución cuando es administrado en conjunto con anticoagulantes orales cumarínicos. Se puede potenciar los efectos anticoagulantes de estos agentes ocasionando prolongación del tiempo de protrombina/INR.

El control frecuente del tiempo de protrombina/INR y el ajuste de dosis del anticoagulante oral está recomendado hasta que el tiempo de protrombina/INR se ha estabilizado a fin de prevenir complicaciones hemorrágicas.

Warfarina

En un ensayo clínico en pacientes que recibían tratamiento crónico con Warfarina, la administración concomitante de 80 mg al día de atorvastatina con Warfarina produjo una pequeña reducción de aproximadamente 1,7 segundos en el tiempo de protrombina durante los primeros 4 días de tratamiento, que volvió a la normalidad en 15 días de tratamiento con atorvastatina.

Aunque solo se han notificado muy raros casos de interacciones clínicamente significativas con anticoagulantes, debe determinarse el tiempo de protrombina antes de iniciar el tratamiento con atorvastatina en pacientes que reciban anticoagulantes cumarínicos y con una frecuencia suficiente al inicio del tratamiento para asegurar que no se produce una alteración significativa del tiempo de protrombina.

Una vez que se haya determinado el tiempo de protrombina, podrán monitorizarse los tiempos de protrombina a los intervalos normalmente recomendados para los pacientes que reciben anticoagulantes cumarínicos.

Si se cambia la dosis o se interrumpe el tratamiento con atorvastatina, debe repetirse el mismo procedimiento.

El tratamiento con atorvastatina no se ha asociado con hemorragias o cambios en el tiempo de protrombina en pacientes que no reciben anticoagulantes.

Ciclosporina

Debido a que la ciclosporina puede producir nefrotoxicidad con disminución del clearance de creatinina y aumento en la creatinina sérica, y dado que la excreción renal es la primera vía de eliminación de los fármacos de la clase de los fibratos existe riesgo de interacción de una interacción que produzca deterioro de la función renal.

Se deben considerar cuidadosamente los beneficios y riesgos de usar esta combinación con inmunosupresores y otros agentes potencialmente nefrotóxicos debe ser cuidadosamente considerada, empleándose la dosis efectiva mínima.

Ácido fusídico

No se han realizado estudios de interacción con atorvastatina y el ácido fusídico. Como con otras estatinas, en la experiencia pos-comercialización cuando atorvastatina y ácido fusídico se han administrado concomitantemente, se han notificado acontecimientos relacionados con el músculo, incluyendo rabdomiolisis.

Se desconoce el mecanismo de esa interacción. Debe monitorizarse cuidadosamente a los pacientes y podría ser adecuada la interrupción del tratamiento con atorvastatina. Hipoglicemiantes Orales.

En voluntarios sanos, no se demostraron interacciones farmacocinéticas clínicamente relevantes entre fenofibrato o ácido Fenofibrico y rosiglitazone, metformina o glimepiride. No se requiere ajustar las dosis.

Glitazonas.

Algunos casos de reducción paradójica reversible del Colesterol HDL han sido reportados durante la administración concomitante de fenofibrato y glitazonas. Por lo tanto, se recomienda controlar el Colesterol HDL si uno de estos componentes es agregado al otro y también detener el tratamiento si el colesterol HDL es muy bajo.

Agentes Gastrointestinales.

En voluntarios sanos, no se han demostrado interacciones farmacocinéticas entre fenofibrato o ácido fenofibrico y omeprazol.

Sistema Enzimático Citocromo P450.

Estudios in vitro en los que se usaron microsomas hepáticos humanos indican que el ácido fenofibrico no es un inhibidor de las isoformas del citocromo (CYP) P450 CYP3A4, CYP206, CYP2E1 o CYP1A2. Es un inhibidor débil de CYP2C8, CYP2C19 y CYP2A6, y un inhibidor leve a moderado de CYP2C9 a concentraciones terapéuticas.

La Atorvastatina se metaboliza por la vía del citocromo P450 3A4 (CYP3A4) y es sustrato de las proteínas transportadoras, como por ejemplo, el transportador hepático OATP1B1.

La administración concomitante de medicamentos que son inhibidores de la CYP3A4 o de proteínas transportadoras puede producir niveles elevados de las concentraciones plasmáticas de atorvastatina y un aumento del riesgo de miopatía.

El riesgo también puede estar aumentado por la administración concomitante de atorvastatina con otros medicamentos con potencial para inducir miopatía, como derivados del ácido fibrico y ezetimiba.

Inhibidores de la CYP3A4

Los inhibidores potentes de la CYP3A4 han demostrado que producen concentraciones notablemente elevadas de atorvastatina. Debe evitarse en lo posible, la administración concomitante de inhibidores potentes de la CYP3A4 (por ejemplo, ciclosporina, telitromicina, claritromicina, delavirdina, estiropentol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol e inhibidores de la proteasa del VIH incluyendo ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, etc). En los casos que no pueda evitarse la administración concomitante de estos medicamentos con atorvastatina, se debe considerar el uso de dosis inicial y máxima inferiores de atorvastatina y se recomienda el adecuado seguimiento clínico del paciente.

Los inhibidores moderados de la CYP3A4 (por ejemplo, eritromicina, diltiazem, verapamilo y fluconazol) pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de

atorvastatina. Se ha observado un aumento en el riesgo de miopatía con el uso de eritromicina en combinación con estatinas.

No se han realizado estudios de interacción para evaluar los efectos de amiodarona o verapamilo sobre atorvastatina. Se sabe que tanto amiodarona como verapamilo inhiben la actividad de la CYP3A4 y que su administración concomitante con atorvastatina puede llevar a una mayor exposición a atorvastatina. Por tanto, debe considerarse una dosis máxima de atorvastatina más baja y se recomienda el adecuado seguimiento clínico del paciente cuando se usa con inhibidores moderados de la CYP3A4. Se recomienda el adecuado seguimiento clínico tras el inicio o tras un ajuste de dosis del inhibidor.

Inductores de la CYP3A4

La administración conjunta de atorvastatina con inductores del citocromo P450 3A4 (por ejemplo, efavirenz, rifampicina, hierba de San Juan) puede reducir de forma variable las concentraciones plasmáticas de atorvastatina.

Debido al mecanismo de interacción doble de la rifampicina, (inducción del citocromo P450 3A4 e inhibición del transportador OATP1B1 del hepatocito), se recomienda la administración simultánea de atorvastatina con rifampicina, ya que la administración de atorvastatina tras la administración de rifampicina se ha asociado con una reducción significativa de las concentraciones plasmáticas de atorvastatina.

Sin embargo, se desconoce el efecto de rifampicina sobre las concentraciones de atorvastatina en los hepatocitos, no obstante, si no se puede evitar la administración concomitante, se debe monitorizar cuidadosamente la eficacia en los pacientes.

Inhibidores de las proteínas transportadoras

Los inhibidores de las proteínas transportadoras (por ejemplo, ciclosporina) pueden aumentar la exposición sistémica a atorvastatina. Se desconoce el efecto de la inhibición de los transportadores hepáticos sobre las concentraciones de atorvastatina en el hepatocito.

Si su administración concomitante no puede evitarse, se recomienda la reducción de la dosis y el seguimiento clínico de la eficacia

Digoxina

Cuando se administraron conjuntamente con dosis múltiples de digoxina y 10 mg de atorvastatina, las concentraciones plasmáticas en el estado estacionario de digoxina aumentaron ligeramente.

Los pacientes tratados con digoxina deben ser monitorizados de forma adecuada.

Anticonceptivos orales

La administración conjunta de atorvastatina con anticonceptivos orales produjo un aumento de las concentraciones plasmáticas de noretindrona y etinil estradiol.

Vía de administración: Vía oral

Dosificación y Grupo etario: Según fórmula médica

Los pacientes sometidos a una dieta adecuada para reducir niveles de lípidos antes de recibir Atorvastatina/Acido Fenofibrico como monoterapia, y deben continuar con la dieta durante el tratamiento.

La dosis diaria de atorvastatina se toma en una única toma y se puede administrar a cualquier hora con o sin las comidas.

Los niveles plasmáticos de lípidos deben ser controlados periódicamente. La dosis debe individualizarse de acuerdo a los niveles basales de Colesterol.

La dosis máxima del ácido Fenofibrico es de 135 mg una vez al día. La dosis inicial habitual de la atorvastatina es de 10 mg una vez al día. El ajuste de la dosis debe hacerse a intervalos de 4 semanas. La dosis máxima de atorvastatina es de 40 mg una vez al día.

La coadministración con la dosis máxima (80 mg) de atorvastatina no ha sido evaluada en estudios clínicos y debe ser evitada a menos que se espere que los beneficios superen a los riesgos.

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 nueva asociación para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar información adicional a mas largo plazo y con mayor casuística con el fin de evaluar el balance beneficio riesgo teniendo en cuenta los riesgos de efectos adversos relacionados con miopatia de la asociación de los principios activos.

3.1.4.4 COMPLEGEL VASCULAR.

Expediente : 20118529
 Radicado : 2016158838 / 2017048755
 Fecha : 07/04/2017

Interesado : Laboratorios Siegfried S.A.S.
Fabricante : Roemmers S.A.I.C.F.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 100 mg de citicolina + 4.5 mg de dihidroergotoxina mesilato.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: Como adyuvante para el tratamiento sintomático de ciertas disfunciones intelectuales, afectivas, somáticas y del comportamiento producidas por disminuciones leves del desempeño cerebral de origen neuronal, metabólico o arteriosclerótico. Tales disfunciones pueden manifestarse en forma de vértigos, falta de concentración, desorientación, disfunción de la memoria, falta de iniciativa, humor depresivo, insociabilidad, así como dificultades en la realización de las actividades cotidianas y los cuidados corporales.

Contraindicaciones: Antecedentes de hipersensibilidad a la Citicolina, a la Dihidroergotoxina, o a cualquiera de los componentes del medicamento. Psicosis aguda o crónica. Hipertonía del sistema nervioso parasimpático.

Hipertensión endocraneana. Fase aguda del accidente cerebrovascular hemorrágico. No debe administrarse con medicamentos que contengan meclofenoxato. Enfermedades vasculares (antecedentes de accidentes cerebrovasculares, síndrome de Raynaud), arteritis temporal, enfermedades coronarias (angina de pecho, incluyendo isquemia asintomática), problemas hepáticos graves y septicemia. No debe utilizarse como tratamiento en la insuficiencia veno-linfática. No debe utilizarse como tratamiento coadyuvante de la claudicación intermitente en enfermedad oclusiva periférica; de la disminución de la agudeza visual y alteraciones del campo visual (de presumible origen vascular). No utilizar en retinopatías agudas o de origen vascular, profilaxis de migraña ni hipotensión ortostática. Embarazo. Lactancia.

Precauciones y Advertencias: Se recomienda administrar con precaución a pacientes con insuficiencia renal grave o bradicardia severa. Puede provocar asma, especialmente en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico, fibrosis retroperitoneal, cardíaca, pulmonar o pleural, ergotismo severo (Cuadro que incluye vasoconstricción periférica).

Embarazo: No existen datos suficientes sobre la utilización de Complegel Vascular en mujeres embarazadas. El uso de Complegel Vascular está contraindicado durante el embarazo.

Lactancia: Complegel Vascular no debe administrarse durante la lactancia.

Hipertensión endocraneana. Fase aguda del accidente cerebrovascular hemorrágico. No debe administrarse con medicamentos que contengan meclofenoxato. Enfermedades vasculares (antecedentes de accidentes cerebrovasculares, síndrome de Raynaud), arteritis temporal, enfermedades coronarias (angina de pecho, incluyendo isquemia asintomática), problemas hepáticos graves y septicemia. No debe utilizarse como tratamiento en la insuficiencia veno-linfática. No debe utilizarse como tratamiento coadyuvante de la claudicación intermitente en enfermedad oclusiva periférica; de la disminución de la agudeza visual y alteraciones del campo visual (de presumible origen vascular). No utilizar en retinopatías agudas o de origen vascular, profilaxis de migraña ni hipotensión ortostática. Embarazo. Lactancia

Precauciones y Advertencias: Se recomienda administrar con precaución a pacientes con insuficiencia renal grave o bradicardia severa. Puede provocar asma, especialmente en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico, fibrosis retroperitoneal, cardíaca, pulmonar o pleural, ergotismo severo (Cuadro que incluye vasoconstricción periférica).

Embarazo: No existen datos suficientes sobre la utilización de Complegel Vascular en mujeres embarazadas. El uso de Complegel Vascular está contraindicado durante el embarazo.

Lactancia: Complegel Vascular no debe administrarse durante la lactancia.

Uso Pediátrico: No existen antecedentes sobre la eficacia y la seguridad de Complegel Vascular en niños y adolescentes

Reacciones adversas: Cardiovasculares: Hipertensión arterial, hipotensión arterial, hipotensión ortostática, bradicardia.

De la piel y del tejido subcutáneo: Rubor, urticaria, exantemas, púrpura, rash.

Gastrointestinales: Náuseas, vómitos, malestar abdominal, diarrea ocasional.

Neurológicas: Cefalea, vértigo, estimulación parasimpática.

Genitourinarios: Fibrosis retroperitoneal.

Psiquiátricos: Excitación, alucinaciones.

Respiratorias: congestión nasal, disnea.

Generales: Escalofríos, edema; fibrosis cardíaca, retroperitoneal, pleuropulmonar

Interacciones: Citicolina: Potencia los efectos de los medicamentos que contienen L-Dopa. No debe administrarse conjuntamente con medicamentos que contengan meclofenoxato.

Dihidroergotoxina: Puede aumentar los efectos de los nitratos y de los antihipertensivos. Debe evitarse la administración concomitante con inhibidores del citocromo P450 como los antibióticos macrólidos (claritromicina, eritromicina, etc.), antimicóticos azólicos

(ketoconazol, itraconazol), inhibidores de la proteasa (ritonavir, indinavir) o cimetidina porque puede producirse un aumento de la concentración plasmática de la Dihidroergotoxina y vasoconstricción periférica.

Se debe observar prudencia en pacientes que sufran de bradicardia grave, problemas hepáticos leves o insuficiencia renal grave.

Conviene supervisar en consecuencia a los pacientes con alteración ligera a moderada de la función hepática. Se recomienda establecer una dosis inicial más baja y considerar reducir eventualmente la dosis de mantenimiento. Los comprimidos de Complegel Vascular contienen lactosa, por lo que no debería administrarse a pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia grave de lactasa o mala absorción de glucosa-galactosa

Vía de administración: Vía oral

Dosificación y Grupo etario: Dosis habitual: 1 comprimido por día, con el desayuno. En los pacientes con insuficiencia cerebral o cefaleas, la mejoría es generalmente progresiva y se manifiesta luego de 3 ó 4 semanas aproximadamente. Tratamientos prolongados pueden estar indicados y repetirse de ser necesario.

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017004884 emitido mediante Acta No. 03 de 2017, numeral 3.1.4.4 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de la evaluación farmacológica de la nueva asociación y nueva concentración para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado no presentó respuesta satisfactoria al concepto emitido mediante Acta No. 03 de 2017, numeral 3.1.4.4., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar el producto de la referencia por cuanto el interesado no aporta elementos validos que permitan modificar el concepto al respecto por lo que se ratifica que de acuerdo a las indicaciones solicitadas es necesario aportar evidencia con estudios clínicos bien diseñados y con una casuística adecuada que permita concluir favorablemente sobre la real utilidad y seguridad del producto en las indicaciones solicitadas.

3.1.4.6 OVUGEL

Expediente : 20118537
Radicado : 2016158878 / 2017048754
Fecha : 07/04/2017
Interesado : Laboratorios Siegfried S.A.S.
Fabricante : Catalent Argentina S.A.I.C

Composición: Cada capsula vaginal contiene 400mg de Metronidazol + 100mg de Nitrato de Miconazol + 45mg de Sulfato de Neomicina + 15mg de Centella Asiática (extracto)+ 5mg de Sulfato de Polimixina

Forma farmacéutica: Cápsulas blandas vaginales (óvulos)

Indicaciones: Tratamiento de infecciones vaginales

Contraindicaciones: No administrar a pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a alguno de los componentes de la formulación. Si bien la absorción por esta vía no es significativa, no se aconseja su administración durante el primer trimestre del embarazo.

Precauciones y Advertencias: Embarazo: No debe administrarse durante el primer trimestre, posteriormente el médico deberá evaluar los beneficios y riesgos potenciales de su empleo.

Lactancia: Si bien la absorción es muy baja, su administración queda a criterio del médico.

Reacciones adversas: Las reacciones adversas son de tipo local: sensación de ardor o de irritación, prurito.

Interacciones: El uso concurrente con anticoagulantes orales como la warfarina o los dicumarínicos puede provocar aumento del tiempo de protrombina y tendencia al sangrado. El consumo de alcohol durante el tratamiento puede provocar vómitos, sudoración, hipotensión (efecto antabus).

Vía de administración: Vaginal

Dosificación y Grupo etario: Adultos: Una cápsula colocada por vía vaginal profunda, por la noche al acostarse, durante 6 a 12 días.

Ovugel no está indicado en niños.

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017003714 emitido mediante Acta No. 03 de 2017, numeral 3.1.4.1., con el fin de continuar con el proceso de aprobación de la evaluación nueva asociación, nueva forma farmacéutica y nueva concentración para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado no presentó repuesta satisfactoria al concepto emitido mediante Acta No. 03 de 2017, numeral 3.1.4.1., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora se ratifica el concepto del Acta por cuanto el interesado no allega información que desvirtue el concepto, lo allegado corresponde a un estudio abierto observacional prospectivo con alto riesgo de sesgo que no permite establecer la eficacia real de la asociación propuesta y sus riesgos potenciales.

3.1.5. NUEVA FORMA FARMACEUTICA

A) PRODUCTOS DE SÍNTESIS QUÍMICA

3.1.5.1 ATOVAROL 80 mg

Expediente : 20124858
 Radicado : 2017037904
 Fecha : 21/03/2017
 Interesado : Procaps S.A.
 Fabricante : Procaps S.A.

Composición: Cada capsula blanda de gelatina contiene 80mg de Atorvastatina

Forma farmacéutica: Capsula blanda

Indicaciones: No diligencio.

Contraindicaciones: No diligencio.

Precauciones y Advertencias: No diligencio.

Reacciones adversas: No diligencio.

Interacciones: No diligencio.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario: No diligencio.

Condición de venta: Con formula medica

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

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora requiere informacion de seguridad y eficacia completa en el tramite de evaluacion farmacológica del producto de la referencia; por lo anterior el interesado debe allegar el formulario completamente diligenciado en los puntos a evaluar.

3.1.5.2 ISONIAZIDA

Expediente : 20123705
 Radicado : 2017024552
 Fecha : 24/02/2017
 Interesado : Advance Scientific de Colombia S.A.S.
 Fabricante : Yuria-Pharm LTD

Composición: Cada 5mL contiene 100mg de Isoniazida

Forma farmacéutica: Jarabe

Indicaciones: Isoniazida se utiliza para tratar la tuberculosis dentro de los pulmones (tuberculosis pulmonar) y fuera de los pulmones (tuberculosis extrapulmonar).

Tuberculosis (cualquier localización, en adultos y niños, para tratamiento y profilaxis, así como parte de una terapia de combinación).

Contraindicaciones: No tome Isoniazida si:

- Es alérgico a Isoniazida o a cualquiera de los demás componentes de Isoniazida.
 - Ha tenido problemas hepáticos graves después de tomar cualquier medicamento.
- Si cualquiera de los casos anteriores se aplica a usted, hable con su médico o farmacéutico.
- Hipersensibilidad a la isoniazida o a los excipientes del medicamento.
 - epilepsia, espasmofilia.

- psicosis severa (incluyendo historia de la misma).
- poliomiélitis (incluyendo historia de la misma).
- hepatitis tóxica, incluyendo historia de la misma, causada por la administración de derivados de hidracina del ácido isonicotínico (ftivazid etc.).
- falla hepática y / o renal aguda.
- aterosclerosis expresada
- lactancia.

La administración de dosis de isoniazida por encima de 10 mg/kg está contraindicada en mujeres embarazadas, pacientes con enfermedad cardíaca pulmonar severa grado III enfermedad cardíaca pulmonar severa grado II e hipertensión arterial III, enfermedad cardíaca isquémica, neuropatía, falla renal crónica, hepatitis en fase aguda, cirrosis del hígado, asma bronquial, psoriasis, eczema en fase aguda, hipotiroidismo, y mixedema.

Precauciones y Advertencias: Consulte con su médico antes de tomar Isoniazida si:

- Tiene epilepsia o ha tenido convulsiones (ataques)
- Tiene poliomielitis (incluyendo su historia);
- Tiene diabetes;
- Bebe mucho alcohol regularmente;
- Tiene, o ha tenido, problemas con el hígado o los riñones
- Usted sufre o ha sufrido de psicosis (trastornos mentales con alucinaciones o delirios);
- Usted está desnutrido (muy desnutrido);
- Tiene hipertensión arterial, cardiopatía isquémica;
- Tiene asma bronquial;
- Tiene hipotiroidismo y mixedema;
- Tiene psoriasis, eccema en la fase aguda;
- Tiene tuberculosis extrapulmonar (fuera de los pulmones).

Dígale a su médico si usted está tomando alguno de los siguientes medicamentos:

- Stavudina (utilizada para el tratamiento del VIH);
- Anticoagulantes (warfarina);
- Cualquier medicamento para el tratamiento de la epilepsia como carbamazepina, fenitoína, valproato);
- Disulfiram (para el tratamiento del alcoholismo);
- Rifampicina, etambutol, pirazinamida, ácido paraaminosalicílico o cualquier otro medicamento utilizado para tratar la tuberculosis;
- Antibióticos: fluorquinolonas (por ejemplo, ofloxacina, ciprofloxacina), sulfanilamida (por ejemplo, co-trimoxazol), macrólidos (por ejemplo, claritromicina, azitromicina, roxitromicina);
- Benzodiazepina (para el tratamiento de la ansiedad);
- Levodopa (para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson);
- Itraconazol o ketaconazol (para el tratamiento de infecciones fúngicas);
- Glucocorticosteroides;
- Teofilina;

- Zalcitabina (para el tratamiento del VIH);
- Vitamina y ácido glutamínico;
- Difenilhidantoína;
- Cualquier otro medicamento, incluyendo medicamentos obtenidos sin receta médica.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada, tratando de quedar embarazada o amamantando, consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar Isoniazida.

Advertencias especiales y precauciones para su uso.

La monoterapia con Isoniazida lleva a la creación de cepas tolerantes de micobacteria, razón por la cual la medicación es administrada en combinación con otros agentes antituberculosos. Se debe usar la dosis correcta con base en la capacidad de inactivación de isoniazida. Antes de prescribir isoniazida, se debe determinar la rata de su inactivación, con base en el contenido de sustancia activa en la sangre y en la orina. En pacientes con inactivación rápida, se prescriben mayores dosis de isoniazida. Para aliviar los efectos secundarios, la administración concurrente de clorhidrato de piridoxina (oral o intramuscular) o ácido glutamínico, thiamini chloridum o thiamini bromidum (intramuscular), sal de sodio de trifosfato de adenosina son prescritos.

El monitoreo de la función hepática es necesario para todos los pacientes durante el tratamiento.

En pacientes con enfermedades hepáticas, se deben tomar medidas especiales de precaución. Cualquier deterioro de la función hepática es una indicación para detener la terapia con el medicamento. Si el nivel de ACT en el suero de la sangre se incrementa en más de tres veces, o si el nivel de bilirubina aumenta, se debe parar la terapia con el medicamento.

Se debe tener precaución al prescribir isoniazida a pacientes con diabetes mellitus, alcoholismo crónico, enfermedades severas del hígado o de los riñones, o pacientes que reciban otros agentes hepatotóxicos potenciales.

El riesgo de hepatotoxicidad inducida por la isoniazida aumenta en pacientes de más de 35 años de edad, particularmente mujeres, personas con inactivación de drogas lenta, pacientes infectados con VIH, pacientes mal nutridos, y pacientes con neuropatía.

Se debe detener la terapia con el medicamento tras los primeros síntomas de hepatitis (malestar, fatiga, náusea, pérdida del apetito).

Isoniazida está contraindicada en pacientes con reacciones adversas severas a las drogas, incluyendo enfermedades hepáticas inducidas por medicamentos.

Drogas del medicamento de más de 10 mg/kg no son recomendadas durante el embarazo, enfermedad cardíaca pulmonar severa grado III, hipertensión arterial grado II y III, enfermedad cardíaca isquémica, neuropatía, asma bronquial, psoriasis, eczema en fase aguda e hipotiroidismo.

Isoniazida no debe ser prescrita para pacientes con epilepsia y espasmo-filia. Se debe tener cuidado al prescribir isoniazida en pacientes con historia de psicosis. Pacientes con diabetes mellitus pueden exhibir un resultado positivo en el examen de glicosuria. Pacientes con riesgo de neuropatía o déficit de piridoxina (pacientes con diabetes, alcoholismo crónico, hipotrofia, falla renal terminal, así como pacientes embarazadas o VIH Positivos) debe prescribirse piridoxina.

Isoniazida no debe ser tomada durante las comidas. Los estudios muestran que la bio disponibilidad de isoniazida se ve reducida de forma considerable cuando se toma con las comidas. El uso de alcohol durante el tratamiento con la medicación está prohibido.

Efecto sobre la capacidad de manejar vehículos y usar otra maquinaria.

No hay datos que puedan indicar que isoniacida puede afectar el tiempo de reacción al conducir y al operar maquinaria. Los choferes y operadores de maquinaria deben tomar en consideración los posibles efectos secundarios del sistema nervioso, los cuales pueden afectar la capacidad de concentración y el tiempo de reacción

Reacciones adversas: Como todos los medicamentos, Isoniazida puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Deje de tomar Isoniazida y obtenga ayuda médica inmediata si tiene alguno de los siguientes síntomas:

- Amarillamiento de la piel o la parte blanca de los ojos (ictericia)
 - Sentirse o estar enfermo
 - Pérdida de apetito
- Cansancio
- Debilidad.

Usted puede estar desarrollando un problema serio con su hígado.

Otros efectos secundarios:

- Convulsiones (ataques)
- Dolor de estómago severo

Trastornos del tejido conectivo tales como el síndrome de Lupus que pueden afectar la piel y los riñones (los síntomas pueden incluir una erupción en forma de mariposa sobre las mejillas y la nariz, cansancio, una temperatura alta, sensación de estar enfermo, dolor en las articulaciones y pérdida de peso) Reacciones tales como alucinaciones y delirios.

Trastornos de la sangre que pueden hacer que usted tenga más probabilidades de tener infecciones niveles altos de azúcar en la sangre, aunque puede no notar ningún

síntoma Acidosis (malestar del equilibrio ácido en el cuerpo) que puede hacer que se sienta o enferme, somnolencia o tener aliento que huele a "gotas de pera"

Ginecomastia (aumento del tamaño de los senos en los hombres)

Bajos niveles de vitamina B6 y problemas de nutrición. Esto puede hacer que usted se sienta irritable, tiene dificultad para dormir, los músculos débiles, grietas en la esquina de la boca o perder peso problemas oculares como trastornos visuales y dolor en los ojos

- Si tiene problemas severos con sus riñones, puede perder la audición y tener zumbidos en los oídos
- Hormigueo o entumecimiento en las manos o pies (agujas y agujas)
- Náuseas, vómitos, estreñimiento
- Dificultad para comenzar a orinar
- Vuelco en el estómago y diarrea

Fiebre

- Sentirse y estar enfermo
- Pérdida de apetito y escalofríos
- Boca seca
- Dolores de cabeza, irritabilidad, nerviosismo
- Reflejos hiperactivos

Menorragia en las mujeres

- Hipertensión arterial, palpitaciones cardíacas, dolor esternal y cardíaco Psicosis
- Mareo o sensación si la habitación está dando vueltas (vértigo)
- Erupción cutánea o picazón erupción cutánea o descamación de la piel.

Los efectos secundarios con este medicamento son más comunes en personas mayores de 35 años y en personas que rompen con Isoniazida más lentamente. El riesgo de tener efectos secundarios aumenta con altas dosis de isoniazida.

Si considera que alguno de estos efectos adversos es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico inmediatamente.

En pacientes con inactivación lenta de isoniazida, el riesgo de manifestaciones tóxicas del medicamento se aumenta.

Tracto Digestivo: náusea, vómito, constipación, boca seca, abdominal incomodidad, anorexia, pancreatitis aguda.

Sistema Inmune: reacciones alérgicas relativas a la hipersensibilidad, tales como fiebre, irritación de la piel (salpullido morbiliforme, dermatitis maculopapular, dermatitis purpura o exfoliativa), rasquiña, neumonitis intersticial, linfadenopatía y vasculitis; posible agravación de lupus eritematoso sistémico o manifestación de síndrome parecido al lupus.

Sistema Nervioso: dolores de cabeza, neuropatía periférica, vértigo, convulsiones, neuritis del nervio óptico, atrofia del nervio óptico, hiperreflexia, aumento de la frecuencia de ataques en pacientes con epilepsia, encefalopatía tóxica, disrupciones de la memoria, , insomnio, reacciones psicóticas (psicosis tóxica), desde pequeños cambios de personalidad hasta desórdenes psicológicos considerables, que normalmente desaparecerían después de que la terapia médica cesa; pérdida de la audición y tímbrs en los oídos en pacientes con enfermedad renal terminal.

Sistema Cardiovascular: hipertensión arterial, palpitación cardiaca, dolor esternal y del corazón, agravación de la isquemia del miocardio en pacientes mayores.

Sistema Urinario: estranguria.

Sistema Hepatobiliar: daño hepático, aumento de los niveles de fermento hepático, ictericia, hepatitis, falla hepática fulminante que puede causar necrosis (especialmente en pacientes mayores de 35), bilirubinemia, bilirubinuria.

Sistema endocrino y reacciones metabólicas: déficit de piridoxina, que influye en la conversión de triptófano en ácido nicotínico; pelagra, ginecomastia en varones, menorragia en mujeres, Síndrome de Cushing, hiperglicemia, acidosis.

Sistema Hematopoyético: anemia hemolítica y aplástica, anemia sideroblástica, trombocitopenia, agranulocitosis, eosinofilia.

Sistema Músculo - esqueleto: síndrome reumatoide.

Reacciones de la Piel: eritema multiforme, síndrome de Stevens-Jonson, necrólisis epidérmica tóxica.

Otros efectos secundarios: malestar, astenia; posibles síndromes de abstinencia al parar la terapia con el medicamento, incluyendo dolor de cabeza, insomnio, irritabilidad, nerviosismo.

Interacciones:El uso concomitante de acetaminofén con isoniazida puede incrementar el potencial de hepatotoxicidad y , posiblemente, nefrotoxicidad; la isoniazida induce el CYP450, resultando una mayor proporción de acetaminofén convertido en metabolito tóxico.

El uso concomitante de ketoconazol con isoniazida ha sido reportado que reduce las concentraciones séricas del azol. El uso concurrente de isoniazida puede incrementar el riesgo de hepatotoxicidad por rifampicina, especialmente en pacientes con enfermedad hepática preexistente o acetiladores rápidos.

La isoniazida inhibe el metabolismo de la fenitoína, resultando en incrementos en las concentraciones séricas y toxicidad por el anticonvulsivante; incrementa también las concentraciones de carbamazepina, así como el propio riesgo de hepatotoxicidad dada la inducción que ejerce la carbamazepina sobre el metabolismo de la isoniazida [48].

La isoniazida inhibe el metabolismo de las benzodiazepinas, las monoamino-oxidasas e histaminasas, igualmente no debe ser administrada con alimentos dado que se reduce su biodisponibilidad.

Interacción del medicamento con otras formas de interacción.

El prescribir isoniazida a pacientes con inactivación de medicamentos lenta y uso concurrente de ácido paraaminosalicílico puede aumentar la concentración de droga en tejidos, lo que lleva a un mayor riesgo de efectos secundarios.

Isoniazida puede desacelerar el metabolismo del hígado de algunas medicinas, lo que da como resultado una mayor toxicidad. Tales drogas incluyen: carbamazepina, primidone, phenytoin, diazepam, triazolam, chlorzoxazone, disulfiram.

Isoniazida puede reducir el resultado terapéutico de levodopa.

La administración concurrente de isoniazida:

con rifampicina – aumento del riesgo de daño hepático.

con glucocorticosteroides – aumento del metabolismo y eliminación de isoniazida.

con itraconazole – posible considerable reducción de concentración de isoniazida en el suero sanguíneo llevando a una falta de efecto terapéutico. No se recomienda la administración concurrente.

con ketoconazole – puede reducir el nivel de ketoconazole en el suero sanguíneo: la concentración de droga en la sangre debe ser monitoreada y se debe aumentar la dosis de la misma si es necesario.

con acetaminofén – aumenta la toxicidad de éste al generar y acumular metabolitos tóxicos en el hígado, lo que puede causar efectos secundarios severos.

con teofilina – aumenta la concentración de teofilina en el plasma sanguíneo; los niveles de teofilina en la sangre deben ser monitoreados y la dosis de la droga debe ser ajustada de conformidad.

Con valproate – aumenta la concentración de valproate en el plasma sanguíneo: se deben ajustar las dosis de valproate.

con stavudine – aumento del riesgo de neuropatía sensora distal.

con zalcitabin en pacientes infectados con HIV—dobla la remoción de isoniazida. Las concentraciones de isoniazida y zalcitabin deben ser monitoreadas para garantizar el efecto terapéutico.

con vitamina B6 y ácido glutámico– reduce la probabilidad de efectos secundarios causados por la isoniazida.

con diphenylhydantoin – intensifica el efecto antiarrítmico del diphenylhydantoin.

Potencial interacción de isoniazida con alimentos que contengan histamina y trasmine (queso duro, vino tinto, atún, peces tropicales) también es posible y puede causar efectos secundarios, tales como dolor de cabeza, sudoración, latidos cardiacos, bochornos e hipotensión arterial

Vía de administración: Oral.

Dosificación y Grupo etario:Adultos

La dosis habitual de Isoniazida es de 5 mg por kilogramo (kg) de su peso corporal por día, hasta un máximo de 300 mg al día. Esto puede tomarse como una dosis única. Su médico le dirá exactamente cuánta medicina tomar y cuándo tomarla.

Adultos Mayores

Si usted es un adulto mayor, su médico puede decirle que tome una dosis ligeramente más baja porque el hígado y los riñones no están funcionando tan bien como deberían.

Niños

La dosis habitual es de 10 a 20 mg por kg de peso corporal por día, hasta un máximo de 300 mg al día. Esto puede ser tomado por su hijo como una dosis única. Su médico le dirá exactamente cuánto medicamento debe tomar su niño y cuándo debe tomarlo.

Dosis diarias y de curso se prescriben de forma individual, dependiendo del curso de la enfermedad y del tipo de la misma, el nivel de inactivación de la isoniazida, la efectividad terapéutica y la tolerancia. La Isoniazida se administra de forma oral antes de las comidas o 30 - 40 minutos después de las comidas. La dosis diaria para adultos y niños de más de 2 años de edad es de 5 mg/kg una vez al día, o 10 mg/kg en caso de administración intermitente (3 veces a la semana). La máxima dosis diaria es de 600 mg para adultos, 500 mg para niños. La duración de la terapia para tuberculosis activa es de 6 a 8 meses; 2 a 3 meses para propósitos profilácticos.

- Es alérgico a Isoniazida o a cualquiera de los demás componentes de Isoniazida.
- Ha tenido problemas hepáticos graves después de tomar cualquier medicamento.

Si cualquiera de los casos anteriores se aplica a usted, hable con su médico o farmacéutico.

- Hipersensibilidad a la isoniazida o a los excipientes del medicamento.
- epilepsia, espasmo-filia.
- psicosis severa (incluyendo historia de la misma).
- poliomielitis (incluyendo historia de la misma).
- hepatitis tóxica, incluyendo historia de la misma, causada por la administración de derivados de hidracina del ácido isonicotínico (ftivazid etc.).
- falla hepática y / o renal aguda.
- aterosclerosis expresada
- lactancia.

La administración de dosis de isoniazida por encima de 10 mg/kg está contraindicada en mujeres embarazadas, pacientes con enfermedad cardíaca pulmonar severa grado III enfermedad cardíaca pulmonar severa grado II e hipertensión arterial III, enfermedad cardíaca isquémica, neuropatía, falla renal crónica, hepatitis en fase aguda, cirrosis del hígado, asma bronquial, psoriasis, eczema en fase aguda, hipotiroidismo, y mixedema.

Precauciones y Advertencias: Consulte con su médico antes de tomar Isoniazida si:

- Tiene epilepsia o ha tenido convulsiones (ataques)
- Tiene poliomielitis (incluyendo su historia);
- Tiene diabetes;
- Bebe mucho alcohol regularmente;
- Tiene, o ha tenido, problemas con el hígado o los riñones
- Usted sufre o ha sufrido de psicosis (trastornos mentales con alucinaciones o delirios);
- Usted está desnutrido (muy desnutrido);
- Tiene hipertensión arterial, cardiopatía isquémica;
- Tiene asma bronquial;
- Tiene hipotiroidismo y mixedema;
- Tiene psoriasis, eccema en la fase aguda;
- Tiene tuberculosis extrapulmonar (fuera de los pulmones).

Dígale a su médico si usted está tomando alguno de los siguientes medicamentos:

- Stavudina (utilizada para el tratamiento del VIH);
- Anticoagulantes (warfarina);

- Cualquier medicamento para el tratamiento de la epilepsia como carbamazepina, fenitoína, valproato);
- Disulfiram (para el tratamiento del alcoholismo);
- Rifampicina, etambutol, pirazinamida, ácido paraaminosalicílico o cualquier otro medicamento utilizado para tratar la tuberculosis;
- Antibióticos: fluorquinolonas (por ejemplo, ofloxacina, ciprofloxacina), sulfanilamida (por ejemplo, co-trimoxazol), macrólidos (por ejemplo, claritromicina, azitromicina, roxitromicina);
- Benzodiazepina (para el tratamiento de la ansiedad);
- Levodopa (para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson);
- Itraconazol o ketaconazol (para el tratamiento de infecciones fúngicas);
- Glucocorticosteroides;
- Teofilina;
- Zalcitabina (para el tratamiento del VIH);
- Vitamina y ácido glutamínico;
- Difenilhidantoína;
- Cualquier otro medicamento, incluyendo medicamentos obtenidos sin receta médica.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada, tratando de quedar embarazada o amamantando, consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar Isoniazida.

Advertencias especiales y precauciones para su uso.

La monoterapia con Isoniazida lleva a la creación de cepas tolerantes de micobacteria, razón por la cual la medicación es administrada en combinación con otros agentes antituberculosos. Se debe usar la dosis correcta con base en la capacidad de inactivación de isoniazida. Antes de prescribir isoniazida, se debe determinar la rata de su inactivación, con base en el contenido de sustancia activa en la sangre y en la orina. En pacientes con inactivación rápida, se prescriben mayores dosis de isoniazida. Para aliviar los efectos secundarios, la administración concurrente de clorhidrato de piridoxina (oral o intramuscular) o ácido glutamin, thiamini chloridum o thiamini bromidum (intramuscular), sal de sodio de trifosfato de adenosina son prescritos.

El monitoreo de la función hepática es necesario para todos los pacientes durante el tratamiento.

En pacientes con enfermedades hepáticas, se deben tomar medidas especiales de precaución. Cualquier deterioro de la función hepática es una indicación para detener la terapia con el medicamento. Si el nivel de ACT en el suero de la sangre se incrementa en más de tres veces, o si el nivel de bilirubina aumenta, se debe parar la terapia con el medicamento.

Se debe tener precaución al prescribir isoniazida a pacientes con diabetes mellitus, alcoholismo crónico, enfermedades severas del hígado o de los riñones, o pacientes que reciban otros agentes hepatotóxicos potenciales.

El riesgo de hepatotoxicidad inducida por la isoniazida aumenta en pacientes de más de 35 años de edad, particularmente mujeres, personas con inactivación de drogas lenta, pacientes infectados con VIH, pacientes mal nutridos, y pacientes con neuropatía.

Se debe detener la terapia con el medicamento tras los primeros síntomas de hepatitis (malestar, fatiga, náusea, pérdida del apetito).

Isoniazida está contraindicada en pacientes con reacciones adversas severas a las drogas, incluyendo enfermedades hepáticas inducidas por medicamentos.

Drogas del medicamento de más de 10 mg/kg no son recomendadas durante el embarazo, enfermedad cardíaca pulmonar severa grado III, hipertensión arterial grado II y III, enfermedad cardíaca isquémica, neuropatía, asma bronquial, psoriasis, eczema en fase aguda e hipotiroidismo.

Isoniazida no debe ser prescrita para pacientes con epilepsia y espasmo-filia. Se debe tener cuidado al prescribir isoniazida en pacientes con historia de psicosis. Pacientes con diabetes mellitus pueden exhibir un resultado positivo en el examen de glicosuria. Pacientes con riesgo de neuropatía o déficit de piridoxina (pacientes con diabetes, alcoholismo crónico, hipotrofia, falla renal terminal, así como pacientes embarazadas o VIH Positivos) debe prescribirse piridoxina.

Isoniazida no debe ser tomada durante las comidas. Los estudios muestran que la bio disponibilidad de isoniazida se ve reducida de forma considerable cuando se toma con las comidas. El uso de alcohol durante el tratamiento con la medicación está prohibido.

Efecto sobre la capacidad de manejar vehículos y usar otra maquinaria. No hay datos que puedan indicar que isoniazida puede afectar el tiempo de reacción al conducir y al operar maquinaria. Los choferes y operadores de maquinaria deben tomar en consideración los posibles efectos secundarios del sistema nervioso, los cuales pueden afectar la capacidad de concentración y el tiempo de reacción

Reacciones adversas: Como todos los medicamentos, Isoniazida puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Deje de tomar Isoniazida y obtenga ayuda médica inmediata si tiene alguno de los siguientes síntomas:

- Amarillamiento de la piel o la parte blanca de los ojos (ictericia)
- Sentirse o estar enfermo
- Pérdida de apetito

Cansancio

- Debilidad.

Usted puede estar desarrollando un problema serio con su hígado.

Otros efectos secundarios:

- Convulsiones (ataques)
- Dolor de estómago severo

Trastornos del tejido conectivo tales como el síndrome de Lupus que pueden afectar la piel y los riñones (los síntomas pueden incluir una erupción en forma de mariposa sobre las mejillas y la nariz, cansancio, una temperatura alta, sensación de estar enfermo, dolor en las articulaciones y pérdida de peso) Reacciones tales como alucinaciones y delirios.

Trastornos de la sangre que pueden hacer que usted tenga más probabilidades de tener infecciones niveles altos de azúcar en la sangre, aunque puede no notar ningún síntoma Acidosis (malestar del equilibrio ácido en el cuerpo) que puede hacer que se sienta o enferme, somnolencia o tener aliento que huele a "gotas de pera"

Ginecomastia (aumento del tamaño de los senos en los hombres)

Bajos niveles de vitamina B6 y problemas de nutrición. Esto puede hacer que usted se sienta irritable, tiene dificultad para dormir, los músculos débiles, grietas en la esquina de la boca o perder peso problemas oculares como trastornos visuales y dolor en los ojos

- Si tiene problemas severos con sus riñones, puede perder la audición y tener zumbidos en los oídos
- Hormigueo o entumecimiento en las manos o pies (agujas y agujas)
- Náuseas, vómitos, estreñimiento
- Dificultad para comenzar a orinar
- Vuelco en el estómago y diarrea

Fiebre

- Sentirse y estar enfermo
- Pérdida de apetito y escalofríos
- Boca seca
- Dolores de cabeza, irritabilidad, nerviosismo
- Reflejos hiperactivos

Menorragia en las mujeres

- Hipertensión arterial, palpitaciones cardíacas, dolor esternal y cardíaco Psicosis
- Mareo o sensación si la habitación está dando vueltas (vértigo)
- Erupción cutánea o picazón erupción cutánea o descamación de la piel.

Los efectos secundarios con este medicamento son más comunes en personas mayores de 35 años y en personas que rompen con Isoniazida más lentamente. El riesgo de tener efectos secundarios aumenta con altas dosis de isoniazida.

Si considera que alguno de estos efectos adversos es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico inmediatamente.

En pacientes con inactivación lenta de isoniazida, el riesgo de manifestaciones tóxicas del medicamento se aumenta.

Tracto Digestivo: náusea, vómito, constipación, boca seca, abdominal incomodidad, anorexia, pancreatitis aguda.

Sistema Inmune: reacciones alérgicas relativas a la hipersensibilidad, tales como fiebre, irritación de la piel (salpullido morbiliforme, dermatitis maculopapular, dermatitis purpura o exfoliativa), rasquiña, neumonitis intersticial, linfadenopatía y vasculitis; posible agravación de lupus eritematoso sistémico o manifestación de síndrome parecido al lupus.

Sistema Nervioso: dolores de cabeza, neuropatía periférica, vértigo, convulsiones, neuritis del nervio óptico, atrofia del nervio óptico, hiperreflexia, aumento de la frecuencia de ataques en pacientes con epilepsia, encefalopatía tóxica, disrupciones de la memoria, , insomnio, reacciones psicóticas (psicosis tóxica), desde pequeños cambios de personalidad hasta desórdenes psicológicos considerables, que normalmente desaparecerían después de que la terapia con el medicamento cesa; pérdida de la audición y tinnitus en los oídos en pacientes con enfermedad renal terminal.

Sistema Cardiovascular: hipertensión arterial, palpitación cardíaca, dolor esternal y del corazón, agravación de la isquemia del miocardio en pacientes mayores.

Sistema Urinario: estranguria.

Sistema Hepatobiliar: daño hepático, aumento de los niveles de fermento hepático, ictericia, hepatitis, falla hepática fulminante que puede causar necrosis (especialmente en pacientes mayores de 35), bilirubinemia, bilirubinuria.

Sistema endocrino y reacciones metabólicas: déficit de piridoxina, que influye en la conversión de triptófano en ácido nicotínico; pelagra, ginecomastia en varones, menorragia en mujeres, Síndrome de Cushing, hiperglicemia, acidosis.

Sistema Hematopoyético: anemia hemolítica y aplásica, anemia sideroblástica, trombocitopenia, agranulocitosis, eosinofilia.

Sistema Músculo - esqueleto: síndrome reumatoide.

Reacciones de la Piel: eritema multiforme, síndrome de Stevens-Jonson, necrólisis epidérmica tóxica.

Otros efectos secundarios: malestar, astenia; posibles síndromes de abstinencia al parar la terapia con el medicamento, incluyendo dolor de cabeza, insomnio, irritabilidad, nerviosismo.

Interacciones: El uso concomitante de acetaminofén con isoniazida puede incrementar el potencial de hepatotoxicidad y, posiblemente, nefrotoxicidad; la isoniazida induce el CYP450, resultando una mayor proporción de acetaminofén convertido en metabolito tóxico.

El uso concomitante de ketoconazol con isoniazida ha sido reportado que reduce las concentraciones séricas del azol. El uso concurrente de isoniazida puede incrementar el riesgo de hepatotoxicidad por rifampicina, especialmente en pacientes con enfermedad hepática preexistente o acetiladores rápidos.

La isoniazida inhibe el metabolismo de la fenitoína, resultando en incrementos en las concentraciones séricas y toxicidad por el anticonvulsivante; incrementa también las concentraciones de carbamazepina, así como el propio riesgo de hepatotoxicidad dada la inducción que ejerce la carbamazepina sobre el metabolismo de la isoniazida [48].

La isoniazida inhibe el metabolismo de las benzodiazepinas, las monoaminoxidasas e histaminasas, igualmente no debe ser administrada con alimentos dado que se reduce su biodisponibilidad.

Interacción del medicamento con otras formas de interacción.

El prescribir isoniazida a pacientes con inactivación de medicamentos lenta y uso concurrente de ácido paraaminosalicílico puede aumentar la concentración de droga en tejidos, lo que lleva a un mayor riesgo de efectos secundarios.

Isoniazida puede desacelerar el metabolismo del hígado de algunas medicinas, lo que da como resultado una mayor toxicidad. Tales drogas incluyen: carbamazepina, primidone, phenytoin, diazepam, triazolam, chlorzoxazone, disulfiram.

Isoniazida puede reducir el resultado terapéutico de levodopa.

La administración concurrente de isoniazida:

Con rifampicina – aumento del riesgo de daño hepático.

Con glucocorticosteroides – aumento del metabolismo y eliminación de isoniazida.

Con itraconazole – posible considerable reducción de concentración de isoniazida en el suero sanguíneo llevando a una falta de efecto terapéutico. No se recomienda la administración concurrente.

Con ketoconazole – puede reducir el nivel de ketoconazole en el suero sanguíneo: la concentración de droga en la sangre debe ser monitoreada y se debe aumentar la dosis de la misma si es necesario.

con acetaminofén – aumenta la toxicidad de éste al generar y acumular metabolitos tóxicos en el hígado, lo que puede causar efectos secundarios severos.

con teofilina – aumenta la concentración de teofilina en el plasma sanguíneo; los niveles de teofilina en la sangre deben ser monitoreados y la dosis de la droga debe ser ajustada de conformidad.

Con valproate – aumenta la concentración de valproate en el plasma sanguíneo: se deben ajustar las dosis de valproate.

Con stavudine – aumento del riesgo de neuropatía sensora distal.

Con zalcitabin en pacientes infectados con HIV—dobla la remoción de isoniazida. Las concentraciones de isoniazida y zalcitabin deben ser monitoreadas para garantizar el efecto terapéutico.

Con vitamina B6 y ácido glutamínico— reduce la probabilidad de efectos secundarios causados por la isoniazida.

Con diphenylhydantoin – intensifica el efecto antiarrítmico del diphenylhydantoin.

Potencial interacción de isoniazida con alimentos que contengan histamina y trasmine (queso duro, vino tinto, atún, peces tropicales) también es posible y puede causar efectos secundarios, tales como dolor de cabeza, sudoración, latidos cardíacos, bochornos e hipotensión arterial

Vía de administración: Oral.

Dosificación y Grupo etario: Adultos

La dosis habitual de Isoniazida es de 5 mg por kilogramo (kg) de su peso corporal por día, hasta un máximo de 300 mg al día. Esto puede tomarse como una dosis única. Su médico le dirá exactamente cuánta medicina tomar y cuándo tomarla.

Adultos Mayores

Si usted es un adulto mayor, su médico puede decirle que tome una dosis ligeramente más baja porque el hígado y los riñones no están funcionando tan bien como deberían.

Niños

La dosis habitual es de 10 a 20 mg por kg de peso corporal por día, hasta un máximo de 300 mg al día. Esto puede ser tomado por su hijo como una dosis única. Su médico le dirá exactamente cuánto medicamento debe tomar su niño y cuándo debe tomarlo.

Dosis diarias y de curso se prescriben de forma individual, dependiendo del curso de la enfermedad y del tipo de la misma, el nivel de inactivación de la isoniazida, la efectividad terapéutica y la tolerancia. La Isoniazida se administra de forma oral antes de las comidas o 30 - 40 minutos después de las comidas. La dosis diaria para adultos y niños de más de 2 años de edad es de 5 mg/kg una vez al día, o 10 mg/kg en caso de administración intermitente (3 veces a la semana). La máxima dosis diaria es de 600 mg para adultos, 500 mg para niños. La duración de la terapia para tuberculosis activa es de 6 a 8 meses; 2 a 3 meses para propósitos profilácticos.

Administración durante embarazo y lactancia.

En mujeres embarazadas, la isoniazida se prescribe en consideración de la relación entre riesgo y salud, en dosis de hasta 10 mg/kg al día. Se debe dar consideración al hecho de que la isoniazida penetra la placenta y puede causar el desarrollo de mielomeningocele y de hipospadias, hemorragia (causada por hipovitaminosis K), y demora de desarrollo fetal sicomotor. Isoniazida entra la leche materna en concentraciones comparables con la concentración en el plasma sanguíneo, lo que puede conducir a desarrollo de hepatitis y de hepatitis periférica en el bebé; por esta razón, se debe tomar una decisión de parar la lactancia materna o de suspender la terapia con el medicamento.

Uso Pediátrico.

La droga se prescribe en niños a partir de los 2 años de edad

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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. 14 de 2017 SEMPB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V0 01/04/2015



Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto y la guía de atención allegados mediante radicado No. 2017024552

Norma farmacológica: 4.1.1.4.N10

Se recomienda revisar las actualizaciones de los lineamientos para el manejo programático de tuberculosis en niños, casos farmacoresistentes y aspectos de la programación de sintomáticos respiratorios del Ministerio de salud y Protección Social.

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

3.1.5.3 SULFADIAZINA DE PLATA 1%

Expediente : 20125627

Radicado : 2017047217

Fecha : 05/04/2017

Interesado : Laboratorios Rety de Colombia S.A.S, Retycol S.A.S

Fabricante : Laboratorios Rety de Colombia S.A.S, Retycol S.A.S

Composición: Cada 100 g contiene 1g de Sulfadiazina de Plata

Forma farmacéutica: Suspensión en aerosol

Indicaciones: Está indicado en piodermias como: impétigo primario, secundario y ectima. Tratamiento y profilaxis de infecciones en úlceras de decúbito, varicosas, úlceras del diabético, quemaduras y heridas quirúrgicas. También como adyuvante de la cicatrización

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a las sulfonamidas, insuficiencia renal o hepática, recién nacidos o prematuros. No se recomienda su uso en el último trimestre del embarazo en este caso el médico evaluara la relación riesgo beneficio.

Precauciones y Advertencias: La Sulfadiazina de plata no se recomienda para el tratamiento de mujeres grávidas a menos que la superficie quemada cubra menos del 20% de la superficie total del cuerpo o que sea a juicio médico.

En insuficiencia renal y/o hepática la eliminación del medicamento disminuye y puede ocurrir acumulación; para la interrupción del tratamiento debe evaluarse la relación riesgo beneficio logrado.

Reacciones adversas: La Sulfadiazina de plata puede ser absorbida después de aplicación tópica y producir efecto sistémico similar al de otros Sulfonamidas.

El dolor local e irritación son poco frecuentes, puede retrasar la separación de escaras y la invasión de hongos en la herida puede ocurrir.

La leucopenia transitoria no suele requerir el retiro de la Sulfadiazina de plata, pero el contenido en la sangre debe ser monitoreado para asegurar el retorno normal en pocos días.

La absorción sistémica de plata y la argiria puede ocurrir cuando se aplica Sulfadiazina de plata en un área extensa por periodos prolongados.

Reacciones de hipersensibilidad: a nivel cutáneo puede presentarse eritemas leves, dermatitis necrotizante, eritema multiforme, síndrome de Steven Johnson, entre otras como: vasculitis y reacciones sistémicas de tipo anafilaxia severa.

Trastornos digestivos: náuseas, vómitos y diarrea.

Reacción hematológica: anemia hemolítica en pacientes con déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, anemia megaloblastica (por acción antifólica), aplasia medular.

Trastornos hepáticos: desde alteraciones leves a necrosis hepatocítica.

Alteraciones renales: obstrucción de la vía urinaria

Interacciones: La Sulfadiazina de plata no es antagonizada por el ácido p-aminobenzoico o compuestos relacionados. El contenido de plata de la Sulfadiazina de plata es inactivado por agentes desbridantes enzimáticos.

Vía de administración: Tópica

Dosificación y Grupo etario: Se recomienda aplicar una o dos veces al día o según indicación médica. No requiere uso de vendaje oclusivo o apósitos, no usar en recién nacidos o prematuros, no usar en mujeres embarazadas a menos que tenga indicación médica.

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 nueva forma farmacéutica para el producto de la referencia.

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

Indicaciones: Tratamiento y profilaxis de infecciones en úlceras de decúbito, varicosas, úlceras del diabético, quemaduras y heridas quirúrgicas.

Composición: Cada 100 g contiene 1g de Sulfadiazina de Plata

Forma farmacéutica: Suspensión en aerosol

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a las sulfonamidas, insuficiencia renal o hepática, recién nacidos o prematuros. No se recomienda su uso en el último trimestre del embarazo en este caso el médico evaluará la relación riesgo beneficio.

Precauciones y Advertencias: La Sulfadiazina de plata no se recomienda para el tratamiento de mujeres grávidas a menos que la superficie quemada cubra menos del 20% de la superficie total del cuerpo o que sea a juicio médico.

En insuficiencia renal y/o hepática la eliminación del medicamento disminuye y puede ocurrir acumulación; para la interrupción del tratamiento debe evaluarse la relación riesgo beneficio logrado.

Reacciones adversas: La Sulfadiazina de plata puede ser absorbida después de aplicación tópica y producir efecto sistémico similar al de otros Sulfonamidas.

El dolor local e irritación son poco frecuentes, puede retrasar la separación de escaras y la invasión de hongos en la herida puede ocurrir.

La leucopenia transitoria no suele requerir el retiro de la Sulfadiazina de plata, pero el contenido en la sangre debe ser monitoreado para asegurar el retorno normal en pocos días.

La absorción sistémica de plata y la argiria puede ocurrir cuando se aplica Sulfadiazina de plata en un área extensa por periodos prolongados.

Reacciones de hipersensibilidad: a nivel cutáneo puede presentarse eritemas leves, dermatitis necrotizante, eritema multiforme, síndrome de Steven Johnson, entre otras como: vasculitis y reacciones sistémicas de tipo anafilaxia severa.

Trastornos digestivos: náuseas, vómitos y diarrea.

Reacción hematológica: anemia hemolítica en pacientes con déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, anemia megaloblastica (por acción antifólica), aplasia medular.

Trastornos hepáticos: desde alteraciones leves a necrosis hepatocítica.

Alteraciones renales: obstrucción de la vía urinaria

Interacciones: La Sulfadiazina de plata no es antagonizada por el ácido p-aminobenzoico o compuestos relacionados. El contenido de plata de la Sulfadiazina de plata es inactivado por agentes desbridantes enzimáticos.

Vía de administración: Tópica

Dosificación y Grupo etario: Se recomienda aplicar una o dos veces al día o según indicación médica. No requiere uso de vendaje oclusivo o apósitos, no usar en recién nacidos o prematuros, no usar en mujeres embarazadas a menos que tenga indicación médica.

Condición de venta: Con fórmula médica

Norma farmacológica: 13.1.2.0.N10

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

3.1.5.4. ZORVOLEX®

Expediente : 20124047
Radicado : 2017028776
Fecha : 03/03/2017
Interesado : Calox Andina S.A.S

Composición: Cada capsula contiene 18 mg de diclofenaco ácido

Forma farmacéutica: Cápsulas

Indicaciones: Tratamiento de dolor agudo de intensidad leve a moderada.

Tratamiento del dolor de la osteoartritis

Contraindicaciones: Zorvolex® está contraindicado en pacientes con: Hipersensibilidad conocida (por ejemplo, reacciones anafilactoides y reacciones cutáneas severas) a diclofenaco o cualquiera de los componentes del medicamento.

Historial de asma, urticaria, u otras reacciones de tipo alérgico después de tomar aspirina u otros AINEs. Se han reportado reacciones severas, raramente mortales, de tipo anafilactoide a los AINEs, en dichos pacientes.

Dolor perioperatorio en caso de cirugía de injerto de bypass en la arteria coronaria (CABG, por sus siglas en inglés)

Advertencias y precauciones: Eventos Trombóticos Cardiovasculares

Estudios clínicos de varios AINEs COX-2 selectivos y no selectivos de una duración de hasta tres años, han mostrado un aumento en el riesgo de eventos cardiovasculares (CV) trombóticos graves, infarto al miocardio y accidentes cerebrovasculares, que pueden ser fatales. Todos los AINEs, tanto COX-2 selectivos como no selectivos, pueden presentar un riesgo similar. Puede existir un mayor riesgo en pacientes con enfermedades cardiovasculares conocidas o con factores de riesgo de presentar enfermedades cardiovasculares. Para minimizar el riesgo potencial de un evento cardiovascular adverso en pacientes tratados con un AINE, se recomienda la utilización de la dosis efectiva más baja durante el menor período de tiempo posible. Los médicos y pacientes deben permanecer en alerta para detectar el desarrollo de este tipo de eventos, incluso en ausencia de síntomas cardiovasculares previos. Se debe informar a los pacientes acerca de los signos y/o síntomas de eventos cardiovasculares graves y los pasos a seguir en caso de que ocurran.

Dos estudios clínicos largos y controlados sobre el uso de AINEs COX-2 selectivos para el tratamiento del dolor en las primeros 10-14 días siguientes a una cirugía CABG mostraron un aumento en la incidencia de infarto al miocardio y accidentes cerebrovasculares

No existe evidencia consistente que indique que el uso concomitante con aspirina reduzca el riesgo incrementado de eventos tromboticos cardiovasculares graves asociados al uso de AINEs. El uso concomitante de aspirina y un AINE, como diclofenaco, incrementa el riesgo de presentar eventos gastrointestinales serios

Efectos Gastrointestinales (GI) – Riesgos de Ulceraciones Gastrointestinales, Sangrado y Perforación

Los AINEs, incluyendo a Zorvolex™, pueden causar eventos adversos gastrointestinales (GI) serios incluyendo inflamación, sangrado, ulceración, y perforación del estómago, intestino delgado o intestino grueso, que pueden resultar fatales. Estos eventos adversos serios pueden ocurrir en cualquier momento, presentando o no síntomas de advertencia, en pacientes tratados con AINEs. Sólo uno

de cada cinco pacientes que desarrollan un evento adverso grave en el tracto gastrointestinal superior, cuando se encuentran en tratamiento con AINE, son sintomáticos. Las úlceras en tracto gastrointestinal superior, sangrados o perforaciones causadas por el uso de algún AINE ocurren en aproximadamente 1% de los pacientes tratados durante 3-6 meses, y cerca de un 2%-4% de pacientes tratados durante un año. Estas tendencias aumentan conforme aumenta la duración del uso, incrementándose la posibilidad de desarrollar un evento serio gastrointestinal en algún momento durante el curso de la terapia. Incluso la terapia con AINE a corto plazo puede presentar riesgos.

La prescripción de AINEs, incluyendo Zorvolex™, se debe realizar con extrema precaución en pacientes con historial de úlceras o hemorragia gastrointestinal. Pacientes con antecedentes de úlcera péptica y/o hemorragia gastrointestinal que utilizan algún AINE, presentan un riesgo 10 veces mayor de desarrollar una hemorragia GI en comparación con los pacientes que no presentan ninguno de estos factores de riesgo. Otros factores que aumentan el riesgo de sangrado GI en pacientes tratados con algún AINE incluyen el uso concomitante de corticoesteroides orales o anticoagulantes, terapia prolongada con AINE, tabaquismo, uso de alcohol, edad avanzada, y salud deteriorada en general. La mayoría de los informes espontáneos de eventos gastrointestinales fatales se realizan en pacientes de edad avanzada o debilitados y, por tanto, se debe prestar especial cuidado cuando se trate a esta población.

Para minimizar un riesgo potencial de un evento adverso GI en pacientes tratados con un AINE, se debe utilizar la dosis efectiva más baja durante el menor tiempo posible. Los pacientes y el profesional en salud responsable deberán estar alerta para detectar signos y síntomas de ulceración gastrointestinal y sangrado durante la terapia con AINE e iniciar rápidamente la evaluación y tratamiento adicional que corresponda si se sospecha de una reacción adversa GI grave. Esto debe incluir la discontinuación del AINE hasta que se descarte la presencia de un evento adverso serio. Para pacientes de alto riesgo, se deben considerar terapias alternativas que no incluyan el uso de AINEs.

Efectos Hepáticos

Las elevaciones de una o más pruebas de función hepática pueden ocurrir durante la terapia con Zorvolex™. Estas anomalías en exámenes de laboratorio pueden progresar, permanecer sin cambios, o pueden ser transitorias con la continuación del tratamiento. Las elevaciones límite en las transaminasas hepáticas (mayor al límite superior considerado normal [ULN] hasta incluso 3 veces del rango ULN) se han observado en aproximadamente 15% de pacientes tratados con diclofenaco. De los marcadores de función hepática, se recomienda la ALT (SGPT) para monitorear el daño hepático.

En los ensayos clínicos de productos que contienen diclofenaco, se observaron elevaciones significativas (por ejemplo, de más de 3 veces ULN) de AST (SGOT) (la ALT no se midió en todos los estudios) cercanas al 2% en aproximadamente 5700 pacientes en algún momento durante el tratamiento diclofenaco.

En un estudio grande, abierto y controlado con diclofenaco sódico con 3700 pacientes tratados durante 2-6 meses, los pacientes fueron monitoreados primero a las 8 semanas y 1200 pacientes fueron monitoreados nuevamente a las 24 semanas. Se observaron elevaciones significativas de ALT y/o AST en aproximadamente 4% de los pacientes, incluyendo elevaciones marcadas (mayores a 8 veces mayor la ULN) en aproximadamente 1% de los 3700 pacientes. En ese estudio abierto, se observó una mayor incidencia de elevaciones límite de ALT o AST (menor a 3 veces la ULN), moderadas (3-8 veces la ULN), y marcadas (mayor a 8 veces la ULN) en los pacientes que recibieron diclofenaco con respecto a aquellos con otros AINEs. Las elevaciones de las transaminasas se observaron con mayor frecuencia en pacientes con osteoartritis que en aquellos con artritis reumatoide.

Casi todas las elevaciones significativas de transaminasas fueron detectadas antes de que los pacientes presentaran síntomas. Las pruebas anormales ocurrieron durante los primeros 2 meses de terapia con diclofenaco en 42 de los 51 pacientes en todos los estudios en los que se presentaron elevaciones de transaminasas marcadas.

En reportes posteriores a la comercialización, casos de hepatotoxicidad inducida por fármacos se reportaron durante el primer mes, y en algunos casos, los primeros 2 meses de terapia, pero estos pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento con diclofenaco. La vigilancia posterior a la comercialización ha reportado casos de reacciones hepáticas graves, incluyendo necrosis hepática, ictericia, hepatitis fulminante con y sin ictericia e insuficiencia hepática. Algunos de estos casos reportados resultaron en muerte o transplantes de hígado.

Los médicos deben medir periódicamente las transaminasas en pacientes que reciben terapia a largo plazo con ZorvolexTM, pues la hepatotoxicidad grave puede desarrollarse sin un pródromo de síntomas que se distingan. Los tiempos óptimos para la realización de la primera medición de transaminasas, y las subsiguientes, no se conocen. Con base en los datos de ensayos clínicos y la experiencia posterior a la comercialización, las transaminasas deben ser monitoreadas después de 4 a 8 semanas de iniciar el tratamiento con diclofenaco. Sin embargo, pueden ocurrir reacciones hepáticas graves en cualquier momento durante el tratamiento con diclofenaco. Si las pruebas hepáticas anormales persisten o se agravan, si aparecen o se desarrollan signos y/o síntomas clínicos compatibles con enfermedad hepática, o si se producen manifestaciones sistémicas (por ejemplo, eosinofilia, erupción cutánea, dolor abdominal, diarrea, orina oscura, etc.), se debe descontinuar inmediatamente Zorvolex[®].

Para reducir la posibilidad de que la lesión hepática se convierta en severa entre las mediciones de transaminasas, se debe informar a los pacientes de las señales de advertencia y síntomas de hepatotoxicidad (por ejemplo, náusea, fatiga, letargo, diarrea, prurito, ictericia, dolor en hipocondrio derecho, y síntomas similares a la gripe), y los pacientes deben tomar acciones adecuadas si aparecen estos signos y síntomas.

Para minimizar el riesgo potencial de un evento adverso relacionado con el hígado en pacientes tratados con Zorvolex®, se debe utilizar la dosis efectiva más baja durante el menor tiempo posible. Se debe tener precaución cuando se prescriba Zorvolex® junto con otros fármacos que se conocen por ser potencialmente hepatotóxicos (por ejemplo, acetaminofén, ciertos antibióticos y medicamentos antiepilépticos).

Hipertensión

Los AINEs, incluyendo Zorvolex®, pueden conducir a la reaparición o deterioro de hipertensión preexistente, y cualquiera de estos puede contribuir a una mayor incidencia de eventos CV. Utilice los AINEs, incluyendo a Zorvolex®, con precaución en pacientes con hipertensión. Se debe vigilar la presión arterial (PA) de cerca al inicio del tratamiento con un AINE y a lo largo del curso de la terapia.

Los pacientes en tratamiento con inhibidores de la ACE (enzima convertidora de angiotensina, por sus siglas en inglés), tiazidas o diuréticos de asa, pueden tener problemas de respuesta a estas terapias al estar en tratamiento con algún AINE.

Insuficiencia cardíaca congestiva y edema

La retención de líquidos y edema se han observado en algunos pacientes que toman AINEs. El uso de Zorvolex® se debe realizar con precaución en pacientes con retención de líquidos o falla cardíaca.

Efectos renales

Se debe prestar atención al iniciar el tratamiento con Zorvolex® en pacientes con deshidratación considerable.

La administración a largo plazo de los AINEs ha dado lugar a la necrosis papilar renal y otras lesiones renales. La toxicidad renal también se ha visto con pacientes en los que las prostaglandinas renales tienen una función compensatoria en el mantenimiento de la perfusión renal. En estos pacientes, la administración de un AINE puede causar una reducción dosis dependiente en la formación de prostaglandinas y, secundariamente, en el flujo sanguíneo renal, lo que puede precipitar una descompensación renal. Los pacientes con mayor riesgo de esta reacción son aquellos con insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca, disfunción hepática, aquellos que toman diuréticos e inhibidores de la ACE, y pacientes con edad avanzada. La interrupción del tratamiento con el AINE por lo general es seguida de la recuperación al estado previo al inicio del tratamiento.

No existe información disponible originada en estudios clínicos controlados sobre el uso de Zorvolex® en pacientes con enfermedad renal avanzada. Por tanto, el tratamiento con Zorvolex® no se recomienda en pacientes con enfermedad renal avanzada. Si la terapia con Zorvolex® debe iniciarse, se debe vigilar de cerca la función renal del paciente.

Reacciones Anafilactoides

Como con otros AINEs, reacciones anafilactoides en pacientes sin exposición previa conocida a Zorvolex® pueden aparecer. Zorvolex® está contraindicado en pacientes con la tríada de aspirina. Este complejo de síntomas son típicos de pacientes asmáticos que sufren rinitis con o sin pólipos nasales, o que presentan broncoespasmo grave, potencialmente fatal, después de tomar aspirina u otro AINE.

Se debe buscar ayuda de emergencia en los casos en que se produzca una reacción anafiláctica.

Reacciones adversas de la piel

Los AINEs, incluyendo Zorvolex®, pueden causar reacciones adversas cutáneas graves como dermatitis exfoliativa, Síndrome de Stevens-Johnson (SJS), y necrólisis tóxica epidérmica (TEN, por sus siglas en inglés), que pueden resultar fatales. Estos eventos graves pueden ocurrir sin previo aviso. Los pacientes deben ser informados acerca de los signos y síntomas de las manifestaciones graves de la piel, y discontinuar Zorvolex® a la primera aparición de erupción cutánea o cualquier otro signo de hipersensibilidad.

Toxicidad Fetal

Comenzando las 30 semanas de gestación, Zorvolex® y otros AINEs, deben ser evitados en mujeres embarazadas por cuanto puede ocurrir un cierre prematuro del ductus arterioso en el feto. Si se utiliza este medicamento durante el embarazo, el paciente debe ser informado acerca del riesgo potencial que puede presentar para el feto.

Enfermedad que responde a los corticosteroides

No se debe utilizar Zorvolex® como sustituto de corticosteroides o para tratar la insuficiencia de corticosteroides. La interrupción brusca de los corticosteroides puede dar lugar a una exacerbación de enfermedades que responden a los mismos. Pacientes en tratamiento prolongado con corticosteroides deben someterse a una disminución gradual de la dosis si se pretende discontinuar su tratamiento.

El enmascaramiento de la inflamación y la fiebre

La actividad farmacológica de Zorvolex® en la reducción de la inflamación y posiblemente fiebre, puede disminuir la utilidad de los signos diagnósticos para detectar complicaciones infecciosas de condiciones dolorosas presuntamente no infecciosas.

Efectos hematológicos

La anemia puede ocurrir en pacientes que reciben cualquier AINE, incluyendo Zorvolex®. Esto debido posiblemente a la retención de líquidos, pérdida de sangre GI oculta o evidente, o un efecto descrito de forma incompleta en la eritropoyesis. En pacientes en tratamiento a largo plazo con AINEs, incluyendo Zorvolex®, se debe monitorear la hemoglobina o hematocrito si se presentan signos o síntomas de anemia o pérdida de sangre.

Los AINEs inhiben la agregación plaquetaria y se ha comprobado que prolongan el tiempo de coagulación en algunos pacientes. A diferencia de la aspirina, su efecto sobre la función plaquetaria es cuantitativamente menor, de duración más corta, y reversible. Se debe controlar cuidadosamente a los pacientes tratados con Zorvolex® que pueden ser afectados negativamente por las alteraciones en la función plaquetaria, como en el caso de quienes presentan trastornos en la coagulación o pacientes que reciben anticoagulantes.

Uso en pacientes con asma preexistente

Los pacientes con asma pueden padecer de asma sensible a la aspirina. El uso de la aspirina en pacientes con asma sensible a la aspirina se ha asociado con broncoespasmos severos que pueden ser fatales. Dado que se han reportado reacciones cruzadas de sensibilidad, incluyendo broncoespasmos, en pacientes sensibles a aspirina en tratamiento con AINEs, Zorvolex® está contraindicado en pacientes con esta forma de sensibilidad a la aspirina y se debe utilizar con precaución en todos los pacientes con asma preexistente.

Monitoreo

Debido a que pueden ocurrir graves ulceraciones del tracto GI y hemorragia sin síntomas de advertencia, los médicos deben vigilar los signos o síntomas de hemorragia digestiva. Para los pacientes en tratamiento a largo plazo con AINEs, se debe realizar periódicamente un CBC (recuento sanguíneo completo, por sus siglas en inglés) y un perfil que incluya pruebas de función hepática. Se debe suspender Zorvolex® si las pruebas hepáticas resultan anormales o las pruebas renales persisten o empeoran.

Reacciones adversas:

- Eventos Trombóticos Cardiovasculares
- Efectos Gastrointestinales
- Efectos Hepáticos
- Hipertensión
- Insuficiencia cardíaca congestiva y edema
- Efectos Renales
- Reacciones anafilactoides

•Reacciones cutáneas graves

Experiencia de Ensayos Clínicos

Dado que los ensayos clínicos son conducidos en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco en particular no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otros fármacos y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

Reacciones Adversas en Pacientes con Dolor Agudo

Doscientos dieciséis (216) pacientes en un ensayo clínico finalizado de 48h a doble ciego, controlado con placebo, recibieron Zorvolex® para tratar el dolor agudo seguido de la bunionectomía. Las reacciones adversas más frecuentes en este estudio se resumen en la Tabla 1

Tabla 1 Resumen de Reacciones Adversas ($\geq 2\%$ en el grupo Zorvolex® (18 mg ó 35 mg) – Fase 3 Estudio en Pacientes con Dolor Postquirúrgico

Reacciones Adversas Zorvolex® 18 mg ó 35 mg tres veces al día*

N = 216

Placebo*

N = 106

Edema	33%	32%
Náusea	27%	37%
Dolor de cabeza	13%	15%
Mareo	10%	16%
Vómito	9%	12%
Constipación	8%	4%
Prurito	7%	6%
Flatulencia	3%	2%
Dolor en las extremidades	3%	1%
Dispepsia	2%	1%

*Una tableta de hidrocodona/acetaminofén de 10 mg/325 mg fue permitida cada 4 a 6 horas como medicación de rescate para el manejo del dolor. Hubo un mayor uso concomitante de medicación de rescate con opiáceos en los pacientes tratados con placebo que en los pacientes tratados con Zorvolex®. Alrededor del 82% de pacientes en el grupo de Zorvolex® 35 mg, 85% de los pacientes en el grupo Zorvolex® 18 mg, y 97% de pacientes en el grupo placebo tomó la medicación de rescate para el manejo del dolor durante el estudio.

Reacciones Adversas en Pacientes con Dolor por Osteoartritis

Doscientos dos (202) pacientes recibieron Zorvolex® en un estudio finalizado de 12 semanas, doble ciego, controlado con placebo sobre el dolor de osteoartritis en rodilla o cadera. Las reacciones adversas más frecuentes en este estudio se resumen en la Tabla 2.

Tabla 2 Resumen de Reacciones Adversas ($\geq 2\%$) – 12 semanas Fase 3 Estudio en Pacientes con Dolor por Osteoartritis*

Reacciones Adversas Zorvolex® 35 mg

N=202 Placebo

N=103

Náusea 7% 2%

Diarrea 6% 3%

Dolor de cabeza 4% 3%

Dolor abdominal superior 3% 1%

Sinusitis 3% 1%

Vómito 3% 1%

Incremento de la Alanina Aminotransferasa 2% 0

Aumento de Creatinina en sangre 2% 0

Dispepsia 2% 1%

Flatulencia 2% 0

Hipertensión 2% 1%

* Reacciones adversas que se produjeron en $>2\%$ de los pacientes tratados con Zorvolex® y se produjeron con más frecuencia que en los pacientes tratados con placebo

Seiscientos un (601) pacientes recibieron Zorvolex® 35 mg ya fuera dos veces o tres veces en un ensayo clínico abierto de 52 semanas, sobre el dolor de la osteoartritis en rodilla o cadera. De ellos, 360 (60%) pacientes completaron el ensayo. Las reacciones adversas más frecuentes en este estudio se resumen en la Tabla 3.

Tabla 3 Resumen de Reacciones Adversas ($\geq 2\%$) – Estudio abierto de 52 semanas en Pacientes con Dolor por Osteoartritis

Reacciones Adversas Zorvolex® 35 mg

N=601

Infección del tracto respiratorio superior 8%

Dolor de cabeza 8%

Infección del tracto urinario 7%

Diarrea 6%

Nasofaringitis 6%

Náusea 6%

Constipación 5%

Sinusitis 5%

Osteoartritis 5%

Tos 4%

Incremento de la Alanina Aminotransferasa 4%

Dolor de espalda 3%

Dispepsia 3%

Procedimientos dolorosos 3%

Bronquitis 3%

Hipertensión 3%
 Dolor abdominal superior 3%
 Influenza 3%
 Artralgia 3%
 Contusión 3%
 Vómito 3%
 Malestar abdominal 2%
 Incremento de la Aspartato Aminotransferasa 2%
 Mareo 2%
 Caída 2%
 Dolor Abdominal 2%

Reacciones adversas reportadas para diclofenaco y otros AINEs:

En pacientes en tratamiento con algún AINE, las reacciones adversas más frecuentes que ocurren en aproximadamente 1%-10% de los pacientes son:

Experiencias Gastrointestinales que incluyen: dolor abdominal, constipación, diarrea, dispepsia, flatulencia, hemorragia/perforación, acidez estomacal, náusea, úlceras GI (gástrica/duodenal) y vómitos.

Función renal anormal, anemia, mareos, edema, enzimas hepáticas elevadas, dolores de cabeza, aumento en el tiempo de coagulación, prurito, erupciones cutáneas y tinitus.

Las reacciones adversas adicionales reportadas ocasionalmente incluyen:

Cuerpo en general: fiebre, infección, sepsis

Sistema Cardiovascular: falla cardíaca congestiva, hipertensión, taquicardia, síncope

Sistema Digestivo: sequedad de boca, esofagitis, úlceras gástricas/pépticas, gastritis, hemorragia gastrointestinal, glositis, hematemesis, hepatitis, ictericia

Sistema Hemático y Linfático: equimosis, eosinofilia, leucopenia, melena, púrpura, sangrado rectal, estomatitis, trombocitopenia

Metabólico y Nutricional: cambios de peso

Sistema Nervioso: ansiedad, astenia, confusión, depresión, alteración del sueño, adormecimiento, insomnio, malestar, nerviosismo, parestesia, somnolencia, temblores, vértigo

Sistema respiratorio: asma, disnea

Piel y apéndices: alopecia, fotosensibilidad, aumento de la sudoración

Órganos de los sentidos: visión borrosa

Sistema urogenital: cistitis, disuria, hematuria, nefritis intersticial, oliguria/poliuria, proteinuria, fallo renal

Otras reacciones adversas, que ocurren rara vez son:

Cuerpo en general: reacciones anafilácticas, cambios en el apetito, muerte

Sistema Cardiovascular: arritmia, hipotensión, infarto al miocardio, palpitaciones, vasculitis

Sistema Digestivo: colitis, eructos, hepatitis fulminante con y sin ictericia, insuficiencia hepática, necrosis hepática, pancreatitis

Sistema Hemático y Linfático: agranulocitosis, anemia hemolítica, anemia aplásica, linfadenopatía, pancitopenia

Metabólico y Nutricional: hiperglucemia

Sistema Nervioso: convulsiones, coma, alucinaciones, meningitis

Sistema respiratorio: depresión respiratoria, neumonía

Piel y apéndices: angioedema, necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, urticaria

Sentidos: conjuntivitis, discapacidad auditiva

Interacciones:

Interacciones con medicamentos

Aspirina

Cuando se administra con aspirina, la unión a proteínas de Zorvolex® se ve reducida. La importancia clínica de esta interacción es desconocida; sin embargo, como con otros AINEs, la administración concomitante de Zorvolex® y aspirina generalmente no se recomienda debido a la posibilidad de un aumento en las reacciones adversas de tipo GI.

Anticoagulantes

Los efectos de los anticoagulantes, como la warfarina y AINEs en la hemorragia GI, son sinérgicos, de tal manera que los usuarios de ambos fármacos juntos tienen un riesgo de sangrado GI grave superior al que se presenta con el uso de cualquiera de los fármacos solos.

Inhibidores de ACE

Los AINEs pueden disminuir el efecto antihipertensivo de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE).

Esta interacción debe ser considerada en pacientes que toman AINEs de forma concomitante con inhibidores de ACE.

Diuréticos

Estudios clínicos, así como las observaciones posteriores a la comercialización, han demostrado que los AINEs pueden reducir el efecto natriurético de la furosemida y tiazidas en algunos pacientes. Esta respuesta se ha atribuido a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas renales. Durante el tratamiento concomitante con Zorvolex® y estos diuréticos, se debe observar de cerca a los pacientes para detectar signos de insuficiencia renal, así como para asegurar la eficacia diurética.

Litio

Los AINEs han demostrado producir una elevación de los niveles de litio en plasma y una reducción en el aclaramiento de litio renal. La concentración mínima promedio de litio aumentó 15% y el aclaramiento renal se redujo en aproximadamente un 20%. Estos

efectos se han atribuido a la inhibición de prostaglandinas renales por el AINE. Por lo tanto, cuando se administre concomitantemente AINEs y litio, se debe observar a los pacientes cuidadosamente para detectar signos de toxicidad por litio.

Metotrexato

Se ha reportado que los AINEs inhiben competitivamente la acumulación de metotrexato en cortes de riñones de conejo. Esto indica que los AINEs pueden aumentar la toxicidad del metotrexato. Se debe tener precaución cuando se administren AINEs de forma concomitante con metotrexato.

Ciclosporina

Los AINEs pueden afectar a las prostaglandinas renales y aumentar la toxicidad de la ciclosporina. Por tanto, la terapia concomitante con AINEs puede aumentar la nefrotoxicidad de la ciclosporina. Se debe prestar atención cuando se administren AINEs de forma concomitante con ciclosporina.

Los Inhibidores o Substratos de Citocromo P450 2C9 Otras Consideraciones

El diclofenaco se metaboliza predominantemente mediante el citocromo P450 2C9. La co-administración de diclofenaco con otro fármaco que se conozca se metaboliza por esta enzima, o que la inhibe, puede afectar de forma impredecible la farmacocinética del diclofenaco o la del fármaco coadministrado. Se debe tener precaución al evaluar la historia clínica de cada paciente al prescribir diclofenaco

Vía de administración: Oral

Dosificación y grupo etario: Dosificación inicial

No se ha estudiado en ensayos clínicos la efectividad de Zorvolex® cuando se administra con alimentos. Ingerir Zorvolex® con alimentos puede causar una reducción en la efectividad del medicamento en comparación con la ingesta del mismo con el estómago vacío. Utilice la mínima dosis efectiva durante el menor tiempo posible, de acuerdo con los objetivos individuales del tratamiento del paciente.

Dolor agudo

Para el tratamiento del dolor agudo de intensidad leve a moderada, la dosis es de 18 mg ó 35 mg por vía oral tres veces al día.

Dolor en osteoartritis

Para el tratamiento del dolor en osteoartritis, la dosis es de 35 mg por vía oral tres veces al día.

Ajustes de Dosis en Pacientes con Insuficiencia Hepática

Los pacientes con enfermedad hepática pueden requerir dosis reducidas de Zorvolex® en comparación con los pacientes con función hepática normal. Al igual que con otros productos que contienen diclofenaco, inicie el tratamiento con la dosis más baja. Si el tratamiento no es eficaz a la dosis más baja, suspenda su uso.

No Intercambiabilidad con Otras Formas Farmacéuticas de Diclofenaco

Las cápsulas de Zorvolex® no son intercambiables con otras formulaciones orales de diclofenaco, incluso si la potencia en miligramos es la misma. Las cápsulas de Zorvolex® contienen diclofenaco ácido libre, mientras que otros productos contienen una sal de diclofenaco, por ejemplo, diclofenaco sódico o potásico. Una dosis de 35 mg de Zorvolex® es aproximadamente equivalente a 37.6 mg de diclofenaco sódico ó 39.5 mg de diclofenaco potásico. Por lo tanto, no se deben sustituir dosis con potencias similares de otros productos de diclofenaco sin tomar lo anterior en consideración.

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 los productos de la referencia:

- Evaluación farmacológica para la nueva forma farmacéutica y la nueva concentración
- Inseeto allegado mediante Radicado No. 2017028776
- Información para prescribir allegada mediante Radicado No. 2017028776

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.

3.1.5.5. VASTAREL® LP 40 mg CÁPSULA DURA DE LIBERACIÓN PROLONGADA
VASTAREL® LP 80 mg CÁPSULA DURA DE LIBERACIÓN PROLONGADA

Expediente : 20124610
 Radicado : 2017035264
 Fecha : 15/03/2017
 Interesado : Laboratorios servier de Colombia S.A.S.

Composición:

Cada cápsula dura de liberación prolongada contiene 40 mg de trimetazidina diclorhidrato.
 Cada cápsula dura de liberación prolongada contiene 80 mg de trimetazidina diclorhidrato.

Forma farmacéutica: Cápsula dura de liberación prolongada

Indicaciones: Antianginoso

Contraindicaciones: -Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
-Enfermedad de Parkinson, síntomas parkinsonianos, temblores, síndrome de piernas inquietas, y otros trastornos del movimiento relacionados,
Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min)

Advertencias y precauciones: Este medicamento no es un tratamiento curativo para las crisis de angina de pecho, tampoco está indicado como tratamiento inicial de la angina inestable o del infarto de miocardio. No debe ser utilizado en la fase prehospitalaria ni durante los primeros días de hospitalización.

En caso de una crisis de angina de pecho, debe reevaluarse la coronariopatía y considerarse la adaptación del tratamiento (tratamiento farmacológico y posible revascularización).

Trimetazidina puede causar o empeorar los síntomas parkinsonianos (temblor, acinesia, hipertonía), que se deben investigar regularmente, especialmente en pacientes de edad avanzada. En casos dudosos, los pacientes deben ser remitidos a un neurólogo para que realice las investigaciones pertinentes.

La aparición de alteraciones del movimiento tales como síntomas parkinsonianos, síndrome de piernas inquietas, temblores, inestabilidad de la marcha, debe llevar a la retirada definitiva de trimetazidina.

Estos casos tienen una baja incidencia y son normalmente reversibles tras la interrupción del tratamiento. La mayoría de los pacientes se recuperaron en un plazo de 4 meses tras la retirada de la trimetazidina. Si los síntomas parkinsonianos persisten durante más de 4 meses tras la interrupción del tratamiento, se debe solicitar la opinión de un neurólogo.

Pueden producirse caídas, relacionadas con la inestabilidad de la marcha o la hipotensión, en particular en pacientes que estén tomando antihipertensivos.

Se debe tener precaución al prescribir trimetazidina a pacientes en los que se espera una mayor exposición:

- Insuficiencia renal moderada
- Pacientes de edad avanzada mayores de 75 años

Este medicamento contiene sacarosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa, hipoabsorción de glucosa o galactosa o déficit de sacarosa-isomaltasa no deben tomar este medicamento.

Reacciones adversas: Las reacciones adversas, definidas como acontecimientos adversos considerados al menos como posiblemente relacionados con el tratamiento de trimetazidina se enumeran a continuación utilizando la siguiente convención de frecuencia: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Grupo Sistémico	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Mareos, cefaleas
	Frecuencia no conocida	Síntomas parkinsonianos (temblor, acinesia, hipertonia), inestabilidad de la marcha, síndrome de piernas inquietas, otros trastornos del movimiento relacionados, normalmente reversibles tras la interrupción del tratamiento
	Frecuencia no conocida	Trastornos del sueño (insomnio, somnolencia)
Trastornos cardíacos	Raras	Palpitaciones, extrasístoles, taquicardia
Trastornos vasculares	Raras	Hipotensión arterial, hipotensión ortostática que puede estar asociada con malestar, mareos o caídas, en particular en pacientes que toman antihipertensivos, rubefacción
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Dolor abdominal, diarrea, dispepsia, náuseas y vómitos
	Frecuencia no conocida	Estreñimiento
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Erupción, prurito, urticaria
	Frecuencia no conocida	Pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA), angioedema
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Astenia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuencia no conocida	Agranulocitosis Trombocitopenia Púrpura trombocitopénica
Trastornos hepatobiliares	Frecuencia no conocida	Hepatitis

Interacciones: No se ha identificado ninguna interacción medicamentosa

Vía de administración: Oral

Dosificación y grupo etario: La dosis es una cápsula de 80 mg de trimetazidina una vez al día con el desayuno.

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina [30-60] ml/min), la dosis recomendada se reduce a la mitad, es decir, 1 cápsula de 40 mg con el desayuno.

Pacientes de edad avanzada

Los pacientes de edad avanzada pueden tener mayor exposición a trimetazidina debido a una disminución de la función renal relacionada con la edad (ver sección 5.2). En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina [30-60] ml/min), la dosis recomendada se reduce a la mitad, es decir, 1 cápsula de 40 mg con el desayuno. El ajuste de dosis en los pacientes de edad avanzada se debe realizar con precaución

Población pediátrica:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de trimetazidina en niños menores de 18 años. No se dispone de datos.

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 los productos de la referencia:

- Evaluación farmacológica para la nueva forma farmacéutica y la nueva concentración
- Inseeto allegado mediante Radicado No. 2017035264
- Información para prescribir allegada mediante Radicado No. 2017035264

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

3.1.6. NUEVA CONCENTRACIÓN

A) PRODUCTOS DE SÍNTESIS QUÍMICA

3.1.6.1 NUTRYELT

Expediente : 20126194
 Radicado : 2017054155
 Fecha : 20/04/2017
 Interesado : Laboratorios Baxter S.A.
 Fabricante : Laboratoire Aguetant

Composición: Cada ampolla de 10 mL contiene: Gluconato de zinc 69700 µg (equivalente a Zinc 10000 µg); Gluconato de cobre 2142.4 µg (equivalente a Cobre 300 µg); Gluconato de manganeso 445.69 µg (equivalente a Manganeso 55 µg); Fluoruro de sodio 2099.5 µg (equivalente a Fluor 950 µg); Yoduro de potasio 170.06 µg (equivalente a Yodo 130 µg); Selenito de sodio 153.32 µg (equivalente a Selenio 70 µg); Molibdato de sodio 42.93 µg (equivalente a Molibdeno 20 µg); Cloruro de cromo 30.45 µg (equivalente a Cromo 10 µg); Gluconato ferroso 7988.2 µg (equivalente a Hierro 1000 µg).

Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión

Indicaciones: Nutryelt se utiliza como parte de un régimen de nutrición intravenosa para cubrir las necesidades basales o ligeramente aumentadas de oligoelementos en la nutrición parenteral.

Nutryelt está indicado sólo para adultos

Contraindicaciones:

- Colestasis pronunciada (bilirrubina sérica > 140 µmol/l)
- Hipersensibilidad a los ingredientes activos o a alguno de los excipientes
- Casos de enfermedad de Wilson y hemocromatosis
- Si las concentraciones séricas de alguno de los oligoelementos presentes en Nutryelt están elevadas.

Precauciones y Advertencias: Advertencias

Hipersensibilidad, incluyendo reacciones anafilácticas/anafilactoides

Las preparaciones de hierro administradas por vía parenteral pueden causar reacciones de hipersensibilidad, entre las que se incluyen reacciones anafilácticas/anafilactoides graves y potencialmente fatales. El riesgo es mayor en pacientes con alergias conocidas, incluyendo alergias al medicamento.

Riesgo de sobrecarga de hierro

Debe controlarse periódicamente la ferritina sérica, en especial en caso de deterioro de la función renal y en pacientes que reciban infusiones sanguíneas repetidas.

Precauciones

Supervisión de los niveles de manganeso en la sangre

Los niveles de manganeso en la sangre deben controlarse periódicamente en caso de nutrición artificial prolongada. Si los niveles de manganeso aumentan hasta un rango potencialmente tóxico puede ser necesario reducir la dosis o suspender la

administración de Nutryelt. La aparición de signos neurológicos puede representar toxicidad por manganeso.

Uso en pacientes con una excreción biliar reducida

Utilícese con precaución en pacientes con una excreción biliar reducida, dado que la eliminación biliar de manganeso, cobre y zinc puede reducirse significativamente, dando lugar a una posible acumulación y sobredosis.

Uso en poblaciones especiales

Utilícese con precaución en pacientes con insuficiencia renal, insuficiencia hepática o colestasis leve, dado que la excreción de algunos oligoelementos (selenio, flúor, cromo, molibdeno y zinc) puede reducirse significativamente.

Uso en pacientes sometidos a nutrición parenteral a medio y largo plazo

En pacientes sometidos a nutrición parenteral a medio y largo plazo, hay un aumento en la frecuencia de deficiencia de hierro, zinc y selenio. En tales circunstancias, puede ser necesaria la administración adicional de hierro, zinc y/o selenio.

Supervisión general

Puede ser necesaria la supervisión clínica y exámenes periódicos de laboratorio con el fin de supervisar cambios en el balance de fluidos, en las concentraciones de electrolitos y en el balance ácido-básico durante la terapia parenteral prolongada o cuando el estado del paciente o la velocidad de administración justifiquen dicha evaluación.

Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia en la población pediátrica

Reacciones adversas: La(s) siguiente(s) reacción(es) adversa(s) ha(n) sido documentada(s) durante la experiencia posterior a la comercialización de otros productos que contienen hierro para administración intravenosa. Se ignora su frecuencia (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

Trastornos del sistema inmune:

Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo reacciones anafilácticas fatales

Interacciones: No se han realizado estudios de interacción con Nutryelt.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:Sólo para adultos.

La dosis diaria recomendada en pacientes con necesidades basales o ligeramente aumentadas es de una ampolla (10 mL) de Nutryelt.

En casos de aumento significativo de las necesidades de oligoelementos (como en quemaduras extensas, pacientes en estado hipercatabólico severo debido a trauma mayor) se pueden administrar dos ampollas (20 mL) de Nutryelt al día, y se recomienda la supervisión de los niveles de oligoelementos séricos.

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 nueva concentración.
- Inserto allegado mediante radicado No. 2017054155

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 ampolla de 10 mL contiene: Gluconato de zinc 69700 µg (equivalente a Zinc 10000 µg); Gluconato de cobre 2142.4 µg (equivalente a Cobre 300 µg); Gluconato de manganeso 445.69 µg (equivalente a Manganeso 55 µg); Fluoruro de sodio 2099.5 µg (equivalente a Fluor 950 µg); Yoduro de potasio 170.06 µg (equivalente a Yodo 130 µg); Selenito de sodio 153.32 µg (equivalente a Selenio 70 µg); Molibdato de sodio 42.93 µg (equivalente a Molibdeno 20 µg); Cloruro de cromo 30.45 µg (equivalente a Cromo 10 µg); Gluconato ferroso 7988.2 µg (equivalente a Hierro 1000 µg).

Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión

Indicaciones: Nutryelt se utiliza como parte de un régimen de nutrición intravenosa para cubrir las necesidades basales o ligeramente aumentadas de oligoelementos en la nutrición parenteral.

Nutryelt está indicado sólo para adultos

Contraindicaciones:

- **Colestasis pronunciada (bilirrubina sérica > 140 µmol/l)**
- **Hipersensibilidad a los ingredientes activos o a alguno de los excipientes**
- **Casos de enfermedad de Wilson y hemocromatosis**
- **Si las concentraciones séricas de alguno de los oligoelementos presentes en Nutryelt están elevadas.**

Precauciones y Advertencias: Advertencias

Hipersensibilidad, incluyendo reacciones anafilácticas/anafilactoides

Las preparaciones de hierro administradas por vía parenteral pueden causar reacciones de hipersensibilidad, entre las que se incluyen reacciones anafilácticas/anafilactoides graves y potencialmente fatales. El riesgo es mayor en pacientes con alergias conocidas, incluyendo alergias al medicamento.

Riesgo de sobrecarga de hierro

Debe controlarse periódicamente la ferritina sérica, en especial en caso de deterioro de la función renal y en pacientes que reciban infusiones sanguíneas repetidas.

Precauciones

Supervisión de los niveles de manganeso en la sangre

Los niveles de manganeso en la sangre deben controlarse periódicamente en caso de nutrición artificial prolongada. Si los niveles de manganeso aumentan hasta un rango potencialmente tóxico puede ser necesario reducir la dosis o suspender la administración de Nutryelt. La aparición de signos neurológicos puede representar toxicidad por manganeso.

Uso en pacientes con una excreción biliar reducida

Utilícese con precaución en pacientes con una excreción biliar reducida, dado que la eliminación biliar de manganeso, cobre y zinc puede reducirse significativamente, dando lugar a una posible acumulación y sobredosis.

Uso en poblaciones especiales

Utilícese con precaución en pacientes con insuficiencia renal, insuficiencia hepática o colestasis leve, dado que la excreción de algunos oligoelementos (selenio, flúor, cromo, molibdeno y zinc) puede reducirse significativamente.

Uso en pacientes sometidos a nutrición parenteral a medio y largo plazo

En pacientes sometidos a nutrición parenteral a medio y largo plazo, hay un aumento en la frecuencia de deficiencia de hierro, zinc y selenio. En tales circunstancias, puede ser necesaria la administración adicional de hierro, zinc y/o selenio.

Supervisión general

Puede ser necesaria la supervisión clínica y exámenes periódicos de laboratorio con el fin de supervisar cambios en el balance de fluidos, en las concentraciones

de electrolitos y en el balance ácido-básico durante la terapia parenteral prolongada o cuando el estado del paciente o la velocidad de administración justifiquen dicha evaluación.

Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia en la población pediátrica

Reacciones adversas: La(s) siguiente(s) reacción(es) adversa(s) ha(n) sido documentada(s) durante la experiencia posterior a la comercialización de otros productos que contienen hierro para administración intravenosa. Se ignora su frecuencia (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

Trastornos del sistema inmune:

Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo reacciones anafilácticas fatales

Interacciones: No se han realizado estudios de interacción con Nutryelt

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario: Sólo para adultos.

La dosis diaria recomendada en pacientes con necesidades basales o ligeramente aumentadas es de una ampolla (10 mL) de Nutryelt.

En casos de aumento significativo de las necesidades de oligoelementos (como en quemaduras extensas, pacientes en estado hipercatabólico severo debido a trauma mayor) se pueden administrar dos ampollas (20 mL) de Nutryelt al día, y se recomienda la supervisión de los niveles de oligoelementos séricos.

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto allegado mediante radicado No. 2017054155 para el producto de la referencia.

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

3.1.6.2 NEO FERRO-FOLGAMMA ®

Expediente : 20126249

Radicado : 2017054990

Fecha : 21/04/2017
Interesado : Innofar S.A
Fabricante : Lomapharm Rudolf Lohmann GmbH KG

Composición: Cada tableta gastro-resistente contiene 114 mg (= 37 mg de Fe (II)) sulfato ferroso anhidro y 0,8 mg de ácido fólico.

Forma farmacéutica: Tableta con revestimiento gástrico

Indicaciones: Deficiencia de hierro y ácido fólico, incluida la anemia ferropénica durante el embarazo.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes.

- La anemia no causada por deficiencia de hierro o deficiencia de ácido fólico (por ejemplo, anemia megaloblástica debida a la deficiencia de vitamina B12, anemia hemolítica).
- Anemia megaloblástica de origen desconocido (Hemosiderosis, hemocromatosis, hemoglobinopatía)
- La administración está contraindicada en pacientes que reciben transfusiones repetidas.
- Las preparaciones orales de hierro están contraindicadas si al mismo tiempo se usa la terapia parenteral.
- El tratamiento concomitante con dimercaprol (dimercapto-propanol)

Precauciones y Advertencias: Antes de iniciar el tratamiento se debe determinar el tipo de anemia. El tratamiento de la anemia debe iniciarse en caso de deficiencia comprobada de hierro y ácido fólico.

En caso de anemia megaloblástica es importante aclarar la causa. En caso de anemia megaloblástica desarrollada a causa de anemia perniciosa, la administración de ácido fólico puede conducir a la mejora temporal de los parámetros hematológicos, pero los signos neurológicos empeoran. Así que con el enmascaramiento de la anemia real esto puede conducir a daños neurológicos. Por lo tanto, la anemia perniciosa debe ser descartada antes de administrar ácido fólico.

Si el tratamiento con hierro oral es ineficaz después de un tratamiento de tres semanas, el tratamiento debe ser reevaluado.

La administración de preparaciones de hierro en pacientes que sufren de enfermedades excesivas de almacenamiento de hierro o de absorción de hierro, como la hemosiderosis, la hemocromatosis y la hemoglobinopatía, requieren de mayor precaución.

La preparación debe ser administrada con precaución en casos de enfermedades gastrointestinales en curso, tales como enfermedad inflamatoria intestinal, en caso de diverticulosis intestinal o cualquier otra estenosis intestinal (peligro de erosión).

Debido al riesgo de ulceraciones bucales y decoloración de los dientes, las tabletas no deben ser succionadas, masticadas o mantenidas en la boca, sino tragadas enteras con agua.

Las preparaciones de hierro pintan el taburete de color negro, lo que puede mostrar un resultado positivo falso en las pruebas utilizadas en hemorragias ocultas de las heces. Este medicamento contiene lactosa (azúcar de la leche) y sacarosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, problemas de intolerancia a la fructosa, deficiencia de lactasa de Lapp, malabsorción de glucosa-galactosa o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa no deben tomar este medicamento

Reacciones adversas: En la evaluación de la frecuencia de los efectos adversos 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 $< 1 / 1.000$)

Muy raras ($<1 / 10.000$)

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

Desórdenes gastrointestinales

Muy común: Las heces se vuelven más oscuras, lo cual no tiene importancia.

Común: Perturbaciones gastrointestinales tales como inapetencia, sensación de saciedad, irritación gastrointestinal, ardor de estómago, eructos, dolor o malestar abdominal, náuseas, vómitos, diarrea o estreñimiento.

Post-comercialización: Se han notificado los siguientes RAMs durante la vigilancia post-comercialización. La frecuencia de estas reacciones se considera desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Ulceración de la boca *

* En el contexto de una administración incorrecta, cuando las tabletas se mastican, se succionan o se mantienen en la boca. Los pacientes ancianos y los pacientes con

trastornos de la deglución también pueden estar en riesgo de lesiones esofágicas o de necrosis bronquial, en caso de una vía equivocada

Trastornos del sistema nervioso

Poco frecuentes: alteraciones del sueño, agitación, depresión

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco común: Reacciones alérgicas en la piel tales como erupciones cutáneas reversibles, liquenificación, eritema o prurito.

Raro: Fotosensibilización con erupción cutánea

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Muy raras: broncoespasmo

Interacciones: La administración concomitante de una preparación de hierro con dimercaprol (antídoto del envenenamiento causado por componentes inorgánicos y orgánicos) puede conducir a la formación de los complejos tóxicos. Por lo tanto, durante el tratamiento con dimercaprol no se deben administrar preparados de hierro. (Ver 4.3 Contraindicaciones)

- Compuestos que contengan aluminio, calcio y magnesio - incluyendo antiácidos y preparados para la administración de suplementos de calcio y de magnesio puede disminuir la absorción de hierro.
- El hierro administrado por vía oral inhibe la absorción de tetraciclinas orales desde el tracto gastrointestinal y su marcha atrás, las tetraciclinas inhiben la absorción de hierro.
- El uso simultáneo de sales de hierro y de zinc pueden resultar en la disminución de la absorción gastrointestinal de hierro y/o zinc.
- El uso concurrente de hierro y colestiramina puede disminuir la absorción de hierro.
- En pacientes sometidos a tratamiento trientina (en el caso de la enfermedad de Wilson), y si el tratamiento con hierro es necesario, el hierro concomitante puede disminuir el efecto de la trientina.
- El uso concomitante de hierro y omeprazol u otros inhibidores de la bomba de protones puede resultar en la reducción de la biodisponibilidad de hierro.
- El uso concomitante de hierro y cloranfenicol puede resultar en la disminución de la eficacia de hierro.
- El uso concurrente de hierro y cefdinir puede resultar en la disminución de la eficacia de cefdinir.
- Las sales de hierro pueden disminuir la absorción de otras sustancias activas (por ejemplo, los bisfosfonatos, entacapona, fluoroquinolonas (por ejemplo, ciprofloxacino), levodopa, metildopa, micofenolato de mofetilo, penicilamina y levotiroxina) y así también la efectividad clínica de estos fármacos.
- El ácido fólico puede disminuir los niveles séricos de fenitoína y barbitúricos antiepilépticos.

Se debe permitir un intervalo de tiempo de aproximadamente 2 a 3 horas entre la ingesta de <Nombre de fantasía> y los fármacos indicados anteriormente.
El ácido ascórbico puede incrementar la absorción de hierro.

Disminución de los niveles séricos de ácido fólico mediante disminución de la absorción de folato puede ser producida por fármacos tales como antiepilépticos (como fenitoína, fenobarbital, carbamazepina), anticonceptivos orales, fármacos antituberculosos, alcohol o antagonistas del ácido fólico (tales como metotrexato, pirimetamina, triamtereno, y trimetoprim) .

La administración oral de sales de hierro con alimentos podría reducir la absorción. La aplicación concomitante de preparaciones orales de hierro con té, café, productos lácteos, huevos y productos preparados con harina de trigo integral, puede disminuir la absorción de hierro. Por lo tanto, el tiempo transcurrido entre la ingesta de preparaciones de hierro y los alimentos mencionados anteriormente debe ser de 2-3 horas

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario: Dosis recomendada:

- Adultos y niños mayores de 12 años de edad
A menos que se indique lo contrario, 1-2 tabletas cada 8 horas.

- Mujeres embarazadas:
1 tableta cada 8 horas.

- Niños menores de 12 años

No hay estudios suficientes sobre la utilización de ácido fólico 0,8 mg / Sulfato ferroso, anhidro 114 mg, en niños menores de 12 años de edad. Por lo tanto no se debe utilizar en este grupo etario.

- Adultos Mayores

Se recomienda regímenes normales de dosificación en los ancianos.

- Los pacientes con insuficiencia renal

En estos pacientes se puede utilizar en la dosis normal.

- Los pacientes con insuficiencia hepática

Los datos farmacocinéticos y la experiencia clínica en pacientes con insuficiencia hepática no están disponibles. No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes con insuficiencia hepática.

- Duración del tratamiento

La duración del tratamiento debe ser determinada de forma individual. La administración del fármaco se debe continuar después de volver a la concentración normal de hemoglobina, hasta llenar los depósitos de hierro (aprox. 3 meses).

El tratamiento de la anemia causada por la deficiencia de ácido fólico requiere alrededor de 4 meses.

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 nueva concentración para el producto de la referencia.

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

Composición: Cada tableta gastro-resistente contiene 114 mg (= 37 mg de Fe (II)) sulfato ferroso anhidro y 0,8 mg de ácido fólico.

Forma farmacéutica: Tableta con revestimiento gástrico

Indicaciones: Deficiencia de hierro y ácido fólico, incluida la anemia ferropénica durante el embarazo.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes.

- La anemia no causada por deficiencia de hierro o deficiencia de ácido fólico (por ejemplo, anemia megaloblástica debida a la deficiencia de vitamina B12, anemia hemolítica).
- Anemia megaloblástica de origen desconocido (Hemosiderosis, hemocromatosis, hemoglobinopatía)
- La administración está contraindicada en pacientes que reciben transfusiones repetidas.
- Las preparaciones orales de hierro están contraindicadas si al mismo tiempo se usa la terapia parenteral.
- El tratamiento concomitante con dimercaprol (dimercapto-propanol)

Precauciones y Advertencias: Antes de iniciar el tratamiento se debe determinar el tipo de anemia. El tratamiento de la anemia debe iniciarse en caso de deficiencia comprobada de hierro y ácido fólico.

En caso de anemia megaloblástica es importante aclarar la causa. En caso de anemia megaloblástica desarrollada a causa de anemia perniciosa, la administración de ácido fólico puede conducir a la mejora temporal de los

parámetros hematológicos, pero los signos neurológicos empeoran. Así que con el enmascaramiento de la anemia real esto puede conducir a daños neurológicos. Por lo tanto, la anemia perniciosa debe ser descartada antes de administrar ácido fólico.

Si el tratamiento con hierro oral es ineficaz después de un tratamiento de tres semanas, el tratamiento debe ser reevaluado.

La administración de preparaciones de hierro en pacientes que sufren de enfermedades excesivas de almacenamiento de hierro o de absorción de hierro, como la hemosiderosis, la hemocromatosis y la hemoglobinopatía, requieren de mayor precaución.

La preparación debe ser administrada con precaución en casos de enfermedades gastrointestinales en curso, tales como enfermedad inflamatoria intestinal, en caso de diverticulosis intestinal o cualquier otra estenosis intestinal (peligro de erosión).

Debido al riesgo de ulceraciones bucales y decoloración de los dientes, las tabletas no deben ser succionadas, masticadas o mantenidas en la boca, sino tragadas enteras con agua.

Las preparaciones de hierro pintan el taburete de color negro, lo que puede mostrar un resultado positivo falso en las pruebas utilizadas en hemorragias ocultas de las heces.

Este medicamento contiene lactosa (azúcar de la leche) y sacarosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, problemas de intolerancia a la fructosa, deficiencia de lactasa de Lapp, malabsorción de glucosa-galactosa o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa no deben tomar este medicamento

Reacciones adversas: En la evaluación de la frecuencia de los efectos adversos 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 $<1 / 1.000$)

Muy raras ($<1 / 10.000$)

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

Desórdenes gastrointestinales

Muy común: Las heces se vuelven más oscuras, lo cual no tiene importancia.

Común: Perturbaciones gastrointestinales tales como inapetencia, sensación de saciedad, irritación gastrointestinal, ardor de estómago, eructos, dolor o malestar abdominal, náuseas, vómitos, diarrea o estreñimiento.

Post-comercialización: Se han notificado los siguientes RAMs durante la vigilancia post-comercialización. La frecuencia de estas reacciones se considera desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Ulceración de la boca *

* En el contexto de una administración incorrecta, cuando las tabletas se mastican, se succionan o se mantienen en la boca. Los pacientes ancianos y los pacientes con trastornos de la deglución también pueden estar en riesgo de lesiones esofágicas o de necrosis bronquial, en caso de una vía equivocada

Trastornos del sistema nervioso

Poco frecuentes: alteraciones del sueño, agitación, depresión

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco común: Reacciones alérgicas en la piel tales como erupciones cutáneas reversibles, liquenificación, eritema o prurito.

Raro: Fotosensibilidad con erupción cutánea

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Muy raras: broncoespasmo

Interacciones: La administración concomitante de una preparación de hierro con dimercaprol (antídoto del envenenamiento causado por componentes inorgánicos y orgánicos) puede conducir a la formación de los complejos tóxicos. Por lo tanto, durante el tratamiento con dimercaprol no se deben administrar preparados de hierro. (Ver 4.3 Contraindicaciones)

- Compuestos que contengan aluminio, calcio y magnesio - incluyendo antiácidos y preparados para la administración de suplementos de calcio y de magnesio puede disminuir la absorción de hierro.

- El hierro administrado por vía oral inhibe la absorción de tetraciclinas orales desde el tracto gastrointestinal y su marcha atrás, las tetraciclinas inhiben la absorción de hierro.

- El uso simultáneo de sales de hierro y de zinc pueden resultar en la disminución de la absorción gastrointestinal de hierro y/o zinc.

- El uso concurrente de hierro y colestiramina puede disminuir la absorción de hierro.

- En pacientes sometidos a tratamiento trientina (en el caso de la enfermedad de Wilson), y si el tratamiento con hierro es necesario, el hierro concomitante puede disminuir el efecto de la trientina.

- El uso concomitante de hierro y omeprazol u otros inhibidores de la bomba de protones puede resultar en la reducción de la biodisponibilidad de hierro.
- El uso concomitante de hierro y cloranfenicol puede resultar en la disminución de la eficacia de hierro.
- El uso concurrente de hierro y cefdinir puede resultar en la disminución de la eficacia de cefdinir.
- Las sales de hierro pueden disminuir la absorción de otras sustancias activas (por ejemplo, los bisfosfonatos, entacapona, fluoroquinolonas (por ejemplo, ciprofloxacino), levodopa, metildopa, micofenolato de mofetilo, penicilamina y levotiroxina) y así también la efectividad clínica de estos fármacos.
- El ácido fólico puede disminuir los niveles séricos de fenitoína y barbitúricos antiepilépticos.

Se debe permitir un intervalo de tiempo de aproximadamente 2 a 3 horas entre la ingesta de <Nombre de fantasía> y los fármacos indicados anteriormente.

El ácido ascórbico puede incrementar la absorción de hierro.

Disminución de los niveles séricos de ácido fólico mediante disminución de la absorción de folato puede ser producida por fármacos tales como antiepilépticos (como fenitoína, fenobarbital, carbamazepina), anticonceptivos orales, fármacos antituberculosos, alcohol o antagonistas del ácido fólico (tales como metotrexato, pirimetamina, triamtereno, y trimetoprim) .

La administración oral de sales de hierro con alimentos podría reducir la absorción. La aplicación concomitante de preparaciones orales de hierro con té, café, productos lácteos, huevos y productos preparados con harina de trigo integral, puede disminuir la absorción de hierro. Por lo tanto, el tiempo transcurrido entre la ingesta de preparaciones de hierro y los alimentos mencionados anteriormente debe ser de 2-3 horas

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario: Dosis recomendada:

- Adultos y niños mayores de 12 años de edad
A menos que se indique lo contrario, 1-2 tabletas cada 8 horas.

- Mujeres embarazadas:
1 tableta cada 8 horas.

- Niños menores de 12 años

No hay estudios suficientes sobre la utilización de ácido fólico 0,8 mg / Sulfato ferroso, anhidro 114 mg, en niños menores de 12 años de edad. Por lo tanto no se debe utilizar en este grupo etario.

- Adultos Mayores

Se recomienda regímenes normales de dosificación en los ancianos.

- **Los pacientes con insuficiencia renal**
En estos pacientes se puede utilizar en la dosis normal.
- **Los pacientes con insuficiencia hepática**
Los datos farmacocinéticos y la experiencia clínica en pacientes con insuficiencia hepática no están disponibles. No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes con insuficiencia hepática.
- **Duración del tratamiento**
La duración del tratamiento debe ser determinada de forma individual. La administración del fármaco se debe continuar después de volver a la concentración normal de hemoglobina, hasta llenar los depósitos de hierro (aprox. 3 meses).
El tratamiento de la anemia causada por la deficiencia de ácido fólico requiere alrededor de 4 meses.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 17.2.0.0.N30

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

3.1.6.3 XUMADOL1g GRANULADO EFERVESCENTE

Expediente : 20112653
 Radicado : 2016102598 / 2017039021
 Fecha : 29/07/2016
 Interesado : Rb Pharmaceuticals S.A.S
 Fabricante : Italfarmaco, S.A.

Composición: Cada sobre contiene paracetamol 1 g

Forma farmacéutica: Granulado Efervescente

Indicaciones: Tratamiento sintomático del dolor de intensidad moderada. Estados febriles.

Contraindicaciones:

- * Hipersensibilidad al paracetamol o a alguno de los excipientes.
- * Pacientes con enfermedades hepáticas (con insuficiencia hepática o sin ella) o hepatitis viral ya que aumenta el riesgo de hepatotoxicidad

Precauciones y Advertencias:

Se debe administrar el paracetamol con precaución, evitando tratamientos prolongados en pacientes con anemia, afecciones cardíacas o pulmonares o con disfunción renal (en este último caso, el uso ocasional es aceptable, pero la administración prolongada de dosis elevadas puede aumentar el riesgo de aparición de efectos renales adversos).

La utilización de paracetamol en pacientes que consumen habitualmente alcohol (tres o más bebidas alcohólicas al día) puede provocar daño hepático.

En alcohólicos crónicos no se debe administrar más de 2 g/día de paracetamol. Se recomienda precaución en pacientes asmáticos sensibles al ácido acetilsalicílico, debido a que se han descrito ligeras reacciones broncoespásmicas con paracetamol (reacción cruzada) en estos pacientes, aunque solo se manifestaron en menos del 5% de los ensayos.

El uso simultáneo de más de un medicamento que contenga paracetamol, puede dar lugar a cuadros de intoxicación. Los cuadros tóxicos asociados a paracetamol se pueden producir tanto por la ingesta de una sobredosis única o por varias tomas con dosis excesivas de paracetamol.

Se han producido comunicaciones de casos de hepatotoxicidad con dosis diarias inferiores a 4g. Si el dolor se mantiene durante más de 5 días o la fiebre durante más de 3 días, o empeoran o aparecen otros síntomas, se debe reevaluar la situación clínica.

Advertencias sobre excipientes:

Este medicamento puede ser perjudicial para personas con fenilcetonuria porque contiene aspartamo que es una fuente de fenilalanina. Este medicamento contiene 3,97 mmol (91,34 mg) de sodio por sobre, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio.

Interacciones con pruebas de diagnóstico:

El paracetamol puede alterar los valores de las siguientes determinaciones analíticas:

*Sangre: aumento biológico de transaminasas (ALT y AST), fosfatasa alcalina, amoníaco, bilirrubina, creatinina, lactato deshidrogenasa (LDH) y urea; aumento (interferencia analítica) de glucosa, teofilina y ácido úrico. Aumento del tiempo de protrombina (en pacientes con dosis de mantenimiento de warfarina, aunque sin significación clínica). Reducción (interferencia analítica) de glucosa cuando se utiliza el método de oxidasa-peroxidasa.

*Orina: pueden aparecer valores falsamente aumentados de metadrenalina y ácido úrico.

*Pruebas de función pancreática mediante la bentiromida: el paracetamol, como la bentiromida, se metaboliza también en forma de arilamina, por lo que aumenta la

cantidad aparente de ácido paraaminobenzoico (PABA) recuperada; se recomienda interrumpir el tratamiento con paracetamol al menos tres días antes de la administración de bentiromida.

*Determinaciones del ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) en orina: en las pruebas cualitativas diagnósticas de detección que utilizan nitrosonaftol como reactivo, el paracetamol puede producir resultados falsamente positivos. Las pruebas cuantitativas no resultan alteradas.

Reacciones Adversas:

Las reacciones adversas del paracetamol son, por lo general, raras o muy raras. Se han observado las siguientes reacciones adversas, que se clasifican por órganos y sistemas y por frecuencias.

Los siguientes datos de frecuencia son la base para la evaluación de las reacciones adversas: 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).

Trastornos Generales:

Raros: Malestar.

Muy raros: Reacciones de hipersensibilidad que oscilan, entre una simple erupción cutánea o una urticaria y shock anafiláctico.

Trastornos hepatobiliares:

Raros: Niveles aumentados de transaminasas hepáticas.

Muy raros: Hepatotoxicidad (ictericia).

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

Muy raros: Hipoglucemia.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Muy raros: Trombocitopenia, agranulocitosis, leucopenia, neutropenia, anemia hemolítica.

Trastornos vasculares:

Raros: Hipotensión.

Trastornos renales y urinarios:

Muy raros: Piuria estéril (orina turbia), efectos renales adversos.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:
Muy raras: se han notificado reacciones cutáneas graves.

Interacciones:

El paracetamol se metaboliza a nivel hepático, dando lugar a metabolitos hepatotóxicos por lo que puede interactuar con fármacos que utilicen sus mismas vías de metabolización. Dichos fármacos son:

*Anticoagulantes orales (acenocumarol, warfarina):

La administración crónica de dosis de paracetamol superiores a 2 g/día con este tipo de productos, puede provocar un incremento del efecto anticoagulante, posiblemente debido a una disminución de la síntesis hepática de los factores que favorecen la coagulación. Dada su aparente escasa relevancia clínica, se considera la alternativa terapéutica a salicilatos, cuando existe terapia con anticoagulantes.

*Alcohol etílico:

Potenciación de la toxicidad del paracetamol, por posible inducción de la producción hepática de productos hepatotóxicos derivados del paracetamol.

*Anticonvulsivantes (fenitoína, fenobarbital, metilfenobarbital, primidona):

Disminución de la biodisponibilidad del paracetamol así como potenciación de la hepatotoxicidad en sobredosis, debido a la inducción del metabolismo hepático.

*Cloranfenicol:

Potenciación de la toxicidad del cloranfenicol, por posible inhibición de su metabolismo hepático.

*Estrógenos: Disminución de los niveles plasmáticos de paracetamol, con posible inhibición de su efecto, por posible inducción de su metabolismo.

*Diuréticos del asa:

Los efectos de los diuréticos pueden verse reducidos, ya que el paracetamol puede disminuir la excreción renal de prostaglandinas y la actividad de la renina plasmática.

*Isoniazida:

Disminución del aclaramiento de paracetamol, con posible potenciación de su acción y/o toxicidad, por inhibición de su metabolismo hepático.

*Lamotrigina:

Disminución del área bajo la curva (20%) y de la vida media (15%) de lamotrigina, con posible inhibición de su efecto, por posible inducción de su metabolismo hepático.

***Probenecid:**

Puede incrementar ligeramente la eficacia terapéutica del paracetamol.

***Propanolol:**

El propranolol inhibe el sistema enzimático responsable de la glucuronidación y oxidación del paracetamol. Por lo tanto, puede potenciar la acción del paracetamol.

***Rifampicina:**

Aumento del aclaramiento de paracetamol por posible inducción de su metabolismo hepático. - Anticolinérgicos (glicopirrono, propantelina):

Disminución en la absorción del paracetamol, con posible inhibición de su efecto, por la disminución de velocidad en el vaciado gástrico.

***Resinas de intercambio iónico (colestiramina):**

Disminución en la absorción del paracetamol, con posible inhibición de su efecto, por fijación del paracetamol en intestino.

***Zidovudina:**

Puede provocar la disminución de los efectos farmacológicos de la zidovudina por un aumento del aclaramiento de dicha sustancia

Dosificación y Grupo Etario:

Posología Adultos y adolescentes mayores de 15 años:

La dosis habitual es de 1 sobre (1g de paracetamol) de 3 a 4 veces al día. Las tomas deben espaciarse al menos 4 horas. No se excederá de 4 g (4 sobres) cada 24 horas.

Insuficiencia renal grave:

Cuando se administra paracetamol en caso de insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 10 ml/min), se recomienda que el intervalo entre 2 tomas sea como mínimo de 8 horas.

Insuficiencia hepática:

Está contraindicado. Pacientes de edad avanzada En pacientes geriátricos se ha observado un aumento de la semivida de eliminación del paracetamol por lo que se recomienda reducir la dosis del adulto en un 25%.

Otras situaciones clínicas:

En alcohólicos crónicos no se debe administrar más de 2 g/día de paracetamol.

Vía de Administración: Oral**Condición de Venta: Venta Libre**

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición con el fin de revocar la Resolución No. 2017004246 de 6 de febrero de 2017, la cual niega la evaluación farmacológica del producto de la referencia.

Adicionalmente que se conceda a Italfarmaco S.A. la aprobación de la evaluación farmacológica e inclusión en normas farmacológicas del producto Xumadol 1g granulado efervescente.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora niega el producto de la referencia puesto que no se ajusta con lo establecido en el concepto emitido mediante Acta No. 03 de 2014, 3.6.1., por tanto ratifica el concepto emitido mediante Acta No. 27 de 2016, numeral 3.1.6.16.

3.1.6.4. VITAROS 3 mg/g CREMA

Expediente : 20113619
Radicado : 2016113896
Fecha : 19/08/2016
Interesado : Laboratorios Biopas S.A
Fabricante : Groupe Parima INC

Composición:

Cada dispensador de dosis única contiene: 300 microgramos de alprostadil en 100 mg de crema (3 mg/g)

Forma farmacéutica: Crema

Indicaciones: Tratamiento de hombres de 18 o más años de edad con disfunción eréctil, que es la incapacidad de alcanzar o mantener una erección penéana suficiente para un desempeño sexual satisfactorio.

Contraindicaciones:

Vitaros no debe usarse en pacientes con algunas de las siguientes condiciones:

- Desórdenes subyacentes como hipotensión ortostática, infarto de miocardio y síncope.
- Hipersensibilidad conocida al Alprostadil o alguno de los excipientes de Vitaros.
- Condiciones que pueden predisponer a priapismo, como ser anemia de células falciformes (o drepanocítica) o heterocigosis para ésta, trombocitopenia, policitemia o mieloma múltiple o leucemia.

- Anatomía anormal del pene como hipospadias severas, en pacientes con deformación anatómica del pene, como curvatura y en pacientes con uretritis y balanitis (inflamación / infección del glande del pene).
- Predisposición a trombosis venosa o quienes presenten síndrome de hiperviscosidad y que, por lo tanto, tengan un riesgo aumentado de priapismo (erección rígida de 4 o más horas de duración).
- Vitaros no debe usarse en pacientes a quienes se les recomienda no realizar actividad sexual, como ser en hombres con condiciones cardiovasculares o cerebrovasculares inestables.
- Vitaros no se debe utilizar para mantener relaciones sexuales con una mujer con capacidad de embarazarse a menos que la pareja utilice un método de barrera o condón

Precauciones y Advertencias:

Efectos Locales

Priapismo:

Se han observado, aunque raramente, erecciones prolongadas de más de 4 horas de duración (priapismo) con el uso de Vitaros. El priapismo fue observado en dos estudios de 3 meses, en 1 paciente (0.06 %) y en el estudio de más de 6 meses, en 5 pacientes (0.4 %). Si presentara priapismo, el paciente debe buscar asistencia médica inmediata. Si el priapismo no se trata inmediatamente, se puede dañar el tejido del pene y puede resultar en la pérdida permanente de la potencia.

Hipotensión/Síncope:

La hipotensión sintomática (mareos) y el síncope se presentaron en un pequeño porcentaje de pacientes 6/1280 (0.5%), durante la dosis en los estudios clínicos de fase 3.

Los pacientes deben estar prevenidos de evitar actividades, como conducir o tareas riesgosas, que pudieran llevar a una lesión si se presentara una hipotensión o síncope después de la administración de Vitaros.

Insuficiencia Hepática:

La farmacocinética de Vitaros no ha sido estudiada formalmente en pacientes con insuficiencia hepática. En estas poblaciones, debido al deficiente metabolismo, puede que la dosis que requiera sea menor.

Insuficiencia Renal:

La farmacocinética de Vitaros no ha sido estudiada formalmente en pacientes con insuficiencia renal. En estas poblaciones, debido al deficiente metabolismo, puede que la dosis que requiera sea menor.

Pacientes con Enfermedad Neurológica:

No se han realizados estudios clínicos en pacientes con un antecedentes de enfermedad neurológica o lesión espinal.

Precauciones Generales:

Precauciones sobre la Administración:

Vitaros debe ser aplicado de acuerdo con las instrucciones antes mencionadas. La exposición intrauretral inadvertida puede resultar en ardor del pene o sensación de hormigueo y dolor.

Se carece de información sobre la exposición intrauretral repetida a largo plazo de Vitaros.

Enfermedad de Transmisión Sexual:

Debe informarse a los pacientes que Vitaros no otorga protección contra el contagio de enfermedades de transmisión sexual. Debe aconsejarse a los pacientes y parejas que usen Vitaros que usen medidas de protección necesarias para prevenir el contagio de enfermedades de transmisión sexual, incluyendo al virus de inmunodeficiencia humana (VIH).

Efectos Adversos de la Pareja Sexual:

Los profesionales de la salud deben aconsejar a sus pacientes que informen a sus parejas sexuales que están usando Vitaros. Las parejas de los usuarios de Vitaros pueden experimentar eventos adversos, más comúnmente irritación vaginal. Por ello es preferible el uso de método de barrera (condón, profiláctico).

No han sido estudiados los efectos de Vitaros sobre la mucosa oral ni anal. Se debe usar método de barrera (condón, profiláctico) para practicar sexo oral (felación) o sexo anal.

Uso con Parejas: Mujeres en Edad Reproductiva, Mujeres Embarazadas y en Periodo de Lactancia:

Vitaros no tiene propiedades anticonceptivas. Se recomienda que las parejas que usan Vitaros utilicen un método de anticoncepción adecuado si la pareja femenina tiene el potencial de quedar embarazada.

No existe información sobre los efectos del alprostadil sobre el embarazo temprano, en los niveles que llegan a la pareja mujeres. Se debe usar condón para el coito con mujeres en edad reproductiva, embarazo o lactancia.

Uso con Condones (profilácticos) de Látex:

Para el uso solo se investigaron condones de materiales a base de látex; en caso de empleo de otros materiales no se puede excluir el riesgo de daño del condón.

Reacciones Adversas:

Datos de los Estudios Clínicos:

Los eventos adversos relacionados con el fármaco más comúnmente reportados por los pacientes durante los estudios clínicos fueron reacciones locales urogenitales, transitorias, en el sitio de la aplicación o alrededor del mismo, incluyendo ardor, dolor, comezón (prurito, picazón), hormigueo y eritema del pene después de la aplicación, las cuales fueron de intensidad leves a moderadas y transitorias, con una duración de 1 a 2 horas.

Estos eventos adversos locales fueron bien tolerados por la mayoría de los pacientes y fueron comparables entre las dosis de alprostadil.

Lista Tabulada de Reacciones Adversas:

Los eventos adversos más comúnmente reportados en el tratamiento con Vitaros se presentan en la siguiente tabla. (Muy común $\geq 1/10$; Común $\geq 1/100$, $<1/10$; No común $\geq 1/1000$, $<1/100$; Raros $\geq 1/10000$, $<1/1000$; Muy raros $<1/10000$).

Tabla 1 Reacciones Adversas

Clasificación de Sistema de Órgano (MedDRA)	Frecuencia	Reacción Adversa
Desórdenes del sistema nervioso	No común	Hiperestesia
Desórdenes del sistema vascular*	No común	Mareos Síncope Hipotensión
Desórdenes de la piel y el tejido subcutáneo	Frecuente	Rash (erupción)
Desórdenes del tejido musculoesquelético y conectivo	Poco frecuente	Dolor en las extremidades
Desórdenes renales y urinarios	Frecuente	Dolor uretral
	Poco frecuente	Estenosis uretral Inflamación del tracto urinario
Desórdenes del sistema reproductivo y de las mamas	Frecuente	Ardor peneano Dolor peneano Eritema peneano Dolor genital Malestar genital Eritema genital Aumento en la erección Prurito genital Edema peneano Balanitis Hormigueo peneano Pulsaciones en el pene Entumecimiento del pene En las parejas femeninas: Sensación de ardor vulvovaginal Vaginitis

	Poco frecuente	Prurito peneano Erupciones (rash) genital Dolor escrotal Plenitud genital Rigidez excesiva Falta de sensación peneana Erección prolongada / priapismo† En las parejas femeninas: Prurito vulvovaginal
Desórdenes generales y condiciones en el sitio de administración	Poco frecuente	Dolor en el sitio de aplicación

† El priapismo (Erección de más de 4 horas de duración) es una condición seria que requiere de un rápido tratamiento de un médico.

Poblaciones Especiales:

No existe una clara indicación de que alprostadil aumente el riesgo de eventos cardiovasculares, más allá de su efecto vasodilatador; no obstante, no puede excluirse que pacientes con enfermedades / factores de riesgo subyacentes presenten un riesgo mayor frente a la combinación de un aumento de la actividad sexual / física que está asociada con el uso de alprostadil

Interacciones:

No se realizaron estudios de interacción farmacocinética y farmacodinámica con Vitaros. Basándose en la naturaleza de su metabolismo se considera que las interacciones medicamentosas son improbables.

Inhibidores de la 5-Fosfodiesterasa (PDE-5):

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de Vitaros en combinación con otros tratamientos para la disfunción eréctil, especialmente el tratamiento combinado con inhibidores de la 5-Fosfodiesterasa (PDE-5) o sildenafil, tadalafil y vardenafil. Por lo tanto, Vitaros no debe ser usada en combinación con inhibidores de la PDE-5. Puesto que tanto Vitaros como los inhibidores de PDE-5 tienen efectos cardiovasculares, no se puede excluir un riesgo cardiovascular incrementado y aditivo.

Implantes de Pene, Fármacos Alfa Bloqueantes, Relajantes del Músculo Liso:

No se han llevado a cabo estudios de interacción de Vitaros en combinación con implantes de pene o relajantes del músculo liso como la papaverina ni fármacos usados para inducir erecciones como los alfa bloqueantes (p. ej. fentolamina intracavernosa, timoxamina). Cuando se utilizan en combinación existe riesgo de priapismo (erección anormalmente prolongada y dolorosa).

Simpaticomiméticos, Descongestivos, Supresores del Apetito:

No se han llevado a cabo estudios de Vitaros en combinación con simpaticomiméticos, descongestivos y supresores del apetito (agentes anorexígenos). Cuando se usan en combinación puede existir una reducción en el efecto de alprostadil (inhibición por interacción farmacológica).

Anticoagulantes, Inhibidores de la Agregación Plaquetaria:

No se han llevado a cabo estudios de interacción de Vitaros en combinación con anticoagulantes ni inhibidores de la agregación plaquetaria.

Cuando se usan en combinación puede existir un riesgo aumentado de sangrado uretral, hematuria.

Fármacos antihipertensivos y medicamentos vasoactivos:

Los pacientes tratados concomitantemente con fármacos antihipertensivos y medicamentos vasoactivos pueden mostrar un riesgo aumentado de hipotensión, especialmente en pacientes ancianos.

Dosificación y Grupo Etario:

Dosis recomendadas:

Vitaros se aplica de manera tópica en la punta del pene (meato u orificio por donde sale la orina). Vitaros está disponible en la concentración de dosificación de 300 mcg de alprostadil, cada 100 mg de crema.

Vitaros debe ser usado a demanda para lograr una erección. Antes de la auto-administración cada paciente debe ser instruido por un profesional médico sobre la técnica correcta para la administración de Vitaros.

La frecuencia máxima de uso será de no más de 2 a 3 veces por semana y de sólo una vez en un periodo de 24 horas. Cada dispensador de dosis única de Vitaros es para un único uso y debe desecharse apropiadamente después de emplearlo.

El inicio del efecto es de 5 a 30 minutos después de la administración. La duración del efecto es aproximadamente 1 a 2 horas. Sin embargo, la duración real variará de paciente a paciente.

La dosis inicial debe ser recomendada por un médico. Puede considerarse una dosis inicial de 300 mcg, especialmente en pacientes con DE (disfunción eréctil) severa, que presenten comorbilidades o no hayan respondido a los inhibidores de la PDE-5.

Los pacientes deben ser instruidos sobre la técnica apropiada de administración, se les debe proporcionar información sobre posibles efectos colaterales (como mareos, desmayos) y la necesidad de evitar operar maquinaria / conducir vehículos hasta que esté consciente de su tolerancia al fármaco.

Dosis Recomendadas – Poblaciones especiales:

* Insuficiencia Hepática:

La farmacocinética de Vitaros no ha sido estudiada formalmente en pacientes con insuficiencia hepática. En estas poblaciones, debido al deficiente metabolismo, puede que la dosis que requiera sea menor.

* Insuficiencia Renal:

La farmacocinética de Vitaros no ha sido estudiada formalmente en pacientes con insuficiencia renal. En estas poblaciones, debido al deficiente metabolismo, puede que la dosis que requiera sea menor.

* Pediátricos:

No han sido estudiados los efectos de la edad en la farmacocinética del Alprostadil tópico. Vitaros no está indicado para uso en niños ni en individuos menores de 18 años.

Método de Administración:

Aplicar Vitaros en la punta del pene (meato u orificio por donde sale la orina) dentro de los 5 a 30 minutos antes del momento esperado del coito, siguiendo las instrucciones que a continuación se mencionan:

1. Lavar sus manos antes de aplicar Vitaros. Retirar el dispensador del sobre protector rasgando completamente a lo largo del borde punteado. Retirar el dispensador del sobre. Guardar el sobre para después desechar el dispensador usado. Retirar la tapa de la punta del dispensador
2. Sujetar la punta del pene con una mano y manipular cuidadosamente para ampliar la apertura del orificio de la punta del pene (meato u orificio por donde sale la orina). Ver la Fig. 2 (Nota, si usted no está circuncidado, primero retraer y sujetar la piel del prepucio antes de ampliar la apertura del pene).
3. Sujetar el barril del dispensador entre sus dedos y colocar la punta del mismo sobre el orificio de la punta del pene (meato u orificio por donde sale la orina)y, cuidadosamente, presionar el émbolo con su pulgar hasta que toda la crema haya salido del barril del dispensador. Nota: No inserte la punta del dispensador en el orificio de la punta del pene (meato u orificio por donde sale la orina).
4. Sujetar el pene en posición vertical durante aproximadamente 30 segundos para permitir que la crema penetre. Probablemente exista cierta cantidad de crema que no entre en la el orificio de la punta del pene (meato u orificio por donde sale la orina). El exceso de crema variará de acuerdo con el paciente y no es inusual que hasta la mitad de la dosis permanezca en el borde de la apertura. No use una segunda dosis para compensar la crema que no ingresó en el orificio de la punta del pene (meato u orificio

por donde sale la orina). Cualquier exceso de crema en el orificio de la punta del pene (meato u orificio por donde sale la orina) puede ser frotada suavemente con la punta del dedo en el orificio y la piel circundante al sitio de aplicación.

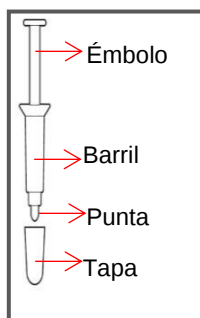


Fig. 1

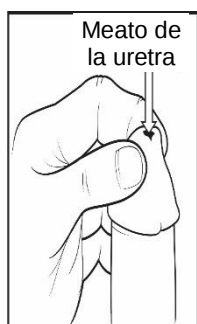


Fig. 2

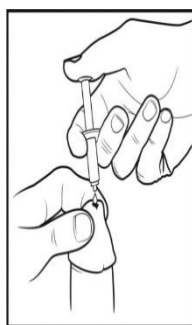


Fig. 3

5. Recuerde, cada dispensador de Vitaros está diseñado para una sola administración.

Volver a poner la tapa en el dispensador colocarlo en el sobre abierto, doblarlo y desecharlo de acuerdo a los requisitos locales.

6. Vitaros puede irritar los ojos. Lave sus manos después de aplicar Vitaros.

Las ilustraciones proporcionadas pueden ser sustituidas por ilustraciones regionales apropiadas para la técnica de administración:

Vía de Administración: Tópica en la punta del pene

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación Farmacológica de la Nueva Concentración
- Inclusión en las Normas Farmacológicas
- Inserto Versión Julio 2016
- Resumen de las Características del Producto Versión Julio 2016

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

3.1.6.5. ESBRIET®

Expediente : 20124794
Radicado : 2017037118
Fecha : 17/03/2017
Interesado : Productos Roche S.A.

Composición:
Cada capsula dura contiene 534 mg de pirfenidona
Cada capsula dura contiene 801 mg de pirfenidona

Forma farmacéutica: Cápsula dura

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

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

Uso concomitante de fluvoxamina.

Insuficiencia hepática grave o enfermedad hepática terminal.

Insuficiencia renal grave ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$) o enfermedad renal terminal que precise diálisis

Advertencias y precauciones: Función hepática

Se han referido casos de elevación de la concentración de ALT y de AST más de 3 veces por encima del LSN en pacientes que recibían tratamiento con Esbriet. En raras ocasiones esto se asoció a elevaciones concomitantes de la bilirrubina. Se deben realizar pruebas de la función hepática (ALT, AST y bilirrubina) antes de comenzar el tratamiento con Esbriet, a intervalos mensuales durante los 6 primeros meses y posteriormente cada 3 meses. Si produce una elevación importante de las aminotransferasas hepáticas, se debe ajustar la dosis de Esbriet o suspender el tratamiento siguiendo las pautas del apartado 2.2 Posología y forma de administración. En pacientes con elevaciones confirmadas de la concentración de ALT, AST o bilirrubina durante el tratamiento, quizá sea preciso ajustar la dosis.

Reacción y exantema por fotosensibilidad

Durante el tratamiento con Esbriet se debe evitar o reducir al mínimo la exposición a la luz solar directa (incluidas las lámparas de luz ultravioleta). Se debe indicar a los pacientes que utilicen a diario un protector solar eficaz, que vistan ropa que los proteja de la exposición solar y que eviten usar medicamentos conocidos por causar fotosensibilidad. Se les debe indicar también que informen al médico si presentan síntomas de reacción o exantema por fotosensibilidad. Puede ser preciso ajustar la dosis o suspender temporalmente el tratamiento en caso de reacción o exantema por fotosensibilidad

Reacciones adversas: La seguridad de Esbriet se ha evaluado en 623 pacientes de tres estudios clínicos de fase III [8]. La tabla 1 resume las reacciones adversas que se han notificado en asociación con el uso de Esbriet en ensayos clínicos.

En este apartado se han utilizado las siguientes categorías de frecuencia: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$).

Tabla 1: Reacciones adversas en pacientes tratados con Esbriet en ensayos clínicos [8]

Reacción adversa (MedDRA)	Esbriet ($n = 623$)	
Clase de órganos y sistemas	Todos los grados (%)	Categoría de frecuencia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Anorexia	13,0%	Muy frecuente
Disminución del peso	10,1%	Muy frecuente

Disminución del apetito	8,0%	Frecuente
Trastornos psiquiátricos		
Insomnio	10,4%	Muy frecuente
Trastornos del sistema nervioso		
Cefalea	22,0%	Muy frecuente
Mareos	18,0%	Muy frecuente
Disgeusia	5,8%	Frecuente
Trastornos gastrointestinales		
Dispepsia	18,5%	Muy frecuente
Náuseas	36,1%	Muy frecuente
Diarrea	25,8%	Muy frecuente
Dolor abdominal	6,3%	Frecuente
Vómitos	13,3%	Muy frecuente
Enfermedad por reflujo gastroesofágico	11,1%	Muy frecuente
Trastornos hepatobiliares		
ALT elevada	3,2%	Frecuente
AST elevada	2,7%	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Reacción de fotosensibilidad	9,3%	Frecuente
Exantema	30,3%	Muy frecuente
Prurito	7,9%	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Artralgias	10,0%	Muy frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Fatiga	26,0%	Muy frecuente
Astenia	6,4%	Frecuente

Interacciones: La pirfenidona es metabolizada principalmente por el CYP1A2, y en menor grado por otras formas del citocromo P450, como CYP2C9, 2C19, 2D6 y 2E1.

Fluvoxamina e inhibidores del CYP1A2

En un estudio de fase I, la administración conjunta de Esbriet y fluvoxamina (un inhibidor potente del CYP1A2 que también tiene efectos inhibidores de otras isoformas del citocromo P450 [CYP2C9, 2C19 y 2D6]) hizo que la exposición a la pirfenidona aumentara 4 veces en sujetos no fumadores

Esbriet está contraindicado en pacientes bajo tratamiento concomitante con fluvoxamina. Se suspenderá la administración de fluvoxamina antes de iniciar el tratamiento con Esbriet y durante el mismo, debido al aclaramiento reducido de la pirfenidona.

Extrapolaciones in vitro e in vivo indican que los inhibidores potentes y selectivos del CYP1A2 pueden aumentar la exposición a la pirfenidona aproximadamente de 2 a 4 veces. Si no se puede evitar el uso concomitante de Esbriet y de un inhibidor potente y selectivo del CYP1A2, la dosis de Esbriet debe reducirse a 801 mg al día (267 mg tres

veces al día). Se vigilará estrechamente a los pacientes para detectar la aparición de reacciones adversas asociadas al tratamiento con Esbriet. Se suspenderá el tratamiento con Esbriet si fuera preciso.

La coadministración de Esbriet y 750 mg de ciprofloxacino (un inhibidor moderado y selectivo del CYP1A2) aumentó la exposición a la pirfenidona en un 81% [6]. Si no se puede evitar la administración de ciprofloxacino en dosis de 750 mg 2 veces al día, se reducirá la dosis de Esbriet a 1602 mg al día (534 mg, 3 veces al día). Esbriet debe usarse con precaución cuando se administre ciprofloxacino en una dosis de 250 mg o 500 mg 1 o 2 veces al día.

Se usará Esbriet con cautela en pacientes que reciban otros inhibidores moderados del CYP1A2.

Durante el tratamiento con Esbriet, se evitará administrar fármacos o combinaciones de fármacos que sean inhibidores moderados o potentes del CYP1A2 y además de una o más de las isoformas del citocromo P450 que intervienen en el metabolismo de la pirfenidona (es decir, CYP2C9, 2C19, 2D6 y 2E1).

Tabaco e inductores del CYP1A2

Un estudio de interacciones de fase I evaluó el efecto del tabaco (inductor del CYP1A2) en la farmacocinética de Esbriet. La exposición a la pirfenidona fue un 50% menor en los fumadores que en los no fumadores. El consumo de tabaco puede inducir la producción de enzimas hepáticas y, en consecuencia, aumentar el aclaramiento de Esbriet y reducir la exposición al mismo. Durante el tratamiento con Esbriet se evitará usar concomitantemente inductores potentes del CYP1A2, como el tabaco, puesto que se ha observado una relación entre el consumo de tabaco y la posible inducción del CYP1A2. Se debe recomendar a los pacientes que dejen de tomar inhibidores potentes del CYP1A2, que dejen de fumar antes de comenzar el tratamiento con pirfenidona y no fumen durante el mismo.

En el caso de los inductores moderados del CYP1A2 (por ejemplo: omeprazol), el uso concomitante puede dar lugar, en teoría, a una disminución de las concentraciones plasmáticas de pirfenidona.

La coadministración de medicamentos que sean inductores potentes tanto del CYP1A2 como de las otras isoformas del citocromo P450 que intervienen en el metabolismo de la pirfenidona (por ejemplo: rifampicina) puede dar lugar a una reducción significativa de las concentraciones plasmáticas de la pirfenidona. Siempre que sea posible se evitará administrar estos medicamentos.

Vía de administración: Oral

Dosificación y grupo etario: Método de administración

Esbriet debe ingerirse entero con agua y tomarse con alimentos para reducir la posibilidad de náuseas y mareos (v. 2.6 Reacciones adversas y 3.2 Propiedades farmacocinéticas).

Posología

Adultos

La dosis diaria recomendada de Esbriet en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática es de 801 mg 3 veces al día con alimentos (dosis total de 2403 mg/día).

Una vez iniciado el tratamiento, la dosis debe aumentarse gradualmente, durante un periodo de 14 días, hasta alcanzar la dosis diaria recomendada de 2403 mg/d, de la siguiente forma:

- Días 1-7: una dosis de 267 mg administrada 3 veces al día (801 mg/d)
- Días 8-14: una dosis de 534 mg administrada 3 veces al día (1602 mg/d)
- Del día 15 en adelante: una dosis de 801 mg administrada 3 veces al día (2403 mg/d)

En ningún caso se recomiendan dosis superiores a 2403 mg/día (v. 2.7 Sobredosis).

Los pacientes que dejen de tomar el tratamiento con Esbriet durante 14 días consecutivos o más tiempo deben reiniciar el tratamiento con una pauta de aumento gradual de la dosis durante las 2 primeras semanas hasta alcanzar la dosis diaria recomendada.

Si el tratamiento se interrumpe durante menos de 14 días consecutivos, podrá reanudarse con la dosis diaria recomendada previa sin necesidad de un aumento gradual.

Ajustes de la dosis y otras consideraciones

Eventos gastrointestinales: Si el paciente presenta intolerancia al tratamiento debido a efectos secundarios gastrointestinales, se le debe recordar que tome el medicamento con alimentos. Si los síntomas persisten, se puede reducir la dosis de Esbriet a 267-534 mg 2-3 veces al día con alimentos y aumentarla gradualmente hasta alcanzar la dosis diaria recomendada según la vaya tolerando el paciente. Si los síntomas persisten, se puede indicar al paciente que interrumpa el tratamiento durante 1 a 2 semanas para dejar que remitan los síntomas.

Reacción o exantema por fotosensibilidad: Si el paciente presenta una reacción o un exantema por fotosensibilidad de leve a moderado, se le debe recordar que utilice diariamente un protector solar y evite la exposición al sol (v. 2.4 Advertencias y precauciones) [2]. Se puede reducir la dosis de Esbriet a 801 mg al día (267 mg 3 veces al día). Si el exantema persiste al cabo de 7 días, se debe suspender el tratamiento con Esbriet durante 15 días y volver a aumentar gradualmente la dosis hasta alcanzar la dosis diaria recomendada, tal como se hizo en el periodo inicial de incremento de la dosis.

Si el paciente presenta una reacción o un exantema por fotosensibilidad de carácter grave, se le debe indicar que suspenda la medicación y consulte al médico (v. 2.4 Advertencias y precauciones). Cuando haya remitido el exantema, se puede reanudar el tratamiento con Esbriet y aumentar gradualmente la dosis hasta alcanzar la dosis diaria recomendada, conforme al criterio del médico

Función hepática: En el caso de que se produzca una elevación importante de la alanina-aminotransferasa (ALT) o la aspartato-aminotransferasa (AST), con o sin elevación de la bilirrubina, se debe ajustar la dosis de Esbriet o suspender el tratamiento.

Recomendaciones en caso de elevación de la ALT, la AST y la bilirrubina sérica: Si el paciente presenta elevaciones de las aminotransferasas entre >3 y ≤ 5 veces el límite superior de la normalidad (LSN) después de iniciar el tratamiento con Esbriet, se debe suspender cualquier medicamento que pueda dar lugar a dicha elevación, descartar otras causas y vigilar de cerca al paciente. Si está indicado desde el punto de vista clínico, se reducirá la dosis de Esbriet o se interrumpirá el tratamiento. Cuando los resultados de las pruebas de la función hepática vuelvan a estar dentro de los límites normales, se podrá aumentar de nuevo la dosis de Esbriet, de manera gradual, hasta alcanzar la dosis diaria recomendada, si es que el paciente la tolera.

Si el paciente presenta una elevación de las aminotransferasas ≤ 5 veces por encima del LSN acompañada de síntomas o hiperbilirrubinemia, se suspenderá definitivamente el tratamiento con Esbriet.

Si el paciente presenta una elevación de las aminotransferasas >5 veces por encima del LSN, se suspenderá definitivamente el tratamiento con Esbriet

Condición de venta: No indica en el formato

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

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

3.1.9 MODIFICACION DE DOSIFICACIÓN Y POSOLOGIA

A. PRODUCTOS BIOLÓGICOS

3.1.9.1. NIMENRIX®

Expediente : 20051113
Radicado : 2017030929
Fecha : 07/03/2017
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:

Cada dosis de 0.5mL contiene 5mcg de Polisacárido de Neisseria Meningitidis Grupo A*, 5mcg de Polisacárido de Neisseria Meningitidis Grupo C*, 5mcg de Polisacárido de Neisseria Meningitidis Grupo W-135* y 5mcg de Polisacárido de Neisseria Meningitidis Grupo Y * (* Conjugados Con Proteína Transportadora de Toxoide Tetánico 44 mcg)

Forma Farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Inmunización activa de personas a partir de los 12 meses de edad contra enfermedades meningocócica invasivas causadas por los Serogrupos a*, c*, y* y w-135* de Neisseria meningitidis.

Contraindicaciones:

Nimenrix® no debe administrarse a sujetos con hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes incluidos en la vacuna.

Nuevas advertencias y precauciones:

nimenrix® no debe administrarse por vía intravascular, intradérmica ni subcutánea bajo ninguna circunstancia.

Conforme a las buenas prácticas clínicas, la vacunación debe ser precedida por una revisión de la historia clínica (especialmente en relación con vacunaciones previas y la posible aparición de efectos no deseados) y un examen clínico.

Como sucede con todas las vacunas inyectables, siempre debe haber disponibilidad inmediata de atención médica y supervisión adecuada en caso de que surja una reacción anafiláctica infrecuente después de administrar la vacuna.

Al igual que con otras vacunas, la administración de nimenrix® debe posponerse en los sujetos que padecen de una enfermedad febril severa aguda. La presencia de una infección menor, por ejemplo un resfriado, no debe ser motivo para aplazar la vacunación.

Puede producirse un síncope (desmayo) después, o incluso antes, de cualquier vacunación como respuesta psicogénica a la inyección con aguja. Es importante que se implementen los debidos procedimientos para evitar las lesiones por desmayos.

Al igual que con otras vacunas administradas por vía intramuscular, se debe tener precaución al administrar nimenrix® a personas con trombocitopenia o cualquier trastorno de la coagulación, puesto que en estos sujetos puede producirse una hemorragia después de la administración intramuscular.

Nimenrix® generará protección únicamente contra los Serogrupos A, C, y Y W-135 de Neisseria meningitidis. La vacuna no protegerá contra otros Serogrupos de esta bacteria.

Como sucede con cualquier vacuna, es posible que no se obtenga una respuesta inmunitaria protectora en todas las personas vacunadas.

En los pacientes que están recibiendo tratamiento inmunosupresor o los pacientes con inmunodeficiencia, es posible que no se obtenga una respuesta inmunitaria adecuada.

No se han evaluado la seguridad ni la inmunogenicidad en pacientes con sensibilidad aumentada a infecciones meningocócicas a causa de afecciones como las deficiencias terminales del complemento y la asplenia anatómica o funcional. Es posible que en estas personas no se obtenga una respuesta inmunitaria adecuada.

Si bien nimenrix® contiene el toxoide tetánico, esta vacuna no sustituye a la inmunización contra el tétanos.

En niños de 12-23 meses, se ha evaluado la persistencia de anticuerpos durante un período de hasta 5 años después de la vacunación. De forma similar que el comparador monovalente men c, se ha observado una disminución de los títulos de anticuerpos con el transcurso del tiempo. Si bien se desconoce la relevancia clínica del descenso de los títulos de anticuerpos, en individuos vacunados como es el caso de niños de 12-23 meses y el resto con alto riesgo de exposición a enfermedad meningocócica causada por los serogrupos A, C, W-135 e Y, se podría considerar una dosis de refuerzo.

Se ha observado un descenso más rápido de los títulos de anticuerpos bactericidas en suero contra mena que contra otros Serogrupos (C, W-135, Y) cuando se utiliza el complemento humano en el análisis.

Se debe considerar la posibilidad de administrar una dosis de refuerzo de nimenrix® a aquellos individuos con especial riesgo de exposición a mena y que hayan recibido una primera dosis de nimenrix® hace más de un año.

Los datos disponibles indican que una dosis de refuerzo induciría una respuesta inmunitaria anamnésica a los cuatro serogrupos meningocócicos presentes en la vacuna.

En la actualidad, existe muy poca información disponible sobre la seguridad de una dosis de refuerzo de nimenrix®.

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 Posología
- Modificación de Indicaciones
- Modificación de Interacciones
- Modificación de Persistencia de la respuesta inmune
- Aprobación de la Información Para Prescribir e Inserto basados en CDS versión 9.0 de 18 de Julio de 2016 v.1.0

Nueva Posología:

- Lactantes desde 6 a 12 Semanas de Edad:

Serie Primaria de Dos Dosis

La serie de inmunización recomendada consta de 2 dosis (0,5 mL cada una) administradas con 2 meses de separación. Se deben administrar las dosis a los 2 y 4 meses de edad, seguidas por una dosis de refuerzo a los 12 meses de edad. La primera dosis se puede administrar a partir de las 6 semanas de edad

- Individuos desde los 12 Meses de Edad:

Se debe administrar una dosis única de 0,5 mL.

Nimenrix se puede administrar como una dosis de refuerzo a individuos que hayan recibido anteriormente una vacuna primaria con Nimenrix u otra vacuna antimeningocócica de polisacáridos conjugada o simple.

En algunos individuos se puede considerar apropiada una segunda dosis de Nimenrix

Nuevas Indicaciones:

Imunización activa para individuos desde las 6 semanas de edad contra las enfermedades meningocócicas invasivas causadas por los Serogrupos A, C, W-135 e Y de *Neisseria meningitidis*.

Nuevas Interacciones:

En lactantes, Nimenrix se puede administrar de forma concomitante con vacunas combinadas contra la difteria, el tétanos, la tos ferina acelular, la hepatitis B,

antipoliomielíticas inactivadas y *Haemophilus influenzae* de tipo b, así como la vacuna antineumocócica conjugada 10-valente.

Desde 1 año de edad en adelante, Nimenrix se puede administrar de forma concomitante con cualquiera de las siguientes vacunas: vacunas contra la hepatitis A (HAV) y hepatitis B (HBV); vacuna contra sarampión, paperas y rubéola (MMR); vacuna contra sarampión, paperas, rubéola y varicela (MMRV); vacuna antineumocócica conjugada 10-valente o vacuna antigripal estacional no adyuvada.

Además, Nimenrix se puede administrar de forma concomitante con vacunas combinadas contra la difteria, el tétanos y la tos ferina acelular, incluida la combinación de vacunas DTaP con hepatitis B, antipoliomielíticas inactivadas o *Haemophilus influenzae* de tipo b, tales como la vacuna DTaP-HBV-IPV/Hib y la vacuna antineumocócica conjugada 13-valente en el segundo año de vida.

Se evaluó la seguridad y la inmunogenicidad de Nimenrix cuando se administró de forma secuencial o se administró de forma simultánea con una vacuna DTaP-HBV-IPV/Hib en el segundo año de vida. La administración de Nimenrix un mes después de la vacuna DTaP-HBV-IPV/Hib tuvo como resultado Valores de la Media Geométrica (GMT) de MenA, MenC y MenW-135 más bajos, según se midió con el ensayo bactericida en suero con complemento de conejo (rSBA). Se desconoce la relevancia clínica de esta observación, ya que al menos un 99,4% de los sujetos (N=178) presentó valores de rSBA ≥ 8 por cada grupo (A, C, W-135 e Y). Cuando sea posible, se debe administrar de forma simultánea Nimenrix y una vacuna que contenga toxoide tetánico (TT), tal como la vacuna DTaP-HBV-IPV/Hib, o se debe administrar Nimenrix al menos un mes antes de la vacuna que contenga TT.

Un mes después de la administración de forma simultánea con una vacuna antineumocócica conjugada 10-valente en niños pequeños de 12 a 23 meses, se observaron Concentraciones de la Media Geométrica (GMC) de anticuerpos y GMT de anticuerpos del ensayo opsonofagocítico (OPA) en un serotipo neumocócico (18C conjugado con toxoide tetánico como proteína portadora). Se desconoce la relevancia clínica de esta observación. La administración de forma simultánea no tuvo efecto sobre los otros nueve serotipos neumocócicos.

Si Nimenrix se va a administrar al mismo tiempo que otra vacuna inyectable, las vacunas siempre se deben administrar en diferentes lugares de inyección.

Al igual que con otras vacunas, es posible que no se produzca una respuesta adecuada en pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor.

Nueva Persistencia de la Respuesta Inmune:

Se evaluó la persistencia de la respuesta inmune producida por Nimenrix hasta por 5 años después de la vacunación en sujetos de 12 meses hasta 55 años de edad.

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.

3.1.9.2. MENOPUR® 600 UI

Expediente : 20030087
Radicado : 2017045075
Fecha : 03/04/2017
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.

Composición:

Cada vial contiene 600UI de Menotropina Hp equivalente a LH actividad 600 UI y FSH actividad 600 UI

Forma Farmacéutica: Polvo Estéril para reconstituir a Solución Inyectable

Indicaciones: Para el tratamiento de la infertilidad femenina en las siguientes situaciones clínicas: o anovulación, incluyendo la enfermedad de ovario poliquístico (SOP), en las mujeres que han respondido al tratamiento con citrato de clomifeno. O hiperestimulación ovárica controlada para inducir el desarrollo de folículos múltiples para técnicas de reproducción asistida (TRA) (por ejemplo, la fertilización in vitro / transferencia embrionaria (FIV / TE), transferencia intratubárica de gametos (GIFT) e inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI)).

Contraindicaciones:

- Hombres y mujeres. Menopur está contraindicado en hombres y mujeres con: Tumores de la glándula pituitaria o hipotalámica.
- Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes utilizados en la fórmula.
- En hombres con Tumores en los testículos.
- En mujeres con Carcinoma ovárico, uterino o mamario. Embarazo y lactancia.
- Hemorragia ginecológica de etiología desconocida.
- Quistes ováricos u ovarios agrandados no producto de enfermedad poliquística ovárica. en las siguientes situaciones es imposible que el resultado del tratamiento sea favorable, y por lo tanto no se deberá administrar menopur.
- Falla ovárica primaria. Malformación de los órganos sexuales incompatible con embarazo.
- Tumores fibroides del útero incompatibles con embarazo. o anomalías estructurales en las cuales no se puede esperar un resultado satisfactorio, por

ejemplo, oclusión de las trompas (a menos que se vaya inducir superovulación para IVF), disgenesia ovárica, ausencia de útero o menopausia prematura.

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 Posología
- Modificación de Indicaciones
- Modificación de Contraindicaciones
- Aprobación de Inserto versión: 2009054254 y Resumen de las características del producto Versión Julio 2012

Nueva Posología:

El tratamiento con Menopur debe ser iniciado bajo supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de problemas de fertilidad.

Posología

Los regímenes de dosificación que se describen más adelante son idénticos para la administración S.C. e I.M.

Existen grandes variaciones inter-individuales en cuanto a la respuesta ovárica frente a las gonadotropinas exógenas. Esto hace imposible establecer un esquema de dosificación uniforme. Por lo tanto, la dosis debe ajustarse de manera individual, dependiendo de la respuesta ovárica. Menopur puede administrarse solo o en combinación con un agonista o un antagonista de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH).

Las recomendaciones sobre la dosificación y la duración del tratamiento pueden variar dependiendo del protocolo de tratamiento aplicable.

Mujeres con anovulación (incluyendo la enfermedad del ovario poliquístico, (PCOD):

El objetivo del tratamiento con Menopur consiste en lograr el desarrollo de un solo folículo de Graaf, a partir del cual se liberará el oocito después de la administración de la gonadotropina coriónica humana (hCG).

El tratamiento con Menopur debe iniciarse dentro de los primeros 7 días del ciclo menstrual. La dosis inicial recomendada de Menopur es de 75 a 150 UI al día, la cual debe mantenerse durante al menos 7 días. Tomando como base el monitoreo clínico (el cual debe incluir ecografía de ovarios únicamente o en combinación con una medición de los niveles de estradiol) se realizarán ajustes de la dosis según la respuesta individual de la paciente. Los ajustes de la dosis no deben realizarse a intervalos inferiores a los 7 días. El incremento de dosis que se recomienda para cada ajuste es

de 37.5 UI y no debería exceder las 75 UI. La dosis diaria máxima no debe ser de más de 225 UI. Si la paciente no ha respondido de manera adecuada luego de 4 semanas de tratamiento, debe abandonarse el ciclo y la paciente deberá volver a comenzar el tratamiento a partir de una dosis inicial más alta que la utilizada en el ciclo abandonado.

Al momento de obtenerse una respuesta óptima, se administrará una inyección individual de 5 000 a 10 000 UI de hCG (gonadotropina coriónica humana) 1 día después de la última inyección de Menopur. Se le recomienda a la paciente que tenga relaciones sexuales el día de la administración de la hCG y el día siguiente. De manera alternativa, puede realizarse la inseminación intrauterina (IUI). Si se obtuviera una respuesta excesiva a Menopur, el tratamiento debe ser discontinuado y no debe administrarse la hCG; asimismo, la paciente deberá utilizar un método contraceptivo de barrera o deberá abstenerse de tener relaciones sexuales hasta que se haya iniciado el siguiente sangrado menstrual.

Mujeres bajo hiperestimulación ovárica controlada para el desarrollo de múltiples folículos paratécnicas de reproducción asistida (ART):

En un protocolo donde se utiliza la regulación descendente con agonistas de la GnRH, el tratamiento con Menopur debe iniciarse aproximadamente 2 semanas después del inicio del tratamiento con el agonista. En un protocolo utilizando regulación descendente con un antagonista de la GnRH, el tratamiento con Menopur debe iniciarse en el día 2 o 3 del ciclo menstrual. La dosis inicial recomendada para Menopur es de 150 - 225 UI al día, durante al menos los primeros 5 días de tratamiento. Basándose en el monitoreo clínico (incluyendo ecografía ovárica sola o combinada con la medición de los niveles de estradiol) deben ajustarse las dosis según la respuesta individual de cada paciente y cada ajuste no debe exceder las 150 UI. La dosis diaria máxima no debe ser mayor a las 450 UI y, en la mayoría de los casos, no se recomienda la administración durante más de 20 días.

Cuando se ha logrado obtener un buen número de folículos de tamaño apropiado, se debe administrar una inyección de 10 000 UI de hCG para inducir la maduración folicular final como preparación para la recuperación de oocitos. Después de la administración de hCG la paciente debe ser estrechamente monitoreada durante al menos 2 semanas. Si se obtuviera una respuesta excesiva a Menopur, el tratamiento debe ser discontinuado y no debe administrarse la hCG; asimismo, la paciente deberá utilizar un método contraceptivo de barrera o deberá abstenerse de tener relaciones sexuales hasta que se haya iniciado el siguiente sangrado menstrual.

Población pediátrica

En la población pediátrica no existe un uso relevante de Menopur.

Método de administración

Menopur 600 UI está diseñado para inyectarse por vía subcutánea (S.C.) luego de su reconstitución con el solvente provisto debido a que la jeringa provista únicamente es para administración S.C. El polvo debe reconstituirse previo a usarse. La solución reconstituida es para inyecciones múltiples y puede usarse hasta por 28 días.

General

Evitar la agitación vigorosa. La solución no debe ser utilizada si tuviese partículas o si no fuera límpida.

Nuevas Indicaciones:

- Menopur está indicado en el tratamiento de la infertilidad en las siguientes situaciones clínicas:
- Anovulación, incluyendo la enfermedad del ovario poliquístico (PCOD), en mujeres que no han respondido al tratamiento con citrato de clomifeno.
- Hiperestimulación ovárica controlada para inducir el desarrollo de folículos múltiples para técnicas de reproducción asistida (ART) (por ejemplo, fertilización in vitro/transferencia de embriones (IVF/ET), transferencia intratubárica de gametos (GIFT) e inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI)).
- Estimulación del desarrollo folicular en mujeres con hipogonadismo hipogonadotrópico.

Nuevas Contraindicaciones:

- Menopur está contraindicado en mujeres que presentan:
 - Tumores hipofisarios o hipotalámicos
 - Carcinoma ovárico, uterino o mamario
 - Embarazo y lactancia
 - Hemorragia ginecológica de etiología desconocida
 - Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes listado en la sección 6.1.
 - Quistes ováricos o aumento del tamaño de los ovarios que no se deban a la enfermedad de ovario poliquístico.
- En las siguientes situaciones es improbable que el tratamiento tenga un resultado favorable y, por lo tanto, no debe administrarse Menopur:
 - Insuficiencia ovárica primaria
 - Malformación de los órganos sexuales incompatibles con el embarazo
 - Miomas uterinos incompatibles con el embarazo.

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.

3.1.9.3. KEYTRUDA® 100 mg

Expediente : 20085509
Radicado : 2017046304
Fecha : 04/04/2017
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S.

Composición:
Cada vial por 4mL contiene 100mg de Pembrolizumab

Forma Farmacéutica: Solución Para Infusión

Indicaciones:

- Melanoma
- Keytruda (pembrolizumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma no resecable o metastásico.
- Carcinoma de pulmón de células no pequeñas
- Keytruda está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés), cuyos tumores expresan pd-L1, determinado mediante una prueba validada y que han recibido quimioterapia con platino. los pacientes con aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber recibido la terapia aprobada para estas aberraciones antes de recibir keytruda.

Contraindicaciones:

Keytruda® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a pembrolizumab o a alguno de sus excipientes

Precauciones y advertencias:

- Reacciones adversas mediadas inmunológicamente
- Se han presentado reacciones adversas mediadas inmunológicamente en pacientes que recibieron keytruda. En los ensayos clínicos, la mayoría de las reacciones adversas mediadas inmunológicamente fueron reversibles y fueron manejadas con interrupciones de keytruda, administración de corticoides y/o con tratamiento de apoyo.
- Cuando se sospechan reacciones adversas mediadas inmunológicamente, se debe garantizar una evaluación adecuada para confirmar la etiología o excluir otras causas. con base en la severidad de la reacción adversa, suspender

keytruda y administrar corticoides. después de mejorar a grado 1 o menos, iniciar la disminución de corticoides y continuar la disminución gradual durante al menos 1 mes. con base en datos limitados de los estudios clínicos en pacientes cuyas reacciones adversas relacionadas inmunológicamente no pudieron ser controladas con el uso de corticoides, puede considerarse la administración de otros inmunosupresores sistémicos. reiniciar keytruda si la reacción adversa permanece en grado 1 o menos siguiendo la disminución de corticoides. si se produce otro episodio de reacción adversa severa, suspenda keytruda permanentemente.

- Neumonitis mediada inmunológicamente
- Se reportó neumonitis (incluyendo los casos fatales) en pacientes que recibieron keytruda. monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de neumonitis. si se sospecha neumonitis, evaluar con imágenes radiográficas y excluir otras causas. administrar corticoides para grado 2 o eventos mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción de la dosis), suspender keytruda en caso de neumonitis moderada (grado 2) y discontinuar permanentemente keytruda en neumonitis severa (grado 3), con riesgo para la vida (grado 4) o moderada recurrente (grado 2).
- Colitis mediada inmunológicamente
- Se ha reportado colitis en pacientes que reciben keytruda. monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de colitis y excluir otras causas. administrar corticoides para los eventos grado 2 o mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción de la dosis), suspender keytruda en caso de colitis moderada (grado 2) o colitis severa (grado 3) y discontinuar permanentemente keytruda en caso de colitis que ponga en riesgo la vida (grado 4).
- Hepatitis mediada inmunológicamente
- Se ha reportado hepatitis en pacientes que reciben keytruda. monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función hepática (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y como se indica con base en la evaluación clínica) y síntomas de hepatitis y excluir otras causas. administrar corticoides (dosis inicial 0.5-1 mg/kg/día [para eventos grado 2] y 1-2 mg/kg/día [para eventos grado 3 o mayores] prednisona o su equivalente, seguido de una reducción de la dosis) y con base en la severidad de las elevaciones de las enzimas hepáticas, interrumpir o suspender keytruda.
- Nefritis mediada inmunológicamente
- Se ha reportado nefritis en pacientes que reciben keytruda. monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función renal y excluir otras causas. administrar corticoides para eventos grado 2 o mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción de la dosis), suspender keytruda en caso de nefritis moderada (grado 2) y discontinuar permanentemente keytruda en caso de nefritis severa (grado 3) o que ponga en riesgo la vida (grado 4).

- Endocrinopatías mediadas inmunológicamente
- Se ha reportado hipofisitis en pacientes que reciben keytruda. monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de hipofisitis (incluyendo hipopituitarismo e insuficiencia suprarrenal secundaria) y excluir otras causas. administrar corticoides para tratar la insuficiencia suprarrenal secundaria y hacer reemplazo hormonal según lo indicado clínicamente, suspender keytruda en caso de hipofisitis moderada (grado 2), interrumpir o suspender keytruda en caso de hipofisitis severa (grado 3) o que ponga en riesgo la vida (grado 4).
- Se ha reportado diabetes mellitus tipo 1, incluyendo cetoacidosis diabética, en pacientes que reciben keytruda. monitorear a los pacientes para detectar hiperglucemia u otros signos y síntomas de diabetes. administrar insulina para la diabetes tipo 1 y suspender keytruda en casos de hiperglucemia severa, hasta que se logre el control metabólico.
- Se han reportado trastornos de la tiroides en pacientes que reciben keytruda y pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento; por tanto, se debe monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función tiroidea (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y según lo indicado en base a la evaluación clínica) y signos y síntomas clínicos de trastornos de la tiroides. el hipotiroidismo se puede manejar con terapia de reemplazo sin interrupción del tratamiento y sin corticoides. el hipertiroidismo puede manejarse sintomáticamente. interrumpir o suspender keytruda en caso de hipertiroidismo severo (grado 3) o que ponga en riesgo la vida (grado 4).
- Se puede considerar la continuación de keytruda en pacientes con endocrinopatía severa (grado 3) o que ponga en riesgo la vida (grado 4) que mejoran a grado 2 o menor y se controlan con reemplazo hormonal.
- Otras reacciones adversas mediadas inmunológicamente
- Las siguientes reacciones adversas adicionales mediadas inmunológicamente, clínicamente significativas, fueron reportadas en menos del 1% (a menos que se indique lo contrario) de los pacientes tratados con keytruda en keynote-001, keynote-002, keynote-006 y keynote-010: uveítis, miositis, síndrome guillain-barré, pancreatitis y reacciones cutáneas severas (1.4%).
- Reacciones relacionadas con la infusión
- Se han reportado reacciones severas a la infusión en 6 (0.2%) de los 2799 pacientes que reciben keytruda en keynote-001, keynote-002, keynote-006 y keynote-010. en caso de reacciones severas a la infusión, suspender la infusión y discontinuar permanentemente keytruda. los pacientes con reacción leve o moderada a la infusión pueden continuar recibiendo keytruda con supervisión cercana; se puede considerar la premedicación con antipiréticos y antihistamínicos.

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

- Modificación de Dosificación
- Modificación de Indicaciones
- Modificación de Advertencias y Precauciones
- Modificación de Reacciones Adversas
- Aprobación de la Información Para Prescribir Versión 10-2016

Nueva Dosificación:

General

Selección de Pacientes

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas

Los pacientes para tratamiento de NSCLC avanzado con KEYTRUDA, deben ser seleccionados en base a la presencia de expresión positiva de PD-L1.

Dosis Recomendada

Keytruda es administrado como una infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas.

La dosis recomendada de Keytruda es:

200 mg para NSCLC no tratado previamente.

2 mg/kg para melanoma o NSCLC previamente tratado.

Los pacientes deben ser tratados con Keytruda hasta la progresión de la enfermedad o presencia de toxicidad inaceptable. Se han observado respuestas atípicas (es decir, un aumento inicial y transitorio en el tamaño del tumor o nuevas lesiones pequeñas dentro de los primeros meses, seguidas de contracción del tumor). Los pacientes clínicamente estables, con evidencia inicial de progresión de la enfermedad, deben permanecer en tratamiento hasta que se confirme la progresión de la enfermedad.

Nuevas Indicaciones:

Melanoma:

Keytruda (pembrolizumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma no resecable o metastásico.

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas:

Keytruda está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) metastásico, cuyos tumores expresan PD-L1 con un $\geq 50\%$ de puntuación de proporción de células tumorales (PPT), determinado por una prueba validada, sin aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK.

Keytruda está indicado para el tratamiento de pacientes con NSCLC, cuyos tumores expresan PD-L1 con un ≥ 1 % PPT, determinado mediante una prueba validada y que han recibido quimioterapia con platino. Los pacientes con aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber recibido la terapia previa para estas aberraciones antes de recibir Keytruda

Nuevas Advertencias y Precauciones:

Reacciones adversas mediadas inmunológicamente:

Se han presentado reacciones adversas mediadas inmunológicamente en pacientes que recibieron Keytruda. En los ensayos clínicos, la mayoría de las reacciones adversas mediadas inmunológicamente fueron reversibles y fueron manejadas con interrupciones de Keytruda, administración de corticoides y/o con tratamiento de apoyo. Reacciones adversas inmunomediadas que afectan mas de un sistema corporal, pueden ocurrir simultáneamente.

Cuando se sospechan reacciones adversas mediadas inmunológicamente, se debe garantizar una evaluación adecuada para confirmar la etiología o excluir otras causas. Con base en la severidad de la reacción adversa, suspender KEYTRUDA y administrar corticoides (ver a continuación). Después de mejorar a Grado 1 o menos, iniciar la disminución de corticoides y continuar la disminución gradual durante al menos 1 mes. Con base en datos limitados de los estudios clínicos en pacientes cuyas reacciones adversas relacionadas inmunológicamente no pudieron ser controladas con el uso de corticoides, puede considerarse la administración de otros inmunosupresores sistémicos. Reiniciar Keytruda si la reacción adversa permanece en Grado 1 o menos siguiendo la disminución de corticoides. Si se produce otro episodio de reacción adversa severa, suspenda Keytruda permanentemente.

Neumonitis mediada inmunológicamente

Se reportó neumonitis (incluyendo los casos fatales) en pacientes que recibieron Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de neumonitis. Si se sospecha neumonitis, evaluar con imágenes radiográficas y excluir otras causas. Administrar corticoides para Grado 2 o eventos mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción de la dosis), suspender Keytruda en caso de neumonitis moderada (Grado 2) y discontinuar permanentemente Keytruda en neumonitis severa (Grado 3), con riesgo para la vida (Grado 4) o moderada recurrente (Grado 2).

Colitis mediada inmunológicamente

Se ha reportado colitis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de colitis y excluir otras causas. Administrar corticoides para los eventos Grado 2 o mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción de la dosis), suspender Keytruda en caso de

colitis moderada (Grado 2) o colitis severa (Grado 3) y discontinuar permanentemente Keytruda en caso de colitis que ponga en riesgo la vida (Grado 4).

Hepatitis mediada inmunológicamente

Se ha reportado hepatitis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función hepática (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y como se indica con base en la evaluación clínica) y síntomas de hepatitis y excluir otras causas. Administrar corticoides (dosis inicial 0.5-1 mg/kg/día [para eventos Grado 2] y 1-2 mg/kg/día [para eventos Grado 3 o mayores] prednisona o su equivalente, seguido de una reducción de la dosis) y con base en la severidad de las elevaciones de las enzimas hepáticas, interrumpir o suspender Keytruda.

Nefritis mediada inmunológicamente

Se ha reportado nefritis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función renal y excluir otras causas. Administrar corticoides para eventos Grado 2 o mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción de la dosis), suspender Keytruda en caso de nefritis moderada (Grado 2) y discontinuar permanentemente Keytruda en caso de nefritis severa (Grado 3) o que ponga en riesgo la vida (Grado 4).

Endocrinopatías mediadas inmunológicamente

Se ha reportado hipofisitis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de hipofisitis (incluyendo hipopituitarismo e insuficiencia suprarrenal secundaria) y excluir otras causas. Administrar corticoides para tratar la insuficiencia suprarrenal secundaria y hacer reemplazo hormonal según lo indicado clínicamente, suspender Keytruda en caso de hipofisitis moderada (Grado 2), interrumpir o suspender Keytruda en caso de hipofisitis severa (Grado 3) o que ponga en riesgo la vida (Grado 4).

Se ha reportado diabetes mellitus tipo 1, incluyendo cetoacidosis diabética, en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar hiperglucemia u otros signos y síntomas de diabetes. Administrar insulina para la diabetes tipo 1 y suspender Keytruda en casos de hiperglucemia severa, hasta que se logre el control metabólico.

Se han reportado trastornos de la tiroides en pacientes que reciben Keytruda y pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento; por tanto, se debe monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función tiroidea (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y según lo indicado en base a la evaluación clínica) y signos y síntomas clínicos de trastornos de la tiroides. El hipotiroidismo se puede manejar con terapia de reemplazo sin interrupción del tratamiento y sin corticoides. El hipertiroidismo puede manejarse sintomáticamente. Interrumpir o

suspender Keytruda en caso de hipertiroidismo severo (Grado 3) o que ponga en riesgo la vida (Grado 4).

Se puede considerar la continuación de Keytruda en pacientes con endocrinopatía severa (Grado 3) o que ponga en riesgo la vida (Grado 4) que mejoran a Grado 2 o menor y se controlan con reemplazo hormonal.

Otras reacciones adversas mediadas inmunológicamente

Las siguientes reacciones adversas adicionales mediadas inmunológicamente, clínicamente significativas, fueron reportadas en menos del 1% (a menos que se indique lo contrario) de los pacientes tratados con Keytruda en KEYNOTE-001, KEYNOTE-002, KEYNOTE-006 y KEYNOTE-010: uveítis, miositis, síndrome Guillain-Barré, pancreatitis y reacciones cutáneas severas (1.4%).

Casos de estas reacciones adversas inmunomediadas, algunas de las cuales fueron severas, han sido reportadas en estudios clínicos o en uso post-comercialización.

Reacciones relacionadas con la infusión

Se han reportado reacciones severas a la infusión en 6 (0.2%) de los 2799 pacientes que reciben KEYTRUDA en KEYNOTE-001, KEYNOTE-002, KEYNOTE-006 y KEYNOTE-010. En caso de reacciones severas a la infusión, suspender la infusión y descontinuar permanentemente KEYTRUDA [ver Dosis y Administración (2.1)]. Los pacientes con reacción leve o moderada a la infusión pueden continuar recibiendo KEYTRUDA con supervisión cercana; se puede considerar la premedicación con antipiréticos y antihistamínicos.

Nuevas Reacciones Adversas:

La seguridad de Keytruda fue evaluada en 2799 pacientes en estudios controlados y no controlados. La duración promedio del tratamiento fue de 4.2 meses (rango 1 día a 30.4 meses) incluyendo 1153 pacientes tratados durante seis meses o más y 600 pacientes tratados durante un año o más. Keytruda fue descontinuado por reacciones adversas relacionadas con el tratamiento en el 5% de los pacientes. Los eventos adversos serios (EAS) relacionados con el tratamiento reportados hasta 90 días después de la última dosis se presentaron en el 10% de los pacientes que recibieron Keytruda. De estos EAS relacionados con el tratamiento, los más comunes fueron neumonitis, colitis, diarrea y pirexia.

Reacciones adversas mediadas inmunológicamente

Las reacciones adversas mediadas inmunológicamente se presentan en base a 2799 pacientes con melanoma y NSCLC. El perfil de seguridad fue generalmente similar para los pacientes con melanoma y NSCLC. La Tabla 1 presenta la incidencia de las reacciones adversas mediadas inmunológicamente de acuerdo al Grado que se produjeron en pacientes que recibieron Keytruda.

Tabla 1: Reacción Adversas Mediadas Inmunológicamente

Reacción Adversa	KEYTRUDA 2 mg/kg cada 3 semanas o 10 mg/kg cada 2 o 3 semanas n=2117				
	Todos los grados (%)	Grado 2 (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Grado 5 (%)
Hipotiroidismo*	8.5	6.2	0.1	0	0
Hipertiroidismo	3.4	0.8	0.1	0	0
Neumonitis	3.4	1.3	0.9	0.3	0.1
Colitis	1.7	0.4	1.1	<0.1	0
Hepatitis	0.7	0.1	0.4	<0.1	0
Hipofisitis	0.6	0.2	0.3	<0.1	0
Nefritis	0.3	0.1	0.1	<0.1	0
Diabetes Mellitus Tipo 1	0.2	<0.1	0.1	0.1	0

*En pacientes con Carcinoma de Cabeza y Cuello Escamoso Celular HNSCC (n=192) la incidencia de hipotiroidismo fue 14.1% (todos los grados) con 0.5% Grado 3. En pacientes con Linfoma Hodgkin clásico cHL (n=241) la incidencia de hipotiroidismo fue 12.9%; todos los casos fueron Grado 1 o 2.

Endocrinopatías: La mediana de tiempo hasta la aparición de la hipofisitis fue de 3.7 meses (rango 1 día a 11.9 meses). La mediana de la duración fue de 4.7 meses (rango 8+ días a 12.7 ± meses). La hipofisitis condujo a discontinuación de Keytruda en 4 pacientes (0.1%). La hipofisitis fue resuelta en 7 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición del hipertiroidismo fue de 1.4 meses (rango 1 día a 21.9 meses). La mediana de la duración fue de 2.1 meses (rango 3 días a 15.0+ meses). El hipertiroidismo provocó discontinuación de Keytruda en 2 pacientes (<0.1%). El hipertiroidismo se resolvió en 71 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición del hipotiroidismo fue de 3.5 meses (rango 1 día a 18.9 meses). La mediana de la duración no se alcanzó (rango 2 días a 27.7+ meses). Un (<0.1%) paciente suspendió Keytruda debido a hipotiroidismo.

Neumonitis: La mediana de tiempo hasta la aparición de neumonitis fue de 3.3 meses (rango 2 días a 19.3 meses). La mediana de la duración fue de 1.5 meses (rango 1 día a 17.2+ meses). La neumonitis condujo a la discontinuación de KEYTRUDA en 36 pacientes (1.3%). La neumonitis se resolvió en 55 pacientes.

Colitis: La mediana de tiempo hasta la aparición de colitis fue de 3.5 meses (rango 10 días a 16.2 meses). La mediana de la duración fue de 1.3 meses (rango 1 día a 8.7+ meses). La colitis condujo a discontinuación de Keytruda en 15 pacientes (0.5%). La colitis se resolvió en 41 pacientes.

Hepatitis: La mediana de tiempo hasta la aparición de hepatitis fue de 1.3 meses (rango 8 días a 21.4 meses). La mediana de la duración fue de 1.8 meses (rango 8 días a 20.9+ meses). La hepatitis condujo a la discontinuación de Keytruda en 6 pacientes (0.2%). La hepatitis se resolvió en 15 pacientes.

Nefritis: La mediana del tiempo hasta la aparición de la nefritis fue de 5.1 meses (rango 12 días a 12.8 meses). La mediana de duración fue de 3.3 meses (rango 12 días a 8.9+ meses).

meses). La nefritis condujo a la discontinuación de Keytruda en 3 pacientes (0.1%). La nefritis se resolvió en 5 pacientes.

Otros eventos adversos

Melanoma

La tabla 2 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con melanoma tratado con KEYTRUDA en KEYNOTE-006. Los eventos adversos más comunes (reportados en al menos el 15% de los pacientes) fueron artralgias y tos.

Tabla 2: Eventos Adversos que Ocurrieron en $\geq 10\%$ de los Pacientes Tratados con KEYTRUDA y con Mayor Incidencia que en el Brazo tratado con Ipilimumab (Diferencia Entre Brazo de $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grado 3]) (KEYNOTE-006)

Eventos Adversos	KEYTRUDA 10 mg/kg cada 2 o 3 semanas n=555		Ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas n=256	
	Todos los Grados (%)	Grado 3*	Todos los Grados (%)	Grado 3*
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conjuntivo				
Artralgia	18	0	10	1
Dolor de espalda	12	1	7	1
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos				
Tos	17	0	7	0
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo				
Vitiligo	11	0	2	0

* De estos eventos adversos $\geq 10\%$, ninguno fue reportado como Grado 4.

La Tabla 3 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con melanoma tratados con Keytruda a la dosis recomendada en KEYNOTE-002. El evento adverso más común (reportado en al menos el 20% de los pacientes) fue prurito.

Tabla 3: Eventos Adversos que Ocurren en $\geq 10\%$ de los Pacientes con Melanoma Tratados con Keytruda y a una Incidencia Mayor que en el Brazo con Quimioterapia (Diferencia Entre Brazo de $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grados 3-4]) (KEYNOTE-002)

Eventos Adversos	KEYTRUDA 2 mg/kg cada 3 semanas n=178		Quimioterapia n=171	
	Todos los Grados (%)	Grado 3-4*	Todos los Grados (%)	Grado 3-4*
Trastornos Gastrointestinales				
Dolor Abdominal	13	2	8	1
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo				
Prurito	25	0	8	0
Sarpullido	13	0	8	0
Trastornos de la Nutrición y del Metabolismo				
Hiponatremia	11	3	5	1
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conjuntivo				
Artralgia	15	1	10	1

* De estos eventos adversos $\geq 10\%$, ninguno fue reportado como Grado 4 en pacientes que recibieron KEYTRUDA a dosis de 2 mg/kg. La hiponatremia fue reportada como Grado 4 en un paciente que recibió quimioterapia.

En general, el perfil de seguridad fue similar con todas las dosis y también fue similar entre los pacientes naïve a ipilimumab y los pacientes sin terapia previa con ipilimumab. Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas

La Tabla 4 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes previamente tratados con NSCLC que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-

010. El evento adverso más común (reportado en al menos el 15% de los pacientes) fue tos. Los eventos adversos que ocurrieron en pacientes con NSCLC no tratado previamente que recibieron Keytruda en KEYNOTE-024 fueron generalmente similares a aquellos que ocurrieron en los pacientes en KEYNOTE-010.

Tabla 4: Eventos Adversos que Ocurren en $\geq 10\%$ de los Pacientes con NSCLC Tratados con Keytruda y a una Incidencia Mayor que en el Brazo con Docetaxel (Diferencia Entre Brazo de $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grado 3]) (KEYNOTE-010)

Evento Adverso	KEYTRUDA 2 o 10 mg/kg cada 3 semanas n=682		Docetaxel 75 mg/m ² cada 3 semanas n=309	
	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos				
Tos	19	1	14	0
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo				
Prurito	14	<1	7	0
Sarpullido	11	0	3	<1

* De estos eventos adversos $\geq 10\%$, ninguno fue reportado como Grado 4.

Otros Carcinomas

Los eventos adversos que ocurrieron en pacientes con HNSCC y cHL fueron generalmente similares a aquellos que ocurrieron en pacientes con melanoma o NSCLC.

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

- **Modificación de Dosificación**
- **Modificación de Indicaciones**
- **Modificación de Advertencias y Precauciones**
- **Modificación de Reacciones Adversas**
- **Aprobación de la Información Para Prescribir Versión 10-2016**

Nueva Dosificación:

General

Selección de Pacientes

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas

Los pacientes para tratamiento de NSCLC avanzado con KEYTRUDA, deben ser seleccionados en base a la presencia de expresión positiva de PD-L1.

Dosis Recomendada

Keytruda es administrado como una infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas.

La dosis recomendada de Keytruda es:

200 mg para NSCLC no tratado previamente.

2 mg/kg para melanoma o NSCLC previamente tratado.

Los pacientes deben ser tratados con Keytruda hasta la progresión de la enfermedad o presencia de toxicidad inaceptable. Se han observado respuestas atípicas (es decir, un aumento inicial y transitorio en el tamaño del tumor o nuevas lesiones pequeñas dentro de los primeros meses, seguidas de contracción del tumor). Los pacientes clínicamente estables, con evidencia inicial de progresión de la enfermedad, deben permanecer en tratamiento hasta que se confirme la progresión de la enfermedad.

Nuevas Indicaciones:

Melanoma:

Keytruda (pembrolizumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma no resecable o metastásico.

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas:

Keytruda está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) metastásico, cuyos tumores expresan PD-L1 con un $\geq 50\%$ de puntuación de proporción de células tumorales (PPT), determinado por una prueba validada, sin aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK.

Keytruda está indicado para el tratamiento de pacientes con NSCLC, cuyos tumores expresan PD-L1 con un $\geq 1\%$ PPT, determinado mediante una prueba validada y que han recibido quimioterapia con platino. Los pacientes con aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber recibido la terapia previa para estas aberraciones antes de recibir Keytruda.

Nuevas Advertencias y Precauciones:

Reacciones adversas mediadas inmunológicamente:

Se han presentado reacciones adversas mediadas inmunológicamente en pacientes que recibieron Keytruda. En los ensayos clínicos, la mayoría de las reacciones adversas mediadas inmunológicamente fueron reversibles y fueron manejadas con interrupciones de Keytruda, administración de corticoides y/o con tratamiento de apoyo. Reacciones adversas inmunomediadas que afectan mas de un sistema corporal, pueden ocurrir simultáneamente.

Cuando se sospechan reacciones adversas mediadas inmunológicamente, se debe garantizar una evaluación adecuada para confirmar la etiología o excluir otras causas. Con base en la severidad de la reacción adversa, suspender

KEYTRUDA y administrar corticoides (ver a continuación). Después de mejorar a Grado 1 o menos, iniciar la disminución de corticoides y continuar la disminución gradual durante al menos 1 mes. Con base en datos limitados de los estudios clínicos en pacientes cuyas reacciones adversas relacionadas inmunológicamente no pudieron ser controladas con el uso de corticoides, puede considerarse la administración de otros inmunosupresores sistémicos. Reiniciar Keytruda si la reacción adversa permanece en Grado 1 o menos siguiendo la disminución de corticoides. Si se produce otro episodio de reacción adversa severa, suspenda Keytruda permanentemente.

Neumonitis mediada inmunológicamente

Se reportó neumonitis (incluyendo los casos fatales) en pacientes que recibieron Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de neumonitis. Si se sospecha neumonitis, evaluar con imágenes radiográficas y excluir otras causas. Administrar corticoides para Grado 2 o eventos mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción de la dosis), suspender Keytruda en caso de neumonitis moderada (Grado 2) y discontinuar permanentemente Keytruda en neumonitis severa (Grado 3), con riesgo para la vida (Grado 4) o moderada recurrente (Grado 2).

Colitis mediada inmunológicamente

Se ha reportado colitis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de colitis y excluir otras causas. Administrar corticoides para los eventos Grado 2 o mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción de la dosis), suspender Keytruda en caso de colitis moderada (Grado 2) o colitis severa (Grado 3) y discontinuar permanentemente Keytruda en caso de colitis que ponga en riesgo la vida (Grado 4).

Hepatitis mediada inmunológicamente

Se ha reportado hepatitis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función hepática (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y como se indica con base en la evaluación clínica) y síntomas de hepatitis y excluir otras causas. Administrar corticoides (dosis inicial 0.5-1 mg/kg/día [para eventos Grado 2] y 1-2 mg/kg/día [para eventos Grado 3 o mayores] prednisona o su equivalente, seguido de una reducción de la dosis) y con base en la severidad de las elevaciones de las enzimas hepáticas, interrumpir o suspender Keytruda.

Nefritis mediada inmunológicamente

Se ha reportado nefritis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función renal y excluir otras causas. Administrar corticoides para eventos Grado 2 o mayores (dosis inicial de 1-2

mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción de la dosis), suspender Keytruda en caso de nefritis moderada (Grado 2) y discontinuar permanentemente Keytruda en caso de nefritis severa (Grado 3) o que ponga en riesgo la vida (Grado 4).

Endocrinopatías mediadas inmunológicamente

Se ha reportado hipofisitis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de hipofisitis (incluyendo hipopituitarismo e insuficiencia suprarrenal secundaria) y excluir otras causas. Administrar corticoides para tratar la insuficiencia suprarrenal secundaria y hacer reemplazo hormonal según lo indicado clínicamente, suspender Keytruda en caso de hipofisitis moderada (Grado 2), interrumpir o suspender Keytruda en caso de hipofisitis severa (Grado 3) o que ponga en riesgo la vida (Grado 4).

Se ha reportado diabetes mellitus tipo 1, incluyendo cetoacidosis diabética, en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar hiperglucemia u otros signos y síntomas de diabetes. Administrar insulina para la diabetes tipo 1 y suspender Keytruda en casos de hiperglucemia severa, hasta que se logre el control metabólico.

Se han reportado trastornos de la tiroides en pacientes que reciben Keytruda y pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento; por tanto, se debe monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función tiroidea (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y según lo indicado en base a la evaluación clínica) y signos y síntomas clínicos de trastornos de la tiroides. El hipotiroidismo se puede manejar con terapia de reemplazo sin interrupción del tratamiento y sin corticoides. El hipertiroidismo puede manejarse sintómicamente. Interrumpir o suspender Keytruda en caso de hipertiroidismo severo (Grado 3) o que ponga en riesgo la vida (Grado 4).

Se puede considerar la continuación de Keytruda en pacientes con endocrinopatía severa (Grado 3) o que ponga en riesgo la vida (Grado 4) que mejoran a Grado 2 o menor y se controlan con reemplazo hormonal.

Otras reacciones adversas mediadas inmunológicamente

Las siguientes reacciones adversas adicionales mediadas inmunológicamente, clínicamente significativas, fueron reportadas en menos del 1% (a menos que se indique lo contrario) de los pacientes tratados con Keytruda en KEYNOTE-001, KEYNOTE-002, KEYNOTE-006 y KEYNOTE-010: uveítis, miositis, síndrome Guillain-Barré, pancreatitis y reacciones cutáneas severas (1.4%).

Casos de estas reacciones adversas inmunomediadas, algunas de las cuales fueron severas, han sido reportadas en estudios clínicos o en uso post-comercialización.

Reacciones relacionadas con la infusión

Se han reportado reacciones severas a la infusión en 6 (0.2%) de los 2799 pacientes que reciben KEYTRUDA en KEYNOTE-001, KEYNOTE-002, KEYNOTE-006 y KEYNOTE-010. En caso de reacciones severas a la infusión, suspender la infusión y discontinuar permanentemente KEYTRUDA [ver Dosis y Administración (2.1)]. Los pacientes con reacción leve o moderada a la infusión pueden continuar recibiendo KEYTRUDA con supervisión cercana; se puede considerar la premedicación con antipiréticos y antihistamínicos.

Nuevas Reacciones Adversas:

La seguridad de Keytruda fue evaluada en 2799 pacientes en estudios controlados y no controlados. La duración promedio del tratamiento fue de 4.2 meses (rango 1 día a 30.4 meses) incluyendo 1153 pacientes tratados durante seis meses o más y 600 pacientes tratados durante un año o más. Keytruda fue discontinuado por reacciones adversas relacionadas con el tratamiento en el 5% de los pacientes. Los eventos adversos serios (EAS) relacionados con el tratamiento reportados hasta 90 días después de la última dosis se presentaron en el 10% de los pacientes que recibieron Keytruda. De estos EAS relacionados con el tratamiento, los más comunes fueron neumonitis, colitis, diarrea y pirexia.

Reacciones adversas mediadas inmunológicamente

Las reacciones adversas mediadas inmunológicamente se presentan en base a 2799 pacientes con melanoma y NSCLC. El perfil de seguridad fue generalmente similar para los pacientes con melanoma y NSCLC. La Tabla 1 presenta la incidencia de las reacciones adversas mediadas inmunológicamente de acuerdo al Grado que se produjeron en pacientes que recibieron Keytruda.

Tabla 1: Reacción Adversas Mediadas Inmunológicamente

Reacción Adversa	KEYTRUDA 2 mg/kg cada 3 semanas o 10 mg/kg cada 2 o 3 semanas n=2117				
	Todos los grados (%)	Grado 2 (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Grado 5 (%)
Hipotiroidismo*	8.5	6.2	0.1	0	0
Hipertiroidismo	3.4	0.8	0.1	0	0
Neumonitis	3.4	1.3	0.9	0.3	0.1
Colitis	1.7	0.4	1.1	<0.1	0
Hepatitis	0.7	0.1	0.4	<0.1	0
Hipofisitis	0.6	0.2	0.3	<0.1	0
Nefritis	0.3	0.1	0.1	<0.1	0
Diabetes Mellitus Tipo 1	0.2	<0.1	0.1	0.1	0

*En pacientes con Carcinoma de Cabeza y Cuello Escamoso Celular HNSCC (n=192) la incidencia de hipotiroidismo fue 14.1% (todos los grados) con 0.5% Grado 3. En pacientes con Linfoma Hodgkin clásico cHL (n=241) la incidencia de hipotiroidismo fue 12.9%, todos los casos fueron Grado 1 o 2.

Endocrinopatías: La mediana de tiempo hasta la aparición de la hipofisitis fue de 3.7 meses (rango 1 día a 11.9 meses). La mediana de la duración fue de 4.7 meses

(rango 8+ días a $12.7 \pm$ meses). La hipofisitis condujo a discontinuación de Keytruda en 4 pacientes (0.1%). La hipofisitis fue resuelta en 7 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición del hipertiroidismo fue de 1.4 meses (rango 1 día a 21.9 meses). La mediana de la duración fue de 2.1 meses (rango 3 días a 15.0+ meses). El hipertiroidismo provocó discontinuación de Keytruda en 2 pacientes (<0.1%). El hipertiroidismo se resolvió en 71 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición del hipotiroidismo fue de 3.5 meses (rango 1 día a 18.9 meses). La mediana de la duración no se alcanzó (rango 2 días a 27.7+ meses). Un (<0.1%) paciente suspendió Keytruda debido a hipotiroidismo.

Neumonitis: La mediana de tiempo hasta la aparición de neumonitis fue de 3.3 meses (rango 2 días a 19.3 meses). La mediana de la duración fue de 1.5 meses (rango 1 día a 17.2+ meses). La neumonitis condujo a la discontinuación de KEYTRUDA en 36 pacientes (1.3%). La neumonitis se resolvió en 55 pacientes.

Colitis: La mediana de tiempo hasta la aparición de colitis fue de 3.5 meses (rango 10 días a 16.2 meses). La mediana de la duración fue de 1.3 meses (rango 1 día a 8.7+ meses). La colitis condujo a discontinuación de Keytruda en 15 pacientes (0.5%). La colitis se resolvió en 41 pacientes.

Hepatitis: La mediana de tiempo hasta la aparición de hepatitis fue de 1.3 meses (rango 8 días a 21.4 meses). La mediana de la duración fue de 1.8 meses (rango 8 días a 20.9+ meses). La hepatitis condujo a la discontinuación de Keytruda en 6 pacientes (0.2%). La hepatitis se resolvió en 15 pacientes.

Nefritis: La mediana del tiempo hasta la aparición de la nefritis fue de 5.1 meses (rango 12 días a 12.8 meses). La mediana de duración fue de 3.3 meses (rango 12 días a 8.9+ meses). La nefritis condujo a la discontinuación de Keytruda en 3 pacientes (0.1%). La nefritis se resolvió en 5 pacientes.

Otros eventos adversos

Melanoma

La tabla 2 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con melanoma tratado con KEYTRUDA en KEYNOTE-006. Los eventos adversos más comunes (reportados en al menos el 15% de los pacientes) fueron artralgias y tos.

Tabla 2: Eventos Adversos que Ocurrieron en $\geq 10\%$ de los Pacientes Tratados con KEYTRUDA y con Mayor Incidencia que en el Brazo tratado con Ipilimumab (Diferencia Entre Brazo de $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grado 3]) (KEYNOTE-006)

Eventos Adversos	KEYTRUDA 10 mg/kg cada 2 o 3 semanas n=555		Ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas n=256	
	Todos los Grados (%)	Grado 3*	Todos los Grados (%)	Grado 3*
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conjuntivo				
Artralgia	18	0	10	1
Dolor de espalda	12	1	7	1
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos				
Tos	17	0	7	0
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo				
Vitiligo	11	0	2	0

* De estos eventos adversos $\geq 10\%$, ninguno fue reportado como Grado 4.

La Tabla 3 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con melanoma tratados con Keytruda a la dosis recomendada en KEYNOTE-002. El evento adverso más común (reportado en al menos el 20% de los pacientes) fue prurito.

Tabla 3: Eventos Adversos que Ocurren en $\geq 10\%$ de los Pacientes con Melanoma Tratados con Keytruda y a una Incidencia Mayor que en el Brazo con Quimioterapia (Diferencia Entre Brazo de $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grados 3-4]) (KEYNOTE-002)

Eventos Adversos	KEYTRUDA 2 mg/kg cada 3 semanas n=178		Quimioterapia n=171	
	Todos los Grados (%)	Grado 3-4*	Todos los Grados (%)	Grado 3-4*
Trastornos Gastrointestinales				
Dolor Abdominal	13	2	8	1
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo				
Prurito	25	0	8	0
Sarpullido	13	0	8	0
Trastornos de la Nutrición y del Metabolismo				
Hiponatremia	11	3	5	1
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conjuntivo				
Artralgia	15	1	10	1

* De estos eventos adversos $\geq 10\%$, ninguno fue reportado como Grado 4 en pacientes que recibieron KEYTRUDA a dosis de 2 mg/kg. La hiponatremia fue reportada como Grado 4 en un paciente que recibió quimioterapia.

En general, el perfil de seguridad fue similar con todas las dosis y también fue similar entre los pacientes naïve a ipilimumab y los pacientes sin terapia previa con ipilimumab.

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas

La Tabla 4 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes previamente tratados con NSCLC que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-010. El evento adverso más común (reportado en al menos el 15% de los pacientes) fue tos. Los eventos adversos que ocurrieron en pacientes con NSCLC no tratado previamente que recibieron Keytruda en KEYNOTE-024 fueron generalmente similares a aquellos que ocurrieron en los pacientes en KEYNOTE-010.

Tabla 4: Eventos Adversos que Ocurren en $\geq 10\%$ de los Pacientes con NSCLC Tratados con Keytruda y a una Incidencia Mayor que en el Brazo con Docetaxel (Diferencia Entre Brazo de $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grado 3]) (KEYNOTE-010)

	KEYTRUDA 2 o 10 mg/kg cada 3 semanas n=682		Docetaxel 75 mg/m ² cada 3 semanas n=309	
Evento Adverso	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos				
Tos	19	1	14	0
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo				
Prurito	14	<1	7	0
Sarpullido	11	0	3	<1

* De estos eventos adversos ≥10%, ninguno fue reportado como Grado 4.

Otros Carcinomas

Los eventos adversos que ocurrieron en pacientes con HNSCC y cHL fueron generalmente similares a aquellos que ocurrieron en pacientes con melanoma o NSCLC.

3.1.9.4. SYNFLORIX VACUNA

Expediente : 20004822
 Radicado : 2016159772
 Fecha : 10/11/2016
 Interesado : Glaxosmithkline Colombia S.A.

Composición: Una dosis (0.5 ml) contiene 1 microgramo de polisacárido de los serotipos 1^{1,2}, 5^{1,2}, 6B^{1,2}, 7F^{1,2}, 9V^{1,2}, 14^{1,2} y 23F^{1,2}, y 3 microgramos de los serotipos 4^{1,2}, 18C^{1,3} y 19F^{1,4}

Forma farmacéutica: Suspensión Inyectable

Indicaciones: Inmunización activa de lactantes y niños a partir de 6 semanas hasta 5 años de edad contra la enfermedad causada por los serotipos 1, 4, 5, 6b, 7f, 9v, 14, 18c, 19f, 23f y el serotipo con reacción cruzada 19a de la vacuna contra el streptococcus pneumoniae (incluyendo sepsis, meningitis, neumonía, bacteremia y otitis media aguda)

Contraindicaciones: Synflorix® no deberá administrarse a sujetos con hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes de la vacuna.

Precauciones y advertencias: es una buena práctica clínica que la vacunación sea precedida por una revisión del historial médico (especialmente en lo que se refiere a vacunaciones previas y la posible ocurrencia de eventos indeseables) y un examen médico.

Al igual que con todas las vacunas inyectables, siempre se debe tener prontamente disponible tratamiento médico apropiado y supervisión para el caso poco común de presentarse un episodio anafiláctico después de la administración de la vacuna.

Al igual que con otras vacunas, la administración de synflorix® deberá posponerse en sujetos que padezcan de una enfermedad febril severa aguda. Sin embargo, la presencia de una infección menor, como un resfriado, no deberá ser causa del aplazamiento de la vacunación.

Synflorix® no deberá administrarse por vía intravascular o intradérmica bajo ninguna circunstancia. No se dispone de datos sobre la administración subcutánea de synflorix®.

Puede presentarse síncope (desmayos) después, o incluso antes, de cualquier vacunación como una respuesta psicogénica a la inyección con aguja. Es importante que se tengan implementados los debidos procedimientos para evitar las lesiones por desmayos.

Como para otras vacunas de administración intramuscular, deberá tenerse precaución al administrarse synflorix® a individuos con trombocitopenia o cualquier trastorno de la coagulación, ya que podría ocurrir sangrado tras una administración intramuscular a estos sujetos. Synflorix® no protege contra otros serogrupos neumocócicos que no sean los incluidos en la vacuna. Aunque se produce una respuesta inmune frente al toxoide diftérico, al toxoide tetánico y a la proteína d (la proteína d está altamente conservada en todas las cepas de haemophilus influenzae, incluido el nht1), la inmunización con synflorix® no sustituye a la inmunización de rutina con las vacunas antidiftérica, antitetánica o contra haemophilus influenzae tipo b. Asimismo, deberán seguirse las recomendaciones oficiales para las inmunizaciones contra la difteria, tétanos y haemophilus influenzae tipo b.

Al igual que con cualquier vacuna, es posible que no se obtenga una respuesta inmune protectora en todos los vacunados.

No se dispone de los datos de seguridad e inmunogenicidad en niños con un mayor riesgo de infecciones neumocócicas (anemia drepanocítica, disfunción esplénica congénita y adquirida, infectados por VIH, malignidad, síndrome nefrótico).

Los niños con una respuesta inmune deficiente, ya sea debido al uso de terapia inmunosupresora, un defecto genético, infección por VIH, u otras causas, podrían tener una respuesta reducida de anticuerpos frente a la inmunización activa.

Para niños en alto riesgo de enfermedad neumocócica (como niños con anemia drepanocítica, asplenia, infección por VIH, enfermedad crónica o que estén inmunocomprometidos):

Para menores de 2 años de edad, deberá administrarse la serie de vacunación de synflorix® apropiada para la edad.

Para ≥ 2 años de edad, deberá administrarse una vacuna de polisacárido neumocócico 23 valente.

La administración profiláctica de antipiréticos antes o inmediatamente después de la administración de la vacuna puede reducir la incidencia e intensidad de las reacciones febriles post-vacunación. Sin embargo, los datos sugieren que el uso de paracetamol profiláctico podría reducir la respuesta inmune a las vacunas antineumocócicas. La relevancia clínica de esta observación todavía se desconoce.

Deberá considerarse el riesgo potencial de apnea y la necesidad de que se efectúe una monitorización respiratoria durante 48-72 h cuando se administre la serie de inmunización primaria a lactantes muy prematuros (nacidos ≤ 28 semanas de gestación) y especialmente para los que tengan una historia previa de inmadurez respiratoria. Como el beneficio de la vacunación es alto en este grupo de lactantes, la vacunación no debe ser omitida o retrasada.

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

- Modificación de dosificación.
- Modificación de precauciones y advertencias.
- Inserto versión GDS 015/IPI 015 del 31 de mayo de 2016
- Información para prescribir versión GDS 015/IPI 015 del 31 de mayo de 2016

Nueva dosificación:

Posología y administración

Lactantes a partir de 6 semanas hasta 6 meses de edad:

Serie primaria de 3 dosis

Se recomienda una serie de inmunización de 4 dosis, cada una de 0,5 ml para garantizar una protección óptima: 3 dosis primarias con un intervalo de al menos 1 mes entre las dosis y una dosis de refuerzo al menos 6 meses después de la última dosis primaria. La primera dosis podrá administrarse desde las 6 semanas de edad y la dosis de refuerzo desde los 9 meses de edad en adelante

Serie primaria de 2 dosis

De manera alternativa, cuando Synflorix™ se administre como parte de un programa de inmunización infantil de rutina, podrá administrarse una serie de 3 dosis, cada una de 0,5 ml: 2 dosis primarias administradas con diferencia de 2 meses y una dosis de

refuerzo al menos 6 meses después de la última dosis primaria. La primera dosis podrá administrarse desde las 6 semanas de edad y la dosis de refuerzo desde los 9 meses de edad en adelante

Lactantes prematuros nacidos después de al menos 27 semanas de gestación
Se recomienda una serie de inmunización de 4 dosis de 0,5 ml cada una: 3 dosis primarias; la primera de las dosis se administra generalmente a los 2 meses de edad, y las dosis sucesivas se administran a intervalos de al menos 1 mes con una dosis de refuerzo al menos 6 meses después de la última dosis primaria.

Lactantes y niños mayores no vacunados previamente:

- Edad entre 7 y 11 meses: 2 dosis de 0,5 ml con un intervalo de al menos 1 mes entre las dosis. Se recomienda una tercera dosis en el segundo año de vida con un intervalo de al menos 2 meses después de la última dosis del esquema primario.
- Edad entre 12 meses y 5 años: 2 dosis de 0,5 ml con un intervalo de al menos 2 meses entre las dosis.

Poblaciones especiales:

En individuos con condiciones subyacentes que los predisponen a padecer una enfermedad neumocócica invasiva (como anemia drepanocítica (sickle cell disease, SCD) o infección por VIH) se puede administrar Synflorix™:

- En lactantes como se describe anteriormente en “Serie primaria de 3 dosis”.
- En niños no vacunados entre los 7 meses y 2 años de edad como se describe anteriormente en “Lactantes y niños mayores no vacunados previamente”.

Deberán observarse las recomendaciones oficiales al inmunizar con Synflorix™.

Se recomienda que los sujetos que reciban una primera dosis de Synflorix™ terminen el esquema de vacunación completo con Synflorix™.

La vacuna deberá administrarse por inyección intramuscular. Los sitios de administración preferidos son la cara anterolateral del muslo en los lactantes o el músculo deltoides de la parte superior del brazo en los niños.

Nuevas precauciones y advertencias:

Es una buena práctica clínica que la vacunación sea precedida por una revisión del historial médico (especialmente en lo que se refiere a vacunaciones previas y la posible ocurrencia de eventos indeseables) y un examen médico.

Al igual que con todas las vacunas inyectables, siempre se debe tener prontamente disponible tratamiento médico apropiado y supervisión para el caso poco común de presentarse un episodio anafiláctico después de la administración de la vacuna.

Al igual que con otras vacunas, la administración de Synflorix™ deberá posponerse en sujetos que padezcan de una enfermedad febril severa aguda. Sin embargo, la presencia de una infección menor, como un resfriado, no deberá ser causa del aplazamiento de la vacunación.

Synflorix™ no deberá administrarse por vía intravascular o intradérmica bajo ninguna circunstancia. No se dispone de datos sobre la administración subcutánea de Synflorix™.

Puede presentarse síncope (desmayos) después, o incluso antes, de cualquier vacunación como una respuesta psicogénica a la inyección con aguja. Es importante que se tengan disponibles los debidos procedimientos para evitar las lesiones por desmayos.

Como para otras vacunas de administración intramuscular, deberá tenerse precaución al administrarse Synflorix™ a individuos con trombocitopenia o cualquier trastorno de la coagulación, ya que podría ocurrir sangrado tras una administración intramuscular a estos sujetos.

Synflorix™ no protege contra otros serogrupos neumocócicos que no sean los incluidos en la vacuna. Aunque se produce una respuesta inmune frente al toxoide diftérico, al toxoide tetánico y a la Proteína D (la proteína D está altamente conservada en todas las cepas de *Haemophilus influenzae*, incluido el NTHi), la inmunización con Synflorix™ no sustituye a la inmunización de rutina con las vacunas antidiftérica, antitetánica o contra *Haemophilus influenzae* tipo B (Hib). Asimismo, deberán seguirse las recomendaciones oficiales para las inmunizaciones contra la difteria, tétanos e Hib.

Al igual que con cualquier vacuna, es posible que no se obtenga una respuesta inmune protectora en todos los vacunados.

Se dispone de los datos de seguridad e inmunogenicidad para lactantes y niños infectados por VIH con SCD. No se dispone de datos de seguridad e inmunogenicidad de Synflorix™ para individuos con otros grupos inmunocomprometidosespecíficos y se debe considerar la vacunación caso por caso.

Los niños con una respuesta inmune deficiente, ya sea debido al uso de terapia inmunosupresora, un defecto genético, infección por VIH, u otras causas, podrían tener una respuesta reducida de anticuerpos frente a la inmunización activa.

Para niños en alto riesgo de enfermedad neumocócica (como niños con SCD, asplenia, infección por VIH, enfermedad crónica o aquellos que estén bajo otras condiciones de inmunocompromiso):

- Para menores de 2 años de edad, deberá administrarse la serie de vacunación de

Synflorix™ apropiada para la edad.

- Para ≥ 2 años de edad, deberá administrarse una vacuna de polisacárido neumocócico 23-valente, según las recomendaciones locales.

La administración profiláctica de antipiréticos antes o inmediatamente después de la administración de la vacuna puede reducir la incidencia e intensidad de las reacciones febriles post-vacunación. Sin embargo, los datos sugieren que el uso de paracetamol profiláctico podría reducir la respuesta inmune a las vacunas antineumocócicas. La relevancia clínica de esta observación todavía se desconoce.

Deberá considerarse el riesgo potencial de apnea y la necesidad de que se efectúe una monitorización respiratoria durante 48-72 h cuando se administre la serie de inmunización primaria a lactantes muy prematuros (nacidos ≤ 28 semanas de gestación) y especialmente para los que tengan una historia previa de inmadurez respiratoria. Como el beneficio de la vacunación es alto en este grupo de lactantes, la vacunación no debe ser omitida o retrasada.

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

3.1.9.5. VAMMRIX

Expediente : 19990911
 Radicado : 2017055148
 Fecha : 21/03/2017
 Interesado : Glaxosmithkline Colombia S.A.

Composición: Virus de sarampión vivo atenuado (CEPA SCHWARZ) no menos de 10^{3.0}/Virus de paperavivo atenuado (CEPA RIT 4385) derivada de jeryl lynn no menos de 10^{4.4}/Virus de rubeola vivo atenuado (CEPA WISTAR RA 27/3) no menos de 10^{3.0}/Virus de Varicela atenuado

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Para la vacunación activa de pacientes, a partir de la edad de 9 meses, hasta los 12 años inclusive, contra el sarampión, la parotiditis, la rubéola y la varicela.

Contraindicaciones:

Vammrix™ está contraindicada en las personas con hipersensibilidad conocida a la neomicina o a cualquier otro componente de la vacuna (para alergia al huevo ver

"advertencias y precauciones"). Un antecedente de dermatitis de contacto a la neomicina no es una contraindicación.

Vammrixtm está contraindicada en las personas que han mostrado signos de hipersensibilidad después de la administración previa de las vacunas contra el sarampión, la parotiditis, la rubéola y/o la varicela.

Vammrixtm está contraindicada para mujeres embarazadas. El embarazo deberá evitarse durante un mes después de la vacunación.

Vammrixtm está contraindicada para sujetos con inmunodeficiencia humoral o celular (primaria o adquirida) severa.

Advertencias y precauciones

Al igual que con todas las vacunas inyectables, en caso de producirse algún episodio anafiláctico, muy infrecuente, después de la administración de la vacuna, deberá disponerse inmediatamente de un tratamiento médico y supervisión adecuados.

Al igual que con otras vacunas, la administración de vammrixtm deberá posponerse en los pacientes que padecen una afección febril grave y aguda. Sin embargo, la presencia de una infección menor, por ejemplo un resfriado, no debe causar la postergación de la vacunación.

Puede presentarse síncope (desmayos) después, o incluso antes, de cualquier vacunación como una respuesta psicogénica a la inyección con aguja. Es importante que se tengan implementados los debidos procedimientos para evitar las lesiones por desmayos.

Antes de inyectar la vacuna, debe dejarse que el alcohol y otros desinfectantes se evaporen de la piel, puesto que pueden inactivar los virus atenuados de la vacuna.

Podría obtenerse una protección limitada contra el sarampión o la varicela si se administra la vacuna en un lapso de 72 horas tras la exposición a la enfermedad natural.

Es posible que los lactantes en el primer año de vida no respondan de manera adecuada al componente antisarampión de la vacuna, debido a la posible persistencia de los anticuerpos antisarampión maternos. Deberán administrarse dosis adicionales de vacuna con componente antisarampión, de acuerdo a las recomendaciones oficiales.

Existe un mayor riesgo de fiebre y convulsiones febriles entre 5 y 12 días después de la primera dosis de vammrixtm en comparación con la administración de 2 inyecciones separadas de la vacuna mmr y la vacuna antivariola (ver "reacciones adversas" y "farmacodinamia"). No hay indicios de un aumento del riesgo después de la segunda dosis.

Las tasas de fiebre son habitualmente altas después de la primera dosis de vacunas contra el sarampión.

Debe considerarse con precaución la vacunación de los sujetos con antecedentes de convulsiones febriles o antecedentes familiares de convulsiones. Debe considerarse un esquema de inmunización alternativo para estos sujetos, con inyecciones separadas de la vacuna mmr y la vacuna antivariola para la primera dosis (ver "posología"). En todos los casos, se debe monitorear a las personas vacunadas para detectar fiebre durante el período de riesgo.

Los componentes antisarampión y antiparotiditis de la vacuna se producen en cultivo de células de embrión de pollo y, por lo tanto, pueden contener trazas de proteína de huevo. Las personas con antecedentes de reacciones anafilácticas, anafilactoides u otras reacciones inmediatas (por ejemplo, urticaria generalizada, inflamación de la boca y la garganta, dificultad para respirar, hipotensión o shock) después de la ingestión de huevo, pueden tener un riesgo aumentado de reacciones de hipersensibilidad de tipo inmediato después de la vacunación, aunque se ha comprobado que estos tipos de reacciones son muy infrecuentes. Las personas que han sufrido anafilaxis después de la ingestión de huevo deberán ser vacunados con suma precaución, teniendo disponible un tratamiento adecuado de la anafilaxis a mano, en caso de producirse una reacción de este tipo.

No se ha documentado nunca la transmisión de los virus del sarampión, la parotiditis y la rubéola desde los sujetos vacunados a los contactos sensibles, aunque se sabe que se produce la excreción faríngea del virus de la rubéola aproximadamente de 7 a 28 días después de la vacunación, con una excreción máxima alrededor del 11º DÍA.

Se demostró que la transmisión del virus oka de la vacuna ocurre en pocos casos en contactos seronegativos de las vacunas con erupción. No se puede excluir la transmisión del virus oka de una vacuna que no desarrolla erupción a contactos seronegativos.

Vammrix™ no debe administrarse por vía intravascular o intradérmica.

Al igual que con cualquier vacuna, es posible que no se desencadene una respuesta inmunitaria protectora en todos los vacunados.

Como con otras vacunas contra la varicela, se ha demostrado que ocurren casos de varicela en personas que habían recibido previamente vammrix™. Estos casos nuevos son generalmente leves, con menos lesiones y menos fiebre en comparación con los casos de individuos no vacunados.

Se han comunicado casos de agravamiento de trombocitopenia y de recurrencia de la misma en sujetos que padecieron trombocitopenia tras la primera dosis después de la vacunación con vacunas vivas antisarampionosa, antiparotídica y anti rubéola. En tales casos, el riesgo-beneficio de la inmunización con vammrixtm deberá evaluarse cuidadosamente.

Existen datos limitados sobre el uso de vammrixtm en sujetos inmunodeprimidos; por lo tanto, la vacunación debe considerarse con precaución y solo cuando, según la opinión del médico, los beneficios superen los riesgos.

Los sujetos inmunodeprimidos que no tienen contraindicaciones para esta vacuna (ver "contraindicaciones") pueden no responder tan bien como los sujetos inmunodeprimidos; por lo tanto, algunos de estos sujetos pueden contraer sarampión, parotiditis, rubéola o varicela a pesar de la correcta administración de la vacuna. Los sujetos inmunodeprimidos deben ser supervisados cuidadosamente para detectar signos de sarampión, parotiditis, rubéola o varicela.

Existen muy pocos informes sobre la diseminación de la varicela con compromiso de los órganos internos después de la vacunación con la vacuna contra la varicela con cepa oka, principalmente, en sujetos inmunodeprimidos.

Embarazo y lactancia

Embarazo

Las mujeres embarazadas no deben ser vacunadas con vammrixtm. El embarazo deberá evitarse durante un mes después de la vacunación. Se debe recomendar a las mujeres que planean un embarazo que retrasen el embarazo.

No se dispone de datos suficientes en seres humanos sobre el empleo de vammrixtm durante el embarazo, y no se han realizado estudios en animales sobre la toxicidad en el sistema reproductivo.

Lactancia

No se dispone de datos suficientes en seres humanos sobre el empleo de vammrixtm durante el período de lactancia.

Reacciones adversas

El perfil de seguridad que se presenta a continuación se basa en datos provenientes de más de 6.700 dosis administradas a niños de entre 9 y 27 meses de edad. Las reacciones se registraron hasta 42 días después de la vacunación.

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:

- Método de administración
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Inserto versión GDS13/IP11 de fecha 14 de septiembre de 2016
- Información para prescribir versión GDS13/IP11 de fecha 14 de septiembre de 2016

Método de administración:

La vacuna se debe inyectar de manera subcutánea (SC) o intramuscular (IM) en la región deltoidea o en la parte anterolateral del muslo.

La vacuna se debe administrar en forma subcutánea en sujetos con trastornos hemorrágicos (p. ej., trombocitopenia o cualquier trastorno de coagulación).

Para obtener las instrucciones acerca de la reconstitución del medicamento antes de su administración, consulte “Instrucciones para el empleo/manejo”.

Nuevas contraindicaciones:

VaMMRixTM está contraindicada en las personas con hipersensibilidad conocida a la neomicina o a cualquier otro componente de la vacuna. Un antecedente de dermatitis de contacto a la neomicina no es una contraindicación.

VaMMRixTM está contraindicada en las personas que han mostrado signos de hipersensibilidad después de la administración previa de las vacunas contra el sarampión, la parotiditis, la rubéola y/o la varicela.

VaMMRixTM está contraindicada para mujeres embarazadas. El embarazo deberá evitarse durante un mes después de la vacunación.

VaMMRixTM está contraindicada para sujetos con inmunodeficiencia humoral o celular (primaria o adquirida) severa.

Nuevas precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones

Al igual que con todas las vacunas inyectables, en caso de producirse algún episodio anafiláctico, muy infrecuente, después de la administración de la vacuna, deberá disponerse inmediatamente de un tratamiento médico y supervisión adecuados.

Al igual que con otras vacunas, la administración de VaMMRixTM deberá posponerse en los pacientes que padecen una afección febril grave y aguda. Sin embargo, la presencia de una infección menor, por ejemplo un resfriado, no debe causar la postergación de la vacunación.

Puede presentarse síncope (desmayos) después, o incluso antes, de cualquier vacunación como una respuesta sicogénica a la inyección con aguja. Es importante que se tengan implementados los debidos procedimientos para evitar las lesiones por desmayos.

Antes de inyectar la vacuna, debe dejarse que el alcohol y otros desinfectantes se evaporen de la piel, puesto que pueden inactivar los virus atenuados de la vacuna.

Podría obtenerse una protección limitada contra el sarampión o la varicela si se administra la vacuna en un lapso de 72 horas tras la exposición a la enfermedad natural.

Es posible que los lactantes en el primer año de vida no respondan de manera adecuada al componente antisarampión de la vacuna, debido a la posible persistencia de los anticuerpos antisarampión maternos. Deberán administrarse dosis adicionales de vacuna con componente antisarampión, de acuerdo a las recomendaciones oficiales.

Existe un mayor riesgo de fiebre y convulsiones febriles entre 5 y 12 días después de la primera dosis de VaMMRixTM en comparación con la administración de 2 inyecciones separadas de la vacuna MMR y la vacuna antivariola. No hay indicios de un aumento del riesgo después de la segunda dosis.

Las tasas de fiebre son habitualmente altas después de la primera dosis de vacunas contra el sarampión.

Debe considerarse con precaución la vacunación de los sujetos con antecedentes de convulsiones febriles o antecedentes familiares de convulsiones. Debe considerarse un esquema de inmunización alternativo para estos sujetos, con inyecciones separadas de la vacuna MMR y la vacuna antivariola para la primera dosis (ver “Posología”). En todos los casos, se debe monitorear a las personas vacunadas para detectar fiebre durante el período de riesgo.

Los componentes antisarampión y antiparotiditis de la vacuna se producen en cultivo de células de embrión de pollo y, por lo tanto, pueden contener trazas de proteína de huevo. Las personas con antecedentes de reacciones anafilácticas, anafilactoides u otras reacciones inmediatas (por ejemplo, urticaria generalizada, inflamación de la boca y la garganta, dificultad para respirar, hipotensión o shock) después de la ingestión de huevo, pueden tener un riesgo aumentado de reacciones de hipersensibilidad de tipo

inmediato después de la vacunación, aunque se ha comprobado que estos tipos de reacciones son muy infrecuentes. Las personas que han sufrido anafilaxis después de la ingestión de huevo deberán ser vacunados con suma precaución, teniendo disponible un tratamiento adecuado de la anafilaxis a mano, en caso de producirse una reacción de este tipo.

No se ha documentado nunca la transmisión de los virus del sarampión, la parotiditis y la rubéola desde los sujetos vacunados a los contactos sensibles, aunque se sabe que se produce la excreción faríngea del virus de la rubéola aproximadamente de 7 a 28 días después de la vacunación, con una excreción máxima alrededor del 11º día.

Se demostró que la transmisión del virus Oka de la vacuna ocurre en pocos casos en contactos seronegativos de las vacunas con erupción. No se puede excluir la transmisión del virus Oka de una vacuna que no desarrolla erupción a contactos seronegativos.

VaMMRixTM no debe administrarse por vía intravascular o intradérmica.

Al igual que con cualquier vacuna, es posible que no se desencadene una respuesta inmunitaria protectora en todos los vacunados.

Como con otras vacunas contra la varicela, se ha demostrado que ocurren casos de varicela en personas que habían recibido previamente VaMMRixTM. Estos casos nuevos son generalmente leves, con menos lesiones y menos fiebre en comparación con los casos de individuos no vacunados.

Se han comunicado casos de agravamiento de trombocitopenia y de recurrencia de la misma en sujetos que padecieron trombocitopenia tras la primera dosis después de la vacunación con vacunas vivas antisarampionosa, antiparotidítica y anti rubéola. En tales casos, el riesgo-beneficio de la inmunización con VaMMRixTM deberá evaluarse cuidadosamente.

Existen datos limitados sobre el uso de VaMMRixTM en sujetos inmunodeprimidos; por lo tanto, la vacunación debe considerarse con precaución y solo cuando, según la opinión del médico, los beneficios superen los riesgos.

Los sujetos inmunodeprimidos que no tienen contraindicaciones para esta vacuna (ver “Contraindicaciones”) pueden no responder tan bien como los sujetos inmunocompetentes; por lo tanto, algunos de estos sujetos pueden contraer sarampión, parotiditis, rubéola o varicela a pesar de la correcta administración de la vacuna. Los sujetos inmunodeprimidos deben ser supervisados cuidadosamente para detectar signos de sarampión, parotiditis, rubéola o varicela.

Existen muy pocos informes sobre la diseminación de la varicela con compromiso de los órganos internos después de la vacunación con la vacuna contra la varicela con cepa Oka, principalmente, en sujetos inmunodeprimidos.

Embarazo y lactancia

Fertilidad

No hay datos disponibles.

Embarazo

Las mujeres embarazadas no deben ser vacunadas con VaMMRixTM. El embarazo deberá evitarse durante un mes después de la vacunación. Se debe recomendar a las mujeres que planean un embarazo que retrasen el embarazo.

No se dispone de datos suficientes en seres humanos sobre el empleo de VaMMRixTM durante el embarazo, y no se han realizado estudios en animales sobre la toxicidad en el sistema reproductivo.

Lactancia

No se dispone de datos suficientes en seres humanos sobre el empleo de VaMMRixTM durante el período de lactancia.

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

- Nuevo método de administración.
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Inserto versión GDS13/IP11 de fecha 14 de septiembre de 2016
- Información para prescribir versión GDS13/IP11 de fecha 14 de septiembre de 2016

Nuevo método de administración:

La vacuna se debe inyectar de manera subcutánea (SC) o intramuscular (IM) en la región deltoidea o en la parte anterolateral del muslo.

La vacuna se debe administrar en forma subcutánea en sujetos con trastornos hemorrágicos (p. ej., trombocitopenia o cualquier trastorno de coagulación).

Nuevas contraindicaciones:

VaMMRixTM está contraindicada en las personas con hipersensibilidad conocida a la neomicina o a cualquier otro componente de la vacuna. Un antecedente de dermatitis de contacto a la neomicina no es una contraindicación.

VaMMRixTM está contraindicada en las personas que han mostrado signos de hipersensibilidad después de la administración previa de las vacunas contra el sarampión, la parotiditis, la rubéola y/o la varicela.

VaMMRixTM está contraindicada para mujeres embarazadas. El embarazo deberá evitarse durante un mes después de la vacunación.

VaMMRixTM está contraindicada para sujetos con inmunodeficiencia humoral o celular (primaria o adquirida) severa.

Nuevas precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones

Al igual que con todas las vacunas inyectables, en caso de producirse algún episodio anafiláctico, muy infrecuente, después de la administración de la vacuna, deberá disponerse inmediatamente de un tratamiento médico y supervisión adecuados.

Al igual que con otras vacunas, la administración de VaMMRixTM deberá posponerse en los pacientes que padecen una afección febril grave y aguda. Sin embargo, la presencia de una infección menor, por ejemplo un resfriado, no debe causar la postergación de la vacunación.

Puede presentarse síncope (desmayos) después, o incluso antes, de cualquier vacunación como una respuesta sicogénica a la inyección con aguja. Es importante que se tengan implementados los debidos procedimientos para evitar las lesiones por desmayos.

Antes de inyectar la vacuna, debe dejarse que el alcohol y otros desinfectantes se evaporen de la piel, puesto que pueden inactivar los virus atenuados de la vacuna.

Podría obtenerse una protección limitada contra el sarampión o la varicela si se administra la vacuna en un lapso de 72 horas tras la exposición a la enfermedad natural.

Es posible que los lactantes en el primer año de vida no respondan de manera adecuada al componente antisarampión de la vacuna, debido a la posible persistencia de los anticuerpos antisarampión maternos. Deberán administrarse

dosis adicionales de vacuna con componente antisarampión, de acuerdo a las recomendaciones oficiales.

Existe un mayor riesgo de fiebre y convulsiones febriles entre 5 y 12 días después de la primera dosis de VaMMRixTM en comparación con la administración de 2 inyecciones separadas de la vacuna MMR y la vacuna antivariola. No hay indicios de un aumento del riesgo después de la segunda dosis.

Las tasas de fiebre son habitualmente altas después de la primera dosis de vacunas contra el sarampión.

Debe considerarse con precaución la vacunación de los sujetos con antecedentes de convulsiones febriles o antecedentes familiares de convulsiones. Debe considerarse un esquema de inmunización alternativo para estos sujetos, con inyecciones separadas de la vacuna MMR y la vacuna antivariola para la primera dosis. En todos los casos, se debe monitorear a las personas vacunadas para detectar fiebre durante el período de riesgo.

Los componentes antisarampión y antiparotiditis de la vacuna se producen en cultivo de células de embrión de pollo y, por lo tanto, pueden contener trazas de proteína de huevo. Las personas con antecedentes de reacciones anafilácticas, anafilactoides u otras reacciones inmediatas (por ejemplo, urticaria generalizada, inflamación de la boca y la garganta, dificultad para respirar, hipotensión o shock) después de la ingestión de huevo, pueden tener un riesgo aumentado de reacciones de hipersensibilidad de tipo inmediato después de la vacunación, aunque se ha comprobado que estos tipos de reacciones son muy infrecuentes. Las personas que han sufrido anafilaxis después de la ingestión de huevo deberán ser vacunados con suma precaución, teniendo disponible un tratamiento adecuado de la anafilaxis a mano, en caso de producirse una reacción de este tipo.

No se ha documentado nunca la transmisión de los virus del sarampión, la parotiditis y la rubéola desde los sujetos vacunados a los contactos sensibles, aunque se sabe que se produce la excreción faríngea del virus de la rubéola aproximadamente de 7 a 28 días después de la vacunación, con una excreción máxima alrededor del 11º día.

Se demostró que la transmisión del virus Oka de la vacuna ocurre en pocos casos en contactos seronegativos de las vacunas con erupción. No se puede excluir la transmisión del virus Oka de una vacuna que no desarrolla erupción a contactos seronegativos.

VaMMRixTM no debe administrarse por vía intravascular o intradérmica.

Al igual que con cualquier vacuna, es posible que no se desencadene una respuesta inmunitaria protectora en todos los vacunados.

Como con otras vacunas contra la varicela, se ha demostrado que ocurren casos de varicela en personas que habían recibido previamente VaMMRixTM. Estos casos nuevos son generalmente leves, con menos lesiones y menos fiebre en comparación con los casos de individuos no vacunados.

Se han comunicado casos de agravamiento de trombocitopenia y de recurrencia de la misma en sujetos que padecieron trombocitopenia tras la primera dosis después de la vacunación con vacunas vivas antisarampionosa, antiparotidítica y anti rubéola. En tales casos, el riesgo-beneficio de la inmunización con VaMMRixTM deberá evaluarse cuidadosamente.

Existen datos limitados sobre el uso de VaMMRixTM en sujetos inmunodeprimidos; por lo tanto, la vacunación debe considerarse con precaución y solo cuando, según la opinión del médico, los beneficios superen los riesgos.

Los sujetos inmunodeprimidos que no tienen contraindicaciones para esta vacuna (ver “Contraindicaciones”) pueden no responder tan bien como los sujetos inmunocompetentes; por lo tanto, algunos de estos sujetos pueden contraer sarampión, parotiditis, rubéola o varicela a pesar de la correcta administración de la vacuna. Los sujetos inmunodeprimidos deben ser supervisados cuidadosamente para detectar signos de sarampión, parotiditis, rubéola o varicela.

Existen muy pocos informes sobre la diseminación de la varicela con compromiso de los órganos internos después de la vacunación con la vacuna contra la varicela con cepa Oka, principalmente, en sujetos inmunodeprimidos.

Embarazo y lactancia

Fertilidad

No hay datos disponibles.

Embarazo

Las mujeres embarazadas no deben ser vacunadas con VaMMRixTM. El embarazo deberá evitarse durante un mes después de la vacunación. Se debe recomendar a las mujeres que planean un embarazo que retrasen el embarazo.

No se dispone de datos suficientes en seres humanos sobre el empleo de VaMMRixTM durante el embarazo, y no se han realizado estudios en animales sobre la toxicidad en el sistema reproductivo.

Lactancia

No se dispone de datos suficientes en seres humanos sobre el empleo de VaMMRixTM durante el período de lactancia.

B. PRODUCTOS DE SÍNTESIS QUÍMICA

3.1.9.6. ZYPREXA® 5 mg TABLETAS RECUBIERTAS ZYPREXA® 10 mg TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 210773/ 210771
Radicado : 2017056876/ 2017056877
Fecha : 25/04/2017
Interesado : Eli Lilly Interamérica Inc.

Composición:

- Cada Tableta Recubierta contiene 5mg de Olanzapina
- Cada Tableta Recubierta contiene 10mg de Olanzapina

Forma Farmacéutica: Tableta Recubierta

Indicaciones:

Medicamento antipsicótico, alternativo para el tratamiento de la esquizofrenia. Para el tratamiento alternativo de pacientes con manía bipolar, que no han respondido a la terapéutica tradicional.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al medicamento.
- Contraindicado en pacientes con riesgo conocido de glaucoma de ángulo estrecho, hipertrofia prostática o íleo paralítico, insuficiencia cardiaca congestiva. Debe tenerse precaución en pacientes con ALT elevada y/o AST en pacientes con signos y síntomas de deterioro hepático y para aquellos tratados con medicamentos potencialmente hepatotóxicos.
- Precaución con pacientes con recuentos bajos de leucocitos y/o neutrófilos por cualquier causa, en pacientes con una historia de depresión de la médula ósea o toxicidad inducida por el medicamento con la ocurrencia de fiebre alta inexplicable sin manifestaciones clínicas adicionales de síndrome maligno neuroléptico el medicamento debe ser discontinuado.

- El medicamento debe usarse cautelosamente en pacientes que tienen una historia de convulsiones o presentan condiciones asociadas con convulsiones.
- El riesgo de disquinesia tardía aumenta con la exposición a largo plazo y por lo tanto si aparecen los signos y síntomas de disquinesia tardía se debe reducir la dosis o discontinuar el medicamento.
- Para los efectos primarios de la olanzapina sobre el SNC debe tenerse precaución cuando es administrado en combinación con otros medicamentos centralmente activos y alcohol.
- Puede antagonizar los efectos de agonistas directos o indirectos de la dopamina. es recomendable que la presión arterial sea medida periódicamente en pacientes mayores de 65 años.
- Debe tenerse precaución cuando es administrada con medicamentos que aumentan el intervalo QTC especialmente en el anciano.
- Embarazo, lactancia.
- Deben enviar reportes periódicos cada seis meses de verificación de eficacia y seguridad a largo plazo y reacciones adversas.

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 Posología
- Modificación de Indicaciones
- Modificación de Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias
- Modificación de Reacciones Adversas
- Modificación de Interacciones Farmacológicas
- Aprobación del Inserto e Información Para Prescribir Versión CDS27ENE16 PTC v4.0 (23Mar17)

Nueva Posología y Modo De Administración Adultos

- Esquizofrenia: La dosis inicial recomendada de olanzapina es de 10 mg/día.
- Episodio maníaco: La dosis inicial es de 15 mg como dosis única diaria en monoterapia o de 10 mg/día en el tratamiento de combinación
- Prevención de la recaída en el trastorno bipolar: La dosis de inicio recomendada es de 10 mg/día.
- En pacientes que hayan estado tomando olanzapina para el tratamiento del episodio maníaco, debe mantenerse la misma dosis para prevenir las recaídas. Si se presenta un nuevo episodio maníaco, mixto o depresivo, se debe continuar con el tratamiento con olanzapina (con la dosis óptima según sea necesario),

junto con una terapia complementaria para tratar los síntomas del estado de ánimo, según criterio clínico.

- Durante el tratamiento de la esquizofrenia, del episodio maníaco y de la prevención de recaídas en el trastorno bipolar, la dosis diaria puede ajustarse posteriormente, dentro del rango de 5 a 20 mg al día en función del estado clínico del paciente. Sólo sería aconsejable la administración de una dosis mayor que la dosis de inicio recomendada tras llevar a cabo una evaluación clínica adecuada del paciente y administrando la dosis a intervalos que no deben ser menores de 24 horas.
- Olanzapina puede administrarse con o sin comidas ya que los alimentos no modifican su absorción.
- Para interrumpir el tratamiento con olanzapina, se debe considerar una disminución gradual de la dosis.

Vía de Administración: Oral.

Poblaciones especiales

Edad avanzada

Aunque de forma general no se recomienda la administración de una dosis inicial inferior (5 mg/día), esta reducción de la dosis debe considerarse en el tratamiento de pacientes de 65 años o mayores cuando los factores clínicos lo requieran

Insuficiencia renal y/o hepática

En estos pacientes debe considerarse la utilización de dosis iniciales inferiores (5 mg). En casos de insuficiencia hepática moderada (cirrosis, insuficiencia clase A o B de la escala Child-Pugh), la dosis inicial debe ser de 5 mg y sólo incrementarse con precaución.

Fumadores

Por lo general, en los no fumadores no es necesario modificar la dosis inicial ni el nivel de dosificación en comparación con los fumadores. El tabaquismo puede inducir el metabolismo de olanzapina. Se recomienda hacer seguimiento clínico y si fuera necesario se puede considerar un aumento de la dosis de olanzapina

Cuando esté presente más de un factor que pueda desencadenar un enlentecimiento del metabolismo (género femenino, edad geriátrica, ausencia de hábito tabáquico), se debe considerar la disminución de la dosis de inicio. El escalado de la dosis, si está indicado, debe hacerse con prudencia en estos pacientes.

Población pediátrica

La olanzapina no está recomendada para uso en niños y adolescentes menores de 18 años debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia. Se ha notificado un mayor aumento de peso, de alteraciones en los niveles de lípidos y de prolactina en

ensayos clínicos a corto plazo en adolescentes que en los ensayos realizados en adultos.

Nuevas Indicaciones:

Adultos

- La olanzapina está indicada en el tratamiento de la esquizofrenia.
- La olanzapina es efectiva en el mantenimiento de la mejoría clínica durante la terapia de continuación en los pacientes que muestran una respuesta inicial al tratamiento.
- La olanzapina está indicada en el tratamiento del episodio maníaco de moderado a grave.
- La olanzapina está indicada en la prevención de las recaídas en pacientes que presentan trastorno bipolar que hayan respondido al tratamiento con olanzapina durante el episodio maníaco

Nuevas Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección Fórmula Cualitativa-cuantitativa.
- Pacientes con riesgo conocido de glaucoma de ángulo estrecho

Nuevas Advertencias y Precauciones:

Durante el tratamiento antipsicótico, la mejoría clínica del paciente se puede producir a los pocos días o tardar algunas semanas. Se debe monitorizar cuidadosamente a los pacientes durante este periodo.

Psicosis y/o trastornos del comportamiento asociados a demencia

La olanzapina no está recomendada para su uso en pacientes con psicosis y/o trastornos del comportamiento asociados a demencia debido a un aumento de la mortalidad y del riesgo de accidente cerebrovascular. En ensayos clínicos controlados con placebo (de 6 a 12 semanas de duración) en pacientes de edad avanzada (edad media 78 años) con psicosis y/o trastornos del comportamiento asociados a demencia, se incrementó en dos veces la incidencia de muerte en los pacientes tratados con olanzapina comparados con los pacientes tratados con placebo (3,5% vs 1,5% respectivamente).

La mayor incidencia de muerte no se relacionó con la dosis de olanzapina (dosis media diaria de 4,4 mg) o con la duración del tratamiento. Los factores de riesgo que pueden predisponer a esta población de pacientes a un aumento de la mortalidad incluyen, edad >65 años, disfagia, sedación, malnutrición y deshidratación, enfermedades pulmonares (p.ej. neumonía con o sin aspiración) o uso concomitante de benzodiazepinas. Sin embargo la incidencia de muerte fue mayor en los pacientes

tratados con olanzapina que en los pacientes tratados con placebo independientemente de estos factores de riesgo.

En los mismos ensayos clínicos, se notificaron acontecimientos adversos cerebrovasculares (p.ej. ictus, isquemia cerebral transitoria), algunos de ellos de desenlace mortal. En los pacientes tratados con olanzapina se incrementó en tres veces el número de acontecimientos adversos cerebrovasculares comparado con los pacientes tratados con placebo (1,3% vs 0,4% respectivamente). Todos los pacientes tratados con olanzapina y placebo que experimentaron un accidente cerebrovascular, como acontecimiento adverso, tenían factores de riesgo pre-existentes. Se identificaron, la edad (mayor de 75 años) y la demencia de tipo vascular/mixta como factores de riesgo para la aparición de acontecimientos adversos cerebrovasculares en asociación con el tratamiento con olanzapina. La eficacia de olanzapina no fue establecida en estos ensayos.

Enfermedad de Parkinson

No se recomienda el uso de olanzapina para el tratamiento de la psicosis inducida por agonistas dopaminérgicos usados en pacientes con enfermedad de Parkinson. En los ensayos clínicos, se han notificado de forma muy frecuente casos de empeoramiento de la sintomatología parkinsoniana y alucinaciones, y con mayor frecuencia que con placebo, y se observó que olanzapina no fue más efectiva que placebo en el tratamiento de los síntomas psicóticos. En estos ensayos clínicos, se requirió la previa estabilización de los pacientes con la menor dosis efectiva de antiparkinsoniano (agonista dopaminérgico) y continuar con la misma dosis y con el mismo medicamento antiparkinsoniano a lo largo del estudio. Se comenzó con una dosis de olanzapina de 2,5 mg/día y se valoró el aumento hasta un máximo de 15 mg/día a juicio del investigador.

Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM)

El SNM es un trastorno que puede suponer riesgo vital, que se asocia con medicamentos antipsicóticos. En raras ocasiones se han notificado casos de SNM asociados al tratamiento con olanzapina. Las manifestaciones clínicas del SNM comprenden hipertermia, rigidez muscular, alteraciones de conciencia y signos de inestabilidad del sistema nervioso autónomo (pulso o presión sanguínea irregular, taquicardia, diaforesis y trastornos del ritmo cardíaco). Entre los signos adicionales se observa un incremento en la creatinfosfoquinasa, mioglobulinuria (rabdomiolisis) e insuficiencia renal aguda. Si un paciente desarrolla signos y síntomas indicativos de SNM o presenta fiebre alta inexplicable sin manifestaciones clínicas adicionales de SNM, se deben suspender todos los medicamentos antipsicóticos, incluida la olanzapina.

Hiperglucemia y diabetes

De manera poco frecuente se han notificado casos de hiperglucemia y/o aparición o exacerbación de diabetes ocasionalmente asociada a cetoacidosis o coma, con algún desenlace mortal. En algunos casos se ha notificado un aumento previo de peso, lo que puede ser un factor de predisposición. Es aconsejable realizar un seguimiento clínico apropiado de acuerdo con las guías clínicas de antipsicóticos utilizadas, por ejemplo medición de la glucemia basal, a las 12 semanas de comenzar el tratamiento con olanzapina y después anualmente. Los pacientes tratados con cualquier medicamento antipsicótico, incluido Zyprexa®, deben ser controlados por si presentan algún signo o síntoma de hiperglucemia (tales como polidipsia, poliuria, polifagia y debilidad). Y los pacientes con diabetes mellitus o que presenten factores de riesgo de desarrollar diabetes mellitus deben ser vigilados regularmente por si empeora el control de la glucemia. Se debe controlar el peso de forma regular, por ejemplo, basal, a las 4, 8 y 12 semanas después de haber comenzado el tratamiento con olanzapina y después trimestralmente.

Alteraciones lipídicas

Se han observado alteraciones lipídicas no deseadas en pacientes tratados con olanzapina en ensayos clínicos controlados con placebo. Estas alteraciones lipídicas deberían ser controladas de forma adecuada desde un punto de vista clínico, especialmente en pacientes con dislipidemias y en aquellos que presentan factores de riesgo para el desarrollo de alteraciones lipídicas. A los pacientes tratados con cualquier medicamento antipsicótico, incluido Zyprexa®, se les debe hacer un control regular de los niveles de lípidos, de acuerdo con las guías clínicas de antipsicóticos utilizadas, por ejemplo, basal, a las 12 semanas de haber comenzado el tratamiento con olanzapina y después cada 5 años.

Actividad anticolinérgica

Aunque la olanzapina ha mostrado una actividad anticolinérgica in vitro, la experiencia durante los ensayos clínicos ha mostrado una baja incidencia de efectos relacionados. Sin embargo, ya que la experiencia clínica con olanzapina en pacientes con enfermedades concomitantes es limitada, se recomienda precaución cuando se prescriba olanzapina a pacientes que presentan hipertrofia prostática o íleo paralítico y enfermedades relacionadas.

Función hepática

Con frecuencia se ha observado una elevación asintomática y transitoria de las aminotransferasas hepáticas, ALT, AST, especialmente al inicio del tratamiento. Se deben tomar precauciones y establecer un seguimiento en pacientes con ALT y/o AST elevada; en pacientes con signos y síntomas de insuficiencia hepática; en pacientes con condiciones previas asociadas con una reserva funcional hepática limitada y en pacientes que están siendo tratados con medicamentos potencialmente hepatotóxicos. Cuando se diagnostique hepatitis (incluyendo daño hepatocelular, colestásico o mixto) se debe interrumpir el tratamiento con olanzapina.

Neutropenia

Se deben tomar precauciones en pacientes que presentan recuentos bajos de leucocitos y/o neutrófilos por cualquier motivo; en pacientes en tratamiento con medicamentos de los que se conoce que provocan neutropenia; en pacientes con un historial de depresión / toxicidad medular inducida por fármacos; en pacientes con depresión medular causadas por enfermedades concomitantes, radioterapia o quimioterapia y en pacientes con trastornos asociados a hipereosinofilia o con enfermedad mieloproliferativa. Se han notificado con frecuencia casos de neutropenia tras el uso concomitante de olanzapina y valproato.

Discontinuación del tratamiento

Se han notificado en raras ocasiones ($\geq 0,01\%$ y $< 0,1\%$), síntomas agudos tales como sudoración, insomnio, temblor, ansiedad, náuseas o vómitos al interrumpir el tratamiento con olanzapina de forma repentina.

Intervalo QT

En ensayos clínicos las prolongaciones clínicamente significativas del intervalo QTc (corrección de Fridericia del intervalo QT [QTcF] ≥ 500 milisegundos [msec] en cualquier momento posterior a la línea de base en pacientes con una situación basal de QTcF < 500 msec) fueron poco frecuentes (de 0,1% a 1%) en pacientes tratados con olanzapina, sin que existan diferencias significativas en comparación con placebo en lo referente a eventos cardíacos asociados. Sin embargo, se deben tomar precauciones cuando se prescriba olanzapina junto con medicamentos que prolonguen el intervalo QTc, especialmente en pacientes de edad avanzada, en pacientes con síndrome QT congénito prolongado, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertrofia cardíaca, hipopotasemia o hipomagnesemia.

Tromboembolismo

Se ha notificado una asociación temporal del tratamiento con olanzapina con tromboembolismo venoso de manera poco frecuente ($\geq 0,1\%$ y $< 1\%$). No se ha establecido una relación causal entre el tratamiento con olanzapina y la aparición de tromboembolismo venoso. Sin embargo, ya que los pacientes con esquizofrenia a menudo presentan factores de riesgo adquiridos de tromboembolismo venoso se deben identificar todos los posibles factores de riesgo asociados a tromboembolismo venoso, por ejemplo, la inmovilización del paciente, y tomar medidas preventivas.

Efectos generales sobre el SNC

Teniendo en cuenta los efectos primarios de la olanzapina sobre el sistema nervioso central, se recomienda prudencia cuando se combine con otros medicamentos de acción central o con alcohol. Debido a que muestra antagonismo dopaminérgico in vitro,

la olanzapina puede antagonizar los efectos de los agonistas dopaminérgicos directos e indirectos.

Convulsiones

La olanzapina debe ser administrada con precaución a los enfermos con antecedentes de convulsiones o que están sujetos a factores que puedan bajar el umbral convulsivo. De manera poco frecuente, se han notificado convulsiones en este tipo de pacientes cuando se les trata con olanzapina. En la mayoría de estos casos existían antecedentes de convulsiones o factores de riesgo de convulsiones.

Discinesia tardía

En estudios comparativos de un año de duración o menos, la olanzapina se asoció de forma estadísticamente significativa con una menor incidencia de discinesia relacionada con el tratamiento. Sin embargo, el riesgo de discinesia tardía aumenta con la exposición a largo plazo y, por tanto, si apareciesen signos o síntomas de discinesia tardía en un enfermo tratado con olanzapina, se debe considerar la reducción de la dosis o la suspensión de la medicación. Estos síntomas pueden empeorar temporalmente o incluso aparecer después de la terminación del tratamiento.

Hipotensión postural

Durante los ensayos clínicos de olanzapina en pacientes de edad avanzada se observó hipotensión postural de forma poco frecuente. Se recomienda medir la presión sanguínea de forma periódica en pacientes mayores de 65 años.

Muerte súbita de origen cardíaco

En informes post comercialización con olanzapina, se ha notificado el acontecimiento de muerte súbita de origen cardíaco en pacientes que tomaban olanzapina. En un estudio de cohortes observacional retrospectivo el riesgo de una supuesta muerte súbita de origen cardíaco en pacientes tratados con olanzapina fue aproximadamente el doble que en pacientes que no tomaban antipsicóticos. En el estudio, el riesgo del uso de olanzapina fue comparable al riesgo del uso de antipsicóticos atípicos incluidos en un análisis agrupado.

Población pediátrica

El uso de olanzapina no está indicado para el tratamiento de niños y adolescentes. Ensayos clínicos realizados en niños de edades comprendidas entre los 13 y 17 años han mostrado varias reacciones adversas, incluyendo aumento de peso, cambios en los parámetros metabólicos y elevaciones en los niveles de prolactina

Lactosa

Los comprimidos de Zyprexa® contienen lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en

ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Síndrome de hipersensibilidad a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS, por sus siglas en inglés)

Se ha notificado síndrome de hipersensibilidad a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos con la exposición a olanzapina. DRESS puede presentarse con una reacción cutánea (erupción cutánea o dermatitis exfoliativa), eosinofilia, fiebre y/o linfadenopatía con complicaciones sistémicas como hepatitis, nefritis, neumonitis, miocarditis y/o pericarditis. Este síndrome es a veces fatal. Discontinuar la olanzapina si se sospecha del mismo.

Se debe informar a los pacientes que deben buscar atención médica de inmediato al inicio de cualquier signo o síntoma que pueda estar asociado con el DRESS.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay ningún estudio adecuado y bien controlado en mujeres embarazadas. Se debe recomendar a las mujeres que notifiquen a su médico si se encuentran embarazadas o piensan quedarse embarazadas durante el tratamiento con olanzapina. De cualquier manera, como la experiencia humana es limitada, la olanzapina se debe usar en el embarazo sólo si los beneficios potenciales justifican el riesgo potencial para el feto.

Los recién nacidos expuestos a antipsicóticos (como olanzapina) durante el tercer trimestre de embarazo están en peligro de sufrir reacciones adversas extrapiramidales y/o síndromes de abstinencia que pueden variar en gravedad y duración tras la exposición. Se han notificado casos de síntomas de agitación, hipertonía, hipotonía, temblor, somnolencia, dificultad respiratoria o alteraciones alimenticias. Por consiguiente, se debe vigilar estrechamente a los recién nacidos.

Lactancia

En un estudio en mujeres sanas, durante la lactancia, olanzapina se excretó en la leche materna. La exposición media del lactante en el estado estacionario (mg/kg) se estimó en un 1,8% de la dosis materna de olanzapina (mg/kg). Se debe desaconsejar la lactancia materna a las madres tratadas con olanzapina.

Fertilidad

No se conocen los efectos sobre la fertilidad

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Puesto que olanzapina puede causar somnolencia y mareos, los pacientes deben ser prevenidos sobre el uso de maquinaria y vehículos motorizados.

Nuevas Reacciones Adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Adultos

Las reacciones notificadas más frecuentemente (observadas en $\geq 1\%$ de los pacientes) asociadas al uso de olanzapina en ensayos clínicos fueron somnolencia, aumento de peso, eosinofilia, aumento de los niveles de prolactina, colesterol, glucosa y triglicéridos, glucosuria, aumento del apetito, mareos, acatisia, parkinsonismo, leucopenia, neutropenia, discinesia, hipotensión ortostática, efectos anticolinérgicos, aumentos asintomáticos y transitorios de las aminotransferasas hepáticas, exantema, astenia, cansancio, fiebre, artralgia, aumento de la fosfatasa alcalina, gamma glutamil transferasa alta, ácido úrico alto, creatinfosfoquinasa alta y edema

Exposición a largo plazo (al menos 48 semanas)

La proporción de pacientes que presentaron un cambio negativo clínicamente significativo en el aumento de peso o en los niveles de glucosa, colesterol total/LDL/HDL o triglicéridos aumentó con el tiempo. En pacientes adultos que completaron de 9 a 12 meses de tratamiento, la tasa media de aumento de los niveles de glucosa sanguínea disminuyó después de aproximadamente 6 meses.

Información adicional en poblaciones especiales

En ensayos clínicos realizados en pacientes de edad avanzada con demencia, el tratamiento con olanzapina se asoció con una mayor incidencia de muertes y reacciones adversas cerebrovasculares en comparación con placebo. Las reacciones adversas muy frecuentes asociadas con el uso de olanzapina en este grupo de pacientes fueron trastornos de la marcha y caídas. Se observaron con frecuencia neumonía, aumento de la temperatura corporal, letargo, eritema, alucinaciones visuales e incontinencia urinaria.

En ensayos clínicos realizados en pacientes con psicosis inducida por fármacos (agonistas dopaminérgicos) asociada a enfermedad de Parkinson, se han notificado de forma muy frecuente casos de empeoramiento de la sintomatología parkinsoniana y alucinaciones, y de forma más frecuente que con placebo.

En un ensayo clínico realizado en pacientes que presentaban manía bipolar, el tratamiento combinado con valproato y olanzapina dio lugar a una incidencia de neutropenia de 4,1%; un posible factor asociado podría ser la presencia de niveles plasmáticos elevados de valproato. La olanzapina administrada junto con litio o valproato dio lugar a una mayor incidencia ($\geq 10\%$) de temblor, sequedad de boca, aumento del apetito y aumento de peso. Los trastornos del lenguaje también fueron

notificados de forma frecuente. Durante el tratamiento con olanzapina en combinación con litio o divalproex (combinación de ácido valproico y valproato sódico) se produjo un incremento $\geq 7\%$ del peso corporal con respecto al nivel basal en el 17,4% de los pacientes durante la fase aguda del tratamiento (hasta 6 semanas). El tratamiento a largo plazo con olanzapina (hasta 12 meses) para la prevención de las recaídas en pacientes con trastorno bipolar se asoció a un incremento de $\geq 7\%$ del peso, con respecto al valor basal, en el 39,9% de los pacientes.

Población pediátrica

El uso de olanzapina no está indicado para el tratamiento de niños y adolescentes menores de 18 años.

Aunque no se han realizado ensayos clínicos diseñados para comparar adolescentes y adultos, se han comparado los datos de los ensayos clínicos realizados en adolescentes con los de los ensayos clínicos realizados 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. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas según los procedimientos locales vigentes.

Nuevas Interacciones Medicamentosas:

Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos.

Interacciones potenciales que afectan a olanzapina

Ya que la olanzapina es metabolizada por el CYP1A2, las sustancias que específicamente puedan inducir o inhibir esta isoenzima pueden afectar la farmacocinética de la olanzapina.

Inducción del CYP1A2

El tabaco y la carbamazepina pueden inducir el metabolismo de la olanzapina, lo que puede producir una reducción de las concentraciones de olanzapina. Tan solo se ha observado un incremento de leve a moderado en el aclaramiento de olanzapina. Las consecuencias clínicas parecen ser limitadas, pero se recomienda la monitorización y, en caso necesario, se puede considerar un incremento de la dosis de olanzapina.

Inhibición del CYP1A2

Se ha demostrado que la fluvoxamina, un inhibidor específico del CYP1A2, inhibe significativamente el metabolismo de la olanzapina. El incremento medio de la C_{max} de olanzapina después de la administración de fluvoxamina fue del 54% en mujeres no fumadoras y del 77% en varones fumadores.

El incremento medio del área bajo la curva de olanzapina fue del 52% y 108% respectivamente. Se debe considerar una dosis inicial de olanzapina inferior en pacientes que se encuentren en tratamiento con fluvoxamina o con cualquier otro inhibidor del CYP1A2, tales como ciprofloxacino. Se debe considerar una reducción de la dosis de olanzapina si se inicia un tratamiento con un inhibidor del CYP1A2.

Disminución de la biodisponibilidad

El carbón activo reduce la biodisponibilidad de la olanzapina oral de un 50 a un 60% y se debe tomar al menos dos horas antes o después de la olanzapina.

No se ha observado que la fluoxetina (un inhibidor del CYP2D6), dosis únicas de antiácidos (aluminio, magnesio) o la cimetidina afecten de forma significativa la farmacocinética de la olanzapina.

Riesgo de que la olanzapina afecte a otros medicamentos

La olanzapina puede antagonizar los efectos de los agonistas dopaminérgicos directos e indirectos.

La olanzapina no inhibe los principales isoenzimas del CYP450 in vitro (p.ej. 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). De modo que no se espera ninguna interacción especial tal y como se ha comprobado en estudios in vivo donde no se encontró una inhibición del metabolismo de los siguientes principios activos: antidepresivos tricíclicos (metabolizados mayoritariamente por el CYP2D6), warfarina (CYP2C9), teofilina (CYP1A2) o diazepam (CYP3A4 y 2C19).

La olanzapina no mostró interacción cuando se administró conjuntamente con litio o biperideno.

La monitorización terapéutica de los niveles plasmáticos de valproato no indicó la necesidad de un ajuste de la dosis de valproato tras la introducción de olanzapina como tratamiento concomitante.

Actividad general sobre el SNC

Se debe tener precaución en pacientes que consuman alcohol o que estén en tratamiento con medicamentos que puedan producir depresión del sistema nervioso central. No se recomienda el uso concomitante de olanzapina con medicamentos antiparkinsonianos en pacientes con enfermedad de Parkinson y demencia

Intervalo QTc

Se debe tener precaución cuando olanzapina se administre concomitantemente junto con medicamentos que prolongan el intervalo QTc.

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:

Nueva Posología y Modo De Administración Adultos

- Esquizofrenia: La dosis inicial recomendada de olanzapina es de 10 mg/día.
- Episodio maníaco: La dosis inicial es de 15 mg como dosis única diaria en monoterapia o de 10 mg/día en el tratamiento de combinación
- Prevención de la recaída en el trastorno bipolar: La dosis de inicio recomendada es de 10 mg/día.
- En pacientes que hayan estado tomando olanzapina para el tratamiento del episodio maníaco, debe mantenerse la misma dosis para prevenir las recaídas. Si se presenta un nuevo episodio maníaco, mixto o depresivo, se debe continuar con el tratamiento con olanzapina (con la dosis óptima según sea necesario), junto con una terapia complementaria para tratar los síntomas del estado de ánimo, según criterio clínico.
- Durante el tratamiento de la esquizofrenia, del episodio maníaco y de la prevención de recaídas en el trastorno bipolar, la dosis diaria puede ajustarse posteriormente, dentro del rango de 5 a 20 mg al día en función del estado clínico del paciente. Sólo sería aconsejable la administración de una dosis mayor que la dosis de inicio recomendada tras llevar a cabo una evaluación clínica adecuada del paciente y administrando la dosis a intervalos que no deben ser menores de 24 horas.
- Olanzapina puede administrarse con o sin comidas ya que los alimentos no modifican su absorción.
- Para interrumpir el tratamiento con olanzapina, se debe considerar una disminución gradual de la dosis.

Vía de Administración: Oral.

Poblaciones especiales

Edad avanzada

Aunque de forma general no se recomienda la administración de una dosis inicial inferior (5 mg/día), esta reducción de la dosis debe considerarse en el tratamiento de pacientes de 65 años o mayores cuando los factores clínicos lo requieran

Insuficiencia renal y/o hepática

En estos pacientes debe considerarse la utilización de dosis iniciales inferiores (5 mg). En casos de insuficiencia hepática moderada (cirrosis, insuficiencia clase A o B de la escala Child-Pugh), la dosis inicial debe ser de 5 mg y sólo incrementarse con precaución.

Fumadores

Por lo general, en los no fumadores no es necesario modificar la dosis inicial ni el nivel de dosificación en comparación con los fumadores. El tabaquismo puede inducir el metabolismo de olanzapina. Se recomienda hacer seguimiento clínico y si fuera necesario se puede considerar un aumento de la dosis de olanzapina

Cuando esté presente más de un factor que pueda desencadenar un enlentecimiento del metabolismo (género femenino, edad geriátrica, ausencia de hábito tabáquico), se debe considerar la disminución de la dosis de inicio. El escalado de la dosis, si está indicado, debe hacerse con prudencia en estos pacientes.

Población pediátrica

La olanzapina no está recomendada para uso en niños y adolescentes menores de 18 años debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia. Se ha notificado un mayor aumento de peso, de alteraciones en los niveles de lípidos y de prolactina en ensayos clínicos a corto plazo en adolescentes que en los ensayos realizados en adultos.

Indicaciones:

- i. En el tratamiento del primer episodio de esquizofrenia, cuando han fracasado tratamientos de primera línea.
- ii. En el tratamiento del episodio maniaco de moderado a grave.
- iii. En la prevención de las recaídas en pacientes que presentan trastorno bipolar que hayan respondido al tratamiento con olanzapina durante el episodio maniaco.

Nuevas Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección Fórmula Cualitativa.
- Pacientes con riesgo conocido de glaucoma de ángulo estrecho

Nuevas Advertencias y Precauciones:

Durante el tratamiento antipsicótico, la mejoría clínica del paciente se puede producir a los pocos días o tardar algunas semanas. Se debe monitorizar cuidadosamente a los pacientes durante este periodo.

Psicosis y/o trastornos del comportamiento asociados a demencia

La olanzapina no está recomendada para su uso en pacientes con psicosis y/o trastornos del comportamiento asociados a demencia debido a un aumento de la mortalidad y del riesgo de accidente cerebrovascular. En ensayos clínicos controlados con placebo (de 6 a 12 semanas de duración) en pacientes de edad

avanzada (edad media 78 años) con psicosis y/o trastornos del comportamiento asociados a demencia, se incrementó en dos veces la incidencia de muerte en los pacientes tratados con olanzapina comparados con los pacientes tratados con placebo (3,5% vs 1,5% respectivamente).

La mayor incidencia de muerte no se relacionó con la dosis de olanzapina (dosis media diaria de 4,4 mg) o con la duración del tratamiento. Los factores de riesgo que pueden predisponer a esta población de pacientes a un aumento de la mortalidad incluyen, edad >65 años, disfagia, sedación, malnutrición y deshidratación, enfermedades pulmonares (p.ej. neumonía con o sin aspiración) o uso concomitante de benzodiazepinas. Sin embargo la incidencia de muerte fue mayor en los pacientes tratados con olanzapina que en los pacientes tratados con placebo independientemente de estos factores de riesgo.

En los mismos ensayos clínicos, se notificaron acontecimientos adversos cerebrovasculares (p.ej. ictus, isquemia cerebral transitoria), algunos de ellos de desenlace mortal. En los pacientes tratados con olanzapina se incrementó en tres veces el número de acontecimientos adversos cerebrovasculares comparado con los pacientes tratados con placebo (1,3% vs 0,4% respectivamente). Todos los pacientes tratados con olanzapina y placebo que experimentaron un accidente cerebrovascular, como acontecimiento adverso, tenían factores de riesgo pre-existentes. Se identificaron, la edad (mayor de 75 años) y la demencia de tipo vascular/mixta como factores de riesgo para la aparición de acontecimientos adversos cerebrovasculares en asociación con el tratamiento con olanzapina. La eficacia de olanzapina no fue establecida en estos ensayos.

Enfermedad de Parkinson

No se recomienda el uso de olanzapina para el tratamiento de la psicosis inducida por agonistas dopaminérgicos usados en pacientes con enfermedad de Parkinson. En los ensayos clínicos, se han notificado de forma muy frecuente casos de empeoramiento de la sintomatología parkinsoniana y alucinaciones, y con mayor frecuencia que con placebo, y se observó que olanzapina no fue más efectiva que placebo en el tratamiento de los síntomas psicóticos. En estos ensayos clínicos, se requirió la previa estabilización de los pacientes con la menor dosis efectiva de antiparkinsoniano (agonista dopaminérgico) y continuar con la misma dosis y con el mismo medicamento antiparkinsoniano a lo largo del estudio. Se comenzó con una dosis de olanzapina de 2,5 mg/día y se valoró el aumento hasta un máximo de 15 mg/día a juicio del investigador.

Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM)

El SNM es un trastorno que puede suponer riesgo vital, que se asocia con medicamentos antipsicóticos. En raras ocasiones se han notificado casos de SNM asociados al tratamiento con olanzapina. Las manifestaciones clínicas del

SNM comprenden hipertermia, rigidez muscular, alteraciones de conciencia y signos de inestabilidad del sistema nervioso autónomo (pulso o presión sanguínea irregular, taquicardia, diaforesis y trastornos del ritmo cardíaco). Entre los signos adicionales se observa un incremento en la creatinfosfoquinasa, mioglobulinuria (rabdomiolisis) e insuficiencia renal aguda. Si un paciente desarrolla signos y síntomas indicativos de SNM o presenta fiebre alta inexplicable sin manifestaciones clínicas adicionales de SNM, se deben suspender todos los medicamentos antipsicóticos, incluida la olanzapina.

Hiperglucemia y diabetes

De manera poco frecuente se han notificado casos de hiperglucemia y/o aparición o exacerbación de diabetes ocasionalmente asociada a cetoacidosis o coma, con algún desenlace mortal. En algunos casos se ha notificado un aumento previo de peso, lo que puede ser un factor de predisposición. Es aconsejable realizar un seguimiento clínico apropiado de acuerdo con las guías clínicas de antipsicóticos utilizadas, por ejemplo medición de la glucemia basal, a las 12 semanas de comenzar el tratamiento con olanzapina y después anualmente. Los pacientes tratados con cualquier medicamento antipsicótico, incluido Zyprexa®, deben ser controlados por si presentan algún signo o síntoma de hiperglucemia (tales como polidipsia, poliuria, polifagia y debilidad). Y los pacientes con diabetes mellitus o que presenten factores de riesgo de desarrollar diabetes mellitus deben ser vigilados regularmente por si empeora el control de la glucemia. Se debe controlar el peso de forma regular, por ejemplo, basal, a las 4, 8 y 12 semanas después de haber comenzado el tratamiento con olanzapina y después trimestralmente.

Alteraciones lipídicas

Se han observado alteraciones lipídicas no deseadas en pacientes tratados con olanzapina en ensayos clínicos controlados con placebo. Estas alteraciones lipídicas deberían ser controladas de forma adecuada desde un punto de vista clínico, especialmente en pacientes con dislipidemias y en aquellos que presentan factores de riesgo para el desarrollo de alteraciones lipídicas. A los pacientes tratados con cualquier medicamento antipsicótico, incluido Zyprexa®, se les debe hacer un control regular de los niveles de lípidos, de acuerdo con las guías clínicas de antipsicóticos utilizadas, por ejemplo, basal, a las 12 semanas de haber comenzado el tratamiento con olanzapina y después cada 5 años.

Actividad anticolinérgica

Aunque la olanzapina ha mostrado una actividad anticolinérgica in vitro, la experiencia durante los ensayos clínicos ha mostrado una baja incidencia de efectos relacionados. Sin embargo, ya que la experiencia clínica con olanzapina en pacientes con enfermedades concomitantes es limitada, se recomienda

precaución cuando se prescriba olanzapina a pacientes que presentan hipertrofia prostática o íleo paralítico y enfermedades relacionadas.

Función hepática

Con frecuencia se ha observado una elevación asintomática y transitoria de las aminotransferasas hepáticas, ALT, AST, especialmente al inicio del tratamiento. Se deben tomar precauciones y establecer un seguimiento en pacientes con ALT y/o AST elevada; en pacientes con signos y síntomas de insuficiencia hepática; en pacientes con condiciones previas asociadas con una reserva funcional hepática limitada y en pacientes que están siendo tratados con medicamentos potencialmente hepatotóxicos. Cuando se diagnostique hepatitis (incluyendo daño hepatocelular, colestásico o mixto) se debe interrumpir el tratamiento con olanzapina.

Neutropenia

Se deben tomar precauciones en pacientes que presentan recuentos bajos de leucocitos y/o neutrófilos por cualquier motivo; en pacientes en tratamiento con medicamentos de los que se conoce que provocan neutropenia; en pacientes con un historial de depresión / toxicidad medular inducida por fármacos; en pacientes con depresión medular causadas por enfermedades concomitantes, radioterapia o quimioterapia y en pacientes con trastornos asociados a hipereosinofilia o con enfermedad mieloproliferativa. Se han notificado con frecuencia casos de neutropenia tras el uso concomitante de olanzapina y valproato.

Discontinuación del tratamiento

Se han notificado en raras ocasiones ($\geq 0,01\%$ y $< 0,1\%$), síntomas agudos tales como sudoración, insomnio, temblor, ansiedad, náuseas o vómitos al interrumpir el tratamiento con olanzapina de forma repentina.

Intervalo QT

En ensayos clínicos las prolongaciones clínicamente significativas del intervalo QTc (corrección de Fridericia del intervalo QT [QTcF] ≥ 500 milisegundos [msec] en cualquier momento posterior a la línea de base en pacientes con una situación basal de QTcF < 500 msec) fueron poco frecuentes (de 0,1% a 1%) en pacientes tratados con olanzapina, sin que existan diferencias significativas en comparación con placebo en lo referente a eventos cardíacos asociados. Sin embargo, se deben tomar precauciones cuando se prescriba olanzapina junto con medicamentos que prolonguen el intervalo QTc, especialmente en pacientes de edad avanzada, en pacientes con síndrome QT congénito prolongado, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertrofia cardíaca, hipopotasemia o hipomagnesemia.

Tromboembolismo

Se ha notificado una asociación temporal del tratamiento con olanzapina con tromboembolismo venoso de manera poco frecuente ($\geq 0,1\%$ y $< 1\%$). No se ha establecido una relación causal entre el tratamiento con olanzapina y la aparición de tromboembolismo venoso. Sin embargo, ya que los pacientes con esquizofrenia a menudo presentan factores de riesgo adquiridos de tromboembolismo venoso se deben identificar todos los posibles factores de riesgo asociados a tromboembolismo venoso, por ejemplo, la inmovilización del paciente, y tomar medidas preventivas.

Efectos generales sobre el SNC

Teniendo en cuenta los efectos primarios de la olanzapina sobre el sistema nervioso central, se recomienda prudencia cuando se combine con otros medicamentos de acción central o con alcohol. Debido a que muestra antagonismo dopaminérgico in vitro, la olanzapina puede antagonizar los efectos de los agonistas dopaminérgicos directos e indirectos.

Convulsiones

La olanzapina debe ser administrada con precaución a los enfermos con antecedentes de convulsiones o que están sujetos a factores que puedan bajar el umbral convulsivo. De manera poco frecuente, se han notificado convulsiones en este tipo de pacientes cuando se les trata con olanzapina. En la mayoría de estos casos existían antecedentes de convulsiones o factores de riesgo de convulsiones.

Discinesia tardía

En estudios comparativos de un año de duración o menos, la olanzapina se asoció de forma estadísticamente significativa con una menor incidencia de discinesia relacionada con el tratamiento. Sin embargo, el riesgo de discinesia tardía aumenta con la exposición a largo plazo y, por tanto, si apareciesen signos o síntomas de discinesia tardía en un enfermo tratado con olanzapina, se debe considerar la reducción de la dosis o la suspensión de la medicación. Estos síntomas pueden empeorar temporalmente o incluso aparecer después de la terminación del tratamiento.

Hipotensión postural

Durante los ensayos clínicos de olanzapina en pacientes de edad avanzada se observó hipotensión postural de forma poco frecuente. Se recomienda medir la presión sanguínea de forma periódica en pacientes mayores de 65 años.

Muerte súbita de origen cardíaco

En informes post comercialización con olanzapina, se ha notificado el acontecimiento de muerte súbita de origen cardíaco en pacientes que tomaban

olanzapina. En un estudio de cohortes observacional retrospectivo el riesgo de una supuesta muerte súbita de origen cardíaco en pacientes tratados con olanzapina fue aproximadamente el doble que en pacientes que no tomaban antipsicóticos. En el estudio, el riesgo del uso de olanzapina fue comparable al riesgo del uso de antipsicóticos atípicos incluidos en un análisis agrupado.

Población pediátrica

El uso de olanzapina no está indicado para el tratamiento de niños y adolescentes. Ensayos clínicos realizados en niños de edades comprendidas entre los 13 y 17 años han mostrado varias reacciones adversas, incluyendo aumento de peso, cambios en los parámetros metabólicos y elevaciones en los niveles de prolactina

Lactosa

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

Síndrome de hipersensibilidad a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS, por sus siglas en inglés)

Se ha notificado síndrome de hipersensibilidad a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos con la exposición a olanzapina. DRESS puede presentarse con una reacción cutánea (erupción cutánea o dermatitis exfoliativa), eosinofilia, fiebre y/o linfadenopatía con complicaciones sistémicas como hepatitis, nefritis, neumonitis, miocarditis y/o pericarditis. Este síndrome es a veces fatal. Discontinuar la olanzapina si se sospecha del mismo.

Se debe informar a los pacientes que deben buscar atención médica de inmediato al inicio de cualquier signo o síntoma que pueda estar asociado con el DRESS.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay ningún estudio adecuado y bien controlado en mujeres embarazadas. Se debe recomendar a las mujeres que notifiquen a su médico si se encuentran embarazadas o piensan quedarse embarazadas durante el tratamiento con olanzapina. De cualquier manera, como la experiencia humana es limitada, la olanzapina se debe usar en el embarazo sólo si los beneficios potenciales justifican el riesgo potencial para el feto.

Los recién nacidos expuestos a antipsicóticos (como olanzapina) durante el tercer trimestre de embarazo están en peligro de sufrir reacciones adversas extrapiramidales y/o síndromes de abstinencia que pueden variar en gravedad y duración tras la exposición. Se han notificado casos de síntomas de agitación, hipertonía, hipotonía, temblor, somnolencia, dificultad respiratoria o alteraciones alimenticias. Por consiguiente, se debe vigilar estrechamente a los recién nacidos.

Lactancia

En un estudio en mujeres sanas, durante la lactancia, olanzapina se excretó en la leche materna. La exposición media del lactante en el estado estacionario (mg/kg) se estimó en un 1,8% de la dosis materna de olanzapina (mg/kg). Se debe desaconsejar la lactancia materna a las madres tratadas con olanzapina.

Fertilidad

No se conocen los efectos sobre la fertilidad

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Puesto que olanzapina puede causar somnolencia y mareos, los pacientes deben ser prevenidos sobre el uso de maquinaria y vehículos motorizados.

Nuevas Reacciones Adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Adultos

Las reacciones notificadas más frecuentemente (observadas en $\geq 1\%$ de los pacientes) asociadas al uso de olanzapina en ensayos clínicos fueron somnolencia, aumento de peso, eosinofilia, aumento de los niveles de prolactina, colesterol, glucosa y triglicéridos, glucosuria, aumento del apetito, mareos, acatisia, parkinsonismo, leucopenia, neutropenia, discinesia, hipotensión ortostática, efectos anticolinérgicos, aumentos asintomáticos y transitorios de las aminotransferasas hepáticas, exantema, astenia, cansancio, fiebre, artralgia, aumento de la fosfatasa alcalina, gamma glutamil transferasa alta, ácido úrico alto, creatinfosfoquinasa alta y edema

Exposición a largo plazo (al menos 48 semanas)

La proporción de pacientes que presentaron un cambio negativo clínicamente significativo en el aumento de peso o en los niveles de glucosa, colesterol total/LDL/HDL o triglicéridos aumentó con el tiempo. En pacientes adultos que completaron de 9 a 12 meses de tratamiento, la tasa media de aumento de los niveles de glucosa sanguínea disminuyó después de aproximadamente 6 meses.

Información adicional en poblaciones especiales

En ensayos clínicos realizados en pacientes de edad avanzada con demencia, el tratamiento con olanzapina se asoció con una mayor incidencia de muertes y reacciones adversas cerebrovasculares en comparación con placebo. Las reacciones adversas muy frecuentes asociadas con el uso de olanzapina en este grupo de pacientes fueron trastornos de la marcha y caídas. Se observaron con frecuencia neumonía, aumento de la temperatura corporal, letargo, eritema, alucinaciones visuales e incontinencia urinaria.

En ensayos clínicos realizados en pacientes con psicosis inducida por fármacos (agonistas dopaminérgicos) asociada a enfermedad de Parkinson, se han notificado de forma muy frecuente casos de empeoramiento de la sintomatología parkinsoniana y alucinaciones, y de forma más frecuente que con placebo.

En un ensayo clínico realizado en pacientes que presentaban manía bipolar, el tratamiento combinado con valproato y olanzapina dio lugar a una incidencia de neutropenia de 4,1%; un posible factor asociado podría ser la presencia de niveles plasmáticos elevados de valproato. La olanzapina administrada junto con litio o valproato dio lugar a una mayor incidencia ($\geq 10\%$) de temblor, sequedad de boca, aumento del apetito y aumento de peso. Los trastornos del lenguaje también fueron notificados de forma frecuente. Durante el tratamiento con olanzapina en combinación con litio o divalproex (combinación de ácido valproico y valproato sódico) se produjo un incremento $\geq 7\%$ del peso corporal con respecto al nivel basal en el 17,4% de los pacientes durante la fase aguda del tratamiento (hasta 6 semanas). El tratamiento a largo plazo con olanzapina (hasta 12 meses) para la prevención de las recaídas en pacientes con trastorno bipolar se asoció a un incremento de $\geq 7\%$ del peso, con respecto al valor basal, en el 39,9% de los pacientes.

Población pediátrica

El uso de olanzapina no está indicado para el tratamiento de niños y adolescentes menores de 18 años.

Aunque no se han realizado ensayos clínicos diseñados para comparar adolescentes y adultos, se han comparado los datos de los ensayos clínicos realizados en adolescentes con los de los ensayos clínicos realizados 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. Se invita a los profesionales sanitarios a

notificar las sospechas de reacciones adversas según los procedimientos locales vigentes.

Nuevas Interacciones Medicamentosas:

Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos.

Interacciones potenciales que afectan a olanzapina

Ya que la olanzapina es metabolizada por el CYP1A2, las sustancias que específicamente puedan inducir o inhibir esta isoenzima pueden afectar la farmacocinética de la olanzapina.

Inducción del CYP1A2

El tabaco y la carbamazepina pueden inducir el metabolismo de la olanzapina, lo que puede producir una reducción de las concentraciones de olanzapina. Tan solo se ha observado un incremento de leve a moderado en el aclaramiento de olanzapina. Las consecuencias clínicas parecen ser limitadas, pero se recomienda la monitorización y, en caso necesario, se puede considerar un incremento de la dosis de olanzapina.

Inhibición del CYP1A2

Se ha demostrado que la fluvoxamina, un inhibidor específico del CYP1A2, inhibe significativamente el metabolismo de la olanzapina. El incremento medio de la C_{max} de olanzapina después de la administración de fluvoxamina fue del 54% en mujeres no fumadoras y del 77% en varones fumadores.

El incremento medio del área bajo la curva de olanzapina fue del 52% y 108% respectivamente. Se debe considerar una dosis inicial de olanzapina inferior en pacientes que se encuentren en tratamiento con fluvoxamina o con cualquier otro inhibidor del CYP1A2, tales como ciprofloxacino. Se debe considerar una reducción de la dosis de olanzapina si se inicia un tratamiento con un inhibidor del CYP1A2.

Disminución de la biodisponibilidad

El carbón activo reduce la biodisponibilidad de la olanzapina oral de un 50 a un 60% y se debe tomar al menos dos horas antes o después de la olanzapina. No se ha observado que la fluoxetina (un inhibidor del CYP2D6), dosis únicas de antiácidos (aluminio, magnesio) o la cimetidina afecten de forma significativa la farmacocinética de la olanzapina.

Riesgo de que la olanzapina afecte a otros medicamentos

La olanzapina puede antagonizar los efectos de los agonistas dopaminérgicos directos e indirectos.

La olanzapina no inhibe los principales isoenzimas del CYP450 in vitro (p.ej. 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). De modo que no se espera ninguna interacción especial tal y como se ha comprobado en estudios in vivo donde no se encontró una inhibición del metabolismo de los siguientes principios activos: antidepresivos tricíclicos (metabolizados mayoritariamente por el CYP2D6), warfarina (CYP2C9), teofilina (CYP1A2) o diazepam (CYP3A4 y 2C19).

La olanzapina no mostró interacción cuando se administró conjuntamente con litio o biperideno.

La monitorización terapéutica de los niveles plasmáticos de valproato no indicó la necesidad de un ajuste de la dosis de valproato tras la introducción de olanzapina como tratamiento concomitante.

Actividad general sobre el SNC

Se debe tener precaución en pacientes que consuman alcohol o que estén en tratamiento con medicamentos que puedan producir depresión del sistema nervioso central. No se recomienda el uso concomitante de olanzapina con medicamentos antiparkinsonianos en pacientes con enfermedad de Parkinson y demencia

Intervalo QTc

Se debe tener precaución cuando olanzapina se administre concomitantemente junto con medicamentos que prolongan el intervalo QTc.

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

**3.1.9.7. VYTORIN® 10mg/10mg TABLETAS
VYTORIN® 10mg/20mg TABLETAS
VYTORIN® 10mg/40mg TABLETAS
VYTORIN® 10mg/80mg TABLETAS**

Expediente : 19951296 / 19951298 / 19951299 / 19951301
Radicado : 2016121441 / 2016121444 / 2016121445 / 2016121443/2017036122
Fecha : 01/09/2016
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S.

Composición:

Cada tableta contiene 10mg de ezetimiba + 10 mg de simvastatina
Cada tableta contiene 10mg de ezetimiba + 20 mg de simvastatina

Cada tableta contiene 10mg de ezetimiba + 40 mg de simvastatina
Cada tableta contiene 10mg de ezetimiba + 80 mg de simvastatina

Forma Farmacéutica: Tabletas

Indicaciones: Alternativo en aquellos casos de pacientes no controlados apropiadamente con una estatina o ezetimiba administradas solas. Pacientes controlados con simvastatina y ezetimiba a la concentración disponibles en vytorin.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de este producto. Enfermedad hepática activa o aumento persistente inexplicable de las transaminasas séricas. Embarazo y lactancia. Cuando se administre vytorin con fenofibrato, por favor referirse a la información para prescripción del fenofibrato. La administración concomitante de inhibidores potentes del cyp3a4 (p.ej., itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, inhibidores de la proteasa de HIV, boceprevir, telaprevir, eritromicina, claritromicina, telitromicina y Nefazodona). La administración concomitante de gemfibrozilo, ciclosporina, o danazol. Niños menores de 10 años de edad.

El interesado presenta respuesta al Auto No. 2017000116 emitido a partir del concepto generado en el Acta No. 27 de 2016 numeral 3.1.9.4., con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para los productos de la referencia:

- Modificación de dosificación.
- Modificación de precauciones y advertencias.
- Nuevas Interacciones
- Inserto versión 06-2016
- Información para prescribir versión 06-2016

Nueva Dosificación:

Dosificación y administración:

El paciente debe estar en una dieta hipolipemiente estándar antes de recibir Vytorin® y debe continuar con esta dieta durante el tratamiento con Vytorin®. La dosificación se debe individualizar de acuerdo con el nivel C-LDL basal, la meta recomendada de la terapia, y la respuesta del paciente. Vytorin® se debe tomar como una monodosis diaria en la noche, con o sin alimentos.

En pacientes con hiperlipidemia primaria o hiperlipidemia mixta, el rango de dosis es de 10/10 mg/día hasta 10/80 mg/día. La dosis de inicio usual recomendada es de 10/20 mg/día. Se puede considerar el inicio de la terapia con 10/10 mg/día para pacientes que requieren reducciones del C-LDL menos agresivas. Los pacientes que requieren una mayor reducción en C-LDL (más del 55%) se pueden iniciar en 10/40 mg/día. La dosis de simvastatina 80 mg al día

aplica únicamente para los pacientes que la reciben en la actualidad, están controlados y no han manifestado efectos adversos relacionados con miopatía. Después de la iniciación o titulación de Vytorin®, los niveles lipídicos se deben analizar después de 2 semanas o más y ajustar la dosis, si es necesario. La dosis de 10/80 mg de Vytorin® se recomienda solamente en pacientes en alto riesgo de complicaciones cardiovasculares que no han alcanzado sus metas de tratamiento en dosis más bajas y cuando se espera que los beneficios sobrepasen los riesgos potenciales.

Pacientes con enfermedad cardíaca coronaria

En el estudio de reducción del riesgo de eventos cardiovasculares (IMPROVE-IT), la dosis de inicio fue de 10/40 mg una vez al día en la noche.

Pacientes con deterioro renal/enfermedad renal crónica

En pacientes con insuficiencia renal leve (TFG estimada ≥ 60 mL/min/1,73 m²), no es necesario el ajuste de la dosis. En pacientes con enfermedad renal crónica y tasa estimada de filtración glomerular < 60 mL/min/1,73 m², la dosis de Vytorin® es de 10/20 mg una vez al día en la noche. En esos pacientes, el uso de dosis más altas se debe monitorear de cerca.

Coadministración con fenofibrato

La dosis de Vytorin® cuando utilizada concomitantemente con fenofibrato es de 10/10 mg/día o 10/20 mg/día.

Pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica

La dosificación recomendada de Vytorin® recomendada en los pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica es de 10/40mg/día en la noche. La dosis de simvastatina 80 mg aplica únicamente para los pacientes que la reciben en la actualidad, están controlados y no han manifestado efectos adversos relacionados con miopatía. En esos pacientes Vytorin® se debe usar concomitantemente con otros tratamientos reductores de los lípidos (por ejemplo, LDL-aféresis) o si no se dispone de esos otros tratamientos. En pacientes que toman lomitapida de forma concomitante con Vytorin®, la dosis de Vytorin® no debe exceder 10/40 mg/día.

Uso en Adultos Mayores

No es necesario hacer ningún ajuste de la dosificación en los pacientes de edad avanzada.

Uso en pacientes pediátricos (de 10 a 17 años de edad)

La dosis inicial recomendada es de 10/10 mg una vez al día en la noche. El rango de dosis recomendado es de 10/10 mg/día hasta una dosis máxima de 10/40 mg/día. La dosis debe ser individualizada de acuerdo con la meta de la terapia recomendada. No se recomienda el tratamiento con Vytorin® en niños menores de 10 años de edad.

Uso en pacientes con deterioro hepático

No es necesario hacer ningún ajuste de la dosificación en los pacientes con insuficiencia hepática leve (puntuación de Child-Pugh de 5 ó 6). No se recomienda el tratamiento con Vytorin® en los pacientes con insuficiencia hepática moderada (puntuación de Child-Pugh de 7 a 9) o severa (puntuación de Child-Pugh mayor de 9).

Coadministración con otros medicamentos

Vytorin® se debe administrar dos o más horas antes o cuatro o más horas después de administrar un secuestrante de ácidos biliares.

En los pacientes que estén tomando amiodarona, verapamilo, diltiazem, o productos que contienen elbasvir o grazoprevir concomitantemente con Vytorin®, la dosis de Vytorin® no debe exceder 10/20 mg/día..

En los pacientes que estén tomando amlodipino concomitantemente con Vytorin®, las dosis de Vytorin® no debe exceder 10/40 mg/día.

Nuevas advertencias y precauciones:

Cuando se administre Vytorin® con fenofibrato, por favor referirse a la información para prescripción de fenofibrato.

La dosis máxima de simvastatina sola o en combinación es 40 mg., en cualquier circunstancia. Sin embargo, los pacientes que estén recibiendo en la actualidad 80 mg de simvastatina pueden continuar el tratamiento siempre y cuando estén controlados y no hayan manifestado efectos adversos relacionados con la miopatía.

Miopatía/rabdomiólisis

Simvastatina, al igual que otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, causa ocasionalmente miopatía que se manifiesta como dolor, sensibilidad o debilidad muscular con creatina cinasa (CK) por encima de 10X el límite superior normal (ULN). La miopatía algunas veces toma forma de rabdomiólisis con o sin insuficiencia renal aguda secundaria a la mioglobulinuria, y han ocurrido fatalidades raras. El riesgo de miopatía se aumenta por los altos niveles de la actividad inhibitoria de la HMG-CoA reductasa en plasma. Los factores predisponentes de miopatía incluyen avanzada edad (≥ 65 años), sexo femenino, hipotiroidismo no controlado, y deterioro renal.

Al igual que con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, el riesgo de miopatía/rabdomiólisis se relaciona con la dosis de simvastatina. En la base de datos de un estudio clínico en el cual 41.413 pacientes fueron tratados con simvastatina, de los cuales 24.747 (aproximadamente el 60%) fueron vinculados en estudios con una mediana de seguimiento de al menos 4 años, la incidencia de miopatía fue aproximadamente 0,03%, 0,08% y 0,61% en 20, 40 y 80 mg/día, respectivamente. En estos estudios, los pacientes se monitorearon cuidadosamente y se excluyeron algunos productos medicinales con interacción.

En un estudio clínico en los cuales pacientes con historia de infarto de miocardio se trataron con simvastatina 80 mg/día (media del seguimiento 6,7 años), la incidencia de miopatía fue aproximadamente 1,0% en comparación con 0,02% para pacientes en 20 mg/día.

Aproximadamente la mitad de estos casos de miopatía ocurrieron durante el primer año de tratamiento. La incidencia de miopatía durante cada año de tratamiento subsecuente fue aproximadamente 0,1%.

El riesgo de miopatía es mayor en pacientes tratados con 80 mg de simvastatina si se compara con otras terapias basadas en estatinas con similar eficacia en la reducción del LDL-C. Por lo tanto, la dosis de simvastatina 80 mg al día aplica únicamente para los pacientes que la reciben en la actualidad, están controlados y no han manifestado efectos adversos relacionados con miopatía. En pacientes que toman una dosis de Vytorin® de 10/80 mg para quienes es necesario un agente de interacción, debe utilizarse una dosis más baja de ezetimiba/simvastatina o un régimen alternativo de estatina/ezetimiba con menor potencial de interacciones fármaco-fármaco.

Todos los pacientes que inician tratamiento con simvastatina, o aquellos cuya dosis de Vytorin® está siendo aumentada, deben ser advertidos del riesgo de miopatía e informados de que deben reportar inmediatamente cualquier dolor, sensibilidad o debilidad muscular inexplicable. El tratamiento con Vytorin® debe suspenderse inmediatamente si la miopatía es diagnosticada o sospechada. La presencia de estos síntomas, y un nivel de CK >10 veces el límite superior normal indican miopatía. En la mayoría de los casos, cuando el tratamiento fue suspendido oportunamente, los síntomas musculares y los aumentos de CK se resolvieron. Evaluaciones de CK periódicas pueden considerarse en pacientes que inician tratamiento con Vytorin® o en aquellos cuya dosis está siendo aumentada. Evaluaciones periódicas de CK se recomiendan para pacientes que están titulados en la dosis de 10/ 80 mg. No hay garantía de que ese monitoreo evitará la miopatía.

Muchos de los pacientes que han desarrollado rabdomiolisis durante el tratamiento con simvastatina habían tenido historias médicas complicadas, incluyendo insuficiencia renal por lo general como consecuencia de diabetes mellitus de larga data. Estos pacientes merecen una vigilancia más estricta. El tratamiento con simvastatina debe interrumpirse temporalmente unos cuantos días antes a una cirugía mayor programada y cuando se produce alguna condición médica o quirúrgica importante.

En el estudio Reducción Mejorada de los Desenlaces: Ensayo Internacional sobre la Eficacia de Vytorin® (IMPROVE-IT), 18.144 pacientes con EC se aleatorizaron para recibir Vytorin® 10/40 mg diarios (n=9067) o simvastatina 40 mg diarios (n=9077). Durante una mediana de seguimiento de 6,0 años, la incidencia de miopatía fue de 0,2% para Vytorin® y 0,1% para simvastatina, donde miopatía se definió como una debilidad o dolor muscular inexplicable con una CK sérica ≥ 10 veces el ULN o dos observaciones consecutivas de CK ≥ 5 y < 10 veces el ULN. La incidencia de rabdomiólisis fue de 0,1% para VYTORIN® y 0,2% para simvastatina, donde rabdomiólisis se definió como una debilidad o dolor muscular inexplicable con una CK sérica ≥ 10 veces el ULN con evidencia de lesión renal, ≥ 5 X ULN y < 10 X ULN sobre dos ocasiones consecutivas con evidencia de daño renal o CK ≥ 10.000 U/L sin evidencia de daño renal.

En un estudio clínico de 9000 pacientes con enfermedad renal crónica, fueron elegidos al azar, para la administración de Vytorin® 10/20 mg/día (n=4650) o placebo (n=4620) (seguimiento

promedio de 4.9 años), la incidencia de miopatía/rabdomiólisis fue de 0.2% para VYTORIN® y del 0.1% para el placebo..

En un estudio clínico en el cual pacientes en alto riesgo de enfermedad cardiovascular fueron tratados con simvastatina 40 mg/día (mediana de seguimiento de 3.9 años), la incidencia de miopatía fue aproximadamente 0.05% para pacientes no Chinos (n=7367) en comparación con 0.24% para pacientes Chinos (n=5468). Dado que la única población asiática evaluada en este estudio clínico era China, se debe tener precaución cuando se prescribe VYTORIN® a pacientes asiáticos y debe emplearse la dosis necesaria más baja.

Nuevas Interacciones Farmacológicas

- Debido a que VYTORIN® contiene simvastatina, el riesgo de miopatía/rabdomiólisis aumenta por el uso concomitante de VYTORIN® con:

Medicamentos Contraindicados

- Inhibidores potentes de la CYP3A4: El uso concomitante con medicamentos etiquetados como que tienen un efecto inhibitorio potente en el CYP3A4 a dosis terapéuticas (p. ej., itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inhibidores de la proteasa del VIH, boceprevir, telaprevir, nefazodona, o medicamentos que contengan cobicistat) está contraindicado. Si el tratamiento a corto plazo con inhibidores potentes del CYP3A4 es inevitable, la terapia con VYTORIN® debe ser suspendida durante el curso del tratamiento.
- Gemfibrozilo, ciclosporina, o danazol: El uso concomitante de estos medicamentos con VYTORIN® está contraindicado.

Otros medicamentos:

- Ácido fusídico: Los pacientes que estén siendo tratados con ácido fusídico de forma concomitante con simvastatina pueden tener un riesgo incrementado de miopatía/rabdomiólisis; No se recomienda la administración concomitante con ácido fusídico. En pacientes en los cuales el uso de ácido fusídico sistémico se considera esencial, VYTORIN® debe discontinuarse durante todo el tratamiento con ácido fusídico. En circunstancias excepcionales, donde es necesario el uso sistémico prolongado del ácido fusídico, p.ej., para el tratamiento de infecciones graves, la necesidad de la administración concomitante de VYTORIN® y el ácido fusídico debe ser considerada solo en una base de caso por caso bajo estrecha supervisión médica
- Amiodarona: En un estudio clínico se reportó miopatía en 6% de los pacientes que recibieron 80 mg diarios de simvastatina y amiodarona. La dosis de VYTORIN® no debe exceder 10/20 mg al día en pacientes que estén recibiendo medicación concomitante con amiodarona.
- Bloqueadores de los canales de calcio
Verapamilo o Diltiazem: Los pacientes en tratamiento con Diltiazem tratados concomitantemente con simvastatina en dosis de 80 mg tienen un riesgo

incrementado de miopatía. La dosis de VYTORIN® no debe exceder 10/20 mg al día en pacientes que reciben medicación concomitante con verapamilo o diltiazem.

Amlodipino: En un estudio clínico, los pacientes que están en tratamiento con amlodipino concomitantemente con simvastatina 80 mg tienen un riesgo ligeramente incrementado de miopatía. La dosis de VYTORIN® no debe exceder 10/40 mg al día en pacientes que reciben de forma concomitante medicación con amlodipino.

- **Lomitapide:** La dosis de VYTORIN® no debe exceder 10/40 mg al día en pacientes con HoFH que reciben de forma concomitante medicamentos con Lomitapida.
- **Inhibidores moderados del CYP3A4:** Los pacientes que están tomando otros medicamentos etiquetados como que tienen un efecto inhibitorio del CYP3A4 moderado concomitantemente con VYTORIN®, particularmente las dosis más altas de VYTORIN®, pueden tener un riesgo incrementado de miopatía. Cuando se administra de forma concomitante VYTORIN® con un inhibidor moderado del CYP3A4, puede ser necesario un ajuste de la dosis de VYTORIN®.
- **Inhibidores de la proteína resistente de Cáncer de Mama (BCRP):** La administración concomitante de productos que son inhibidores de BCRP (por ejemplo, elbasvir y grazoprevir) pueden dar lugar a un aumento de las concentraciones plasmáticas de simvastatina y un aumento del riesgo de miopatía; por lo tanto, puede ser necesario un ajuste de la dosis de VYTORIN®. La coadministración de elbasvir y grazoprevir con simvastatina no se ha estudiado; sin embargo, la dosis de VYTORIN® no debe exceder de 10/20 mg al día en pacientes que reciben medicación concomitante con productos que contengan elbasvir o grazoprevir.
- **Fenofibrato:** En un estudio en el cual fue coadministrado Vytorin® 10/20 mg al día y fenofibrato 160 mg al día en 183 pacientes por más de 12 semanas, no hubo reportes de miopatía. Las dosis por encima de 10/20 mg de Vytorin® y fenofibrato no han sido estudiadas. Se debe tener precaución cuando se prescribe Vytorin® y fenofibrato, ya que el fenofibrato puede ocasionar miopatía cuando se administra solo. En otro estudio de 12 semanas, en el cual 411 pacientes recibieron simvastatina 20 mg/día y fenofibrato 160 mg/día, la coadministración también fue bien tolerada. Si se sospecha colestasis en un paciente que recibe Vytorin® y fenofibrato, los estudios de la vesícula biliar están indicados y puede considerarse una terapia alternativa de reducción de lípidos.
- **Otros Fibratos:** La seguridad y efectividad de Vytorin® administrado con fibratos, excepto fenofibrato no han sido estudiadas. Por tanto, el uso concomitante de Vytorin® y fibratos, excepto fenofibrato, debería evitarse. El uso concomitante de gemfibrozilo está contraindicado.
- **Niacina (≥1g/día):** Se han observado casos de miopatía/rabdomiólisis con simvastatina coadministrada con dosis modificadoras de lípidos (≥1g/día) de niacina. En un estudio clínico (mediana de seguimiento de 3.9 años) que involucró pacientes en alto riesgo de enfermedad cardiovascular y con niveles bien controlados de LDL-C con simvastatina 40mg/día con o sin ezetimiba 10 mg, no hubo un incremento en el beneficio de los

resultados cardiovasculares con la adición de dosis modificantes de lípidos ($\geq 1\text{g/día}$) de niacina. Por tanto, el beneficio del uso combinado de simvastatina con niacina debe ser cuidadosamente sopesado contra los riesgos potenciales de la combinación. En adición, en este estudio, la incidencia de miopatía fue aproximadamente 0.24% para pacientes Chinos tomando simvastatina 40 mg o ezetimiba/simvastatina 10/40 mg en comparación con 1.24% para pacientes Chinos tomando simvastatina 40 mg o ezetimiba/simvastatina 10/40 mg administrados de forma concomitante con niacina/loropirant 2g/40 mg. Dado que la única población Asiática evaluada en este estudio fue China, y que la incidencia de miopatía es más alta en pacientes Chinos, que en pacientes no Chinos. La administración concomitante de Vytorin® con dosis modificantes de lípidos de niacina ($\geq 1\text{g/día}$) no se recomienda en pacientes Asiáticos.

- Anticoagulantes: Si Vytorin® se añade a la terapia con warfarina, otro anticoagulante cumarínico, o fluindiona, el Radio Normalizado Internacional (INR, por sus siglas en inglés) debe ser monitoreado de forma apropiada.

Enzimas hepáticas

En estudios controlados en pacientes a los que se les coadministraron ezetimiba y simvastatina se han observado aumentos sucesivos de las transaminasas (al triple o más del límite superior de sus valores normales).

En IMPROVE-IT, 18.144 pacientes con ECC se aleatorizaron para recibir Vytorin® 10/40 mg diarios (n=9067) o simvastatina 40 mg diarios (n=9077). Durante una mediana de seguimiento de 6,0 años, la incidencia de elevaciones consecutivas de las transaminasas ($\geq 3 \times \text{ULN}$) fue de 2,5% para Vytorin® y 2,3% para simvastatina.

En un estudio clínico de 9000 pacientes con enfermedad renal crónica, fueron elegidos al azar, para la administración de Vytorin® 10/20 mg/día (n=4650) o placebo (n=4620) (seguimiento promedio de 4.9 años), la incidencia de aumentos sucesivos de las transaminasas (al triple o mas del limite superior de sus valores normales) fue de 0.7% para Vytorin® y del 0.6% para el placebo.

Se recomienda hacer pruebas del funcionamiento hepático antes de iniciar el tratamiento con Vytorin®, y después cuando esté clínicamente indicado. En los pacientes en los que se mantenga la dosificación de 10/80 mg diarios se deben realizar pruebas del funcionamiento hepático periódicamente (por ejemplo, cada seis meses) durante un año. Se debe prestar especial atención a los pacientes que presenten aumentos de las concentraciones de las transaminasas séricas; en ellos, las mediciones se deben repetir tempranamente y con mayor frecuencia. Si las concentraciones de las transaminasas siguen aumentando, particularmente si llegan al triple del límite normal superior y son persistentes, se debe suspender la administración del medicamento. Note que ALT puede ser producida por el músculo, sin embargo el aumento de ALT con CK puede indicar miopatía.

Ha habido raros reportes postmercado de falla hepática fatal y no fatal en pacientes que toman estatinas, incluyendo simvastatina. Si ocurre daño hepático grave con síntomas clínicos y/o hiperbilirrubinemia o ictericia durante el tratamiento con VYTORIN®, interrumpa de inmediato la terapia. Si no se encuentra una etiología alternativa no reinicie VYTORIN®.

VYTORIN® se debe usar con precaución en los pacientes que toman cantidades considerables de alcohol o que tienen antecedentes de enfermedad hepática. Las enfermedades hepáticas

activas y los aumentos persistentes de las transaminasas son contraindicaciones para el uso de VYTORIN®.

Insuficiencia hepática

Debido a que se desconocen los efectos de la exposición aumentada a ezetimiba en los pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa, no se recomienda tratar con VYTORIN® a esos pacientes.

Nuevas interacciones con otros medicamentos:

Vytorin®

No se observó ninguna interacción farmacocinética de importancia clínica cuando se coadministraron ezetimiba y simvastatina.

Vytorin® es bioequivalente a la coadministración de ezetimiba y simvastatina.

Medicamentos Contraindicados

El uso concomitante de los siguientes medicamentos está contraindicado:

Inhibidores Potentes del CYP3A4

Los estudios preclínicos han mostrado que ezetimiba no induce las enzimas metabolizadoras de medicamentos del citocromo P450. No se ha observado ninguna interacción farmacocinética de importancia clínica entre ezetimiba y medicamentos que son metabolizados por los citocromos P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 y 3A4 o por la N-acetiltransferasa. Simvastatina es metabolizada por la CYP3A4, pero no inhibe su actividad; por lo tanto, no es de esperarse que afecte las concentraciones plasmáticas de otros medicamentos metabolizados por la CYP3A4. Los siguientes inhibidores potentes de la CYP3A4 aumentan el riesgo de miopatía al disminuir la eliminación del componente simvastatina de Vytorin®: El uso concomitante de medicamentos etiquetados como que tienen un efecto inhibidor potente en el CYP3A4 (p.ej., itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inhibidores de la proteasa de HIV, boceprevir, telaprevir, nefazodona) está contraindicado..

Gemfibrozilo, ciclosporina o Danazol.

Gemfibrozilo: En un estudio farmacocinético, la administración concomitante de gemfibrozilo incrementó las concentraciones totales de ezetimiba en aproximadamente 1.7 veces. Este incremento no se considera clínicamente significativo. No hay datos clínicos disponibles.

Ciclosporina: En un estudio de ocho pacientes post-transplante renal con una depuración de creatinina de >50mL/min en una dosis estable de ciclosporina, una dosis sencilla de ezetimiba de 10 mg resultó en un incremento de 3.4 veces (rango 2.3 a 7.9 veces) en la media del ABC para la ezetimiba total comparado con una población control saludable de otro estudio (n=17). En un estudio diferente un paciente de transplante renal con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina de 13.2 mL/min/1.73m²) que había recibido muchos medicamentos, incluyendo ciclosporina, demostró una exposición mayor a 12 veces a la ezetimiba total comparada con los controles concurrentes. En un estudio cruzado de dos periodos en doce sujetos sanos, la administración diaria de 20 mg de ezetimiba por 8 días con una dosis sencilla de 100 mg de ciclosporina en el día 7 resultó en una media de 15% de incremento en el ABC de ciclosporina (rango de disminución de 10% a un incremento del 51%) comparado con un dosis sencilla de 100 mg de ciclosporina sola.

Otras interacciones con medicamentos

Fenofibrato. En un estudio clínico, en el cual fueron coadministrados Vytorin® 10/20 mg/día y fenofibrato 160 mg/día en 183 pacientes por más de 12 semanas, no hubo reportes de miopatía y ningún paciente experimentó eventos relacionados con la vesícula biliar.

En un estudio farmacocinético, la administración concomitante de fenofibrato incrementó las concentraciones totales de ezetimiba aproximadamente 1.5 veces. Este incremento no se considera clínicamente significativo. La seguridad y efectividad de ezetimiba coadministrada con fenofibrato ha sido evaluada en un estudio clínico.

Otros fibratos: La seguridad y efectividad de Vytorin® administrado con fibratos, excepto fenofibrato, no ha sido estudiada. Los fibratos pueden incrementar la excreción biliar de colesterol, llevando a la colelitiasis.

La administración de ezetimiba con otros fibratos no ha sido estudiada. En un estudio preclínico en perros, la ezetimiba aumentó el colesterol en la vesícula biliar. Aunque la relevancia de este hallazgo preclínico en humanos es desconocida, la coadministración de Vytorin® con fibratos, que no sean fenofibrato, no es recomendada hasta que el uso en pacientes sea estudiado.

Ácido fusídico: El riesgo de miopatía/rabdomiólisis puede ser incrementado por la administración concomitante de ácido fusídico.

Amiodarona: El riesgo de miopatía/rabdomiólisis aumenta cuando se coadministran amiodarona con Vytorin®.

Colestiramina: La administración concomitante de colestiramina disminuyó 55% aproximadamente el promedio del área bajo la curva (ABC) de concentración de Ezetimiba total (Ezetimiba + glucurónido de Ezetimiba). Esa interacción puede hacer que sea menor la disminución adicional del C-LDL debida a la coadministración de Vytorin® y colestiramina.

Bloqueadores de los canales de calcio: El riesgo de miopatía/rabdomiólisis se incrementa por la administración concomitante de verapamilo, diltiazem, o amlodipino.

Lomitapida: El riesgo de miopatía/rabdomiólisis puede ser incrementado por la administración concomitante de Lomitapida.

Inhibidores moderados del CYP3A4: Los pacientes que toman otros medicamentos etiquetados como que tienen un efecto inhibitorio moderado en el CYP3A4 concomitantemente con VYTORIN®, particularmente en las dosis más altas, pueden tener un riesgo incrementado de miopatía.

Inhibidores del Transportador de Proteína OATP1B1: Simvastatina ácida es un sustrato del transportador de proteína OATP1B1. La administración concomitante de medicamentos que son inhibidores del transportador de proteína OATP1B1 puede llevar a elevación de las concentraciones plasmáticas de simvastatina ácida y un riesgo aumentado de miopatía.

Inhibidores de la proteína resistente al Cáncer de mama (BCRP): La simvastatina es un sustrato de la proteína transportadora BCRP. La administración concomitante de productos que son inhibidores de BCRP (por ejemplo, elbasvir y grazoprevir) puede dar lugar a un aumento de las concentraciones plasmáticas de simvastatina y un aumento del riesgo de miopatía. Cuando se coadministra simvastatina con un inhibidor de BCRP, puede ser necesario un ajuste de la dosis de Vytorin®.

Niacina: En un estudio realizado en 15 sujetos sanos, la administración concomitante de Vytorin® (10/20 mg/día por 7 días) provocó un aumento leve en el promedio de las ABCs de niacina (22%) y ácido nicotínico (19%) administrado como NIASPAN tabletas de liberación sostenida (1000 mg por 2 días y 2000 mg por 5 días después de un desayuno bajo en grasa). En el mismo estudio, la administración concomitante de NIASPAN aumento ligeramente el

promedio de las ABCs de ezetimiba (9%), ezetimiba total (26%), simvastatina (20%) y simvastatina ácida (35%).

Han sido observados casos de miopatía/rabdomiólisis con simvastatina en administración concomitante con dosis modificantes de lípidos ($\geq 1\text{g/día}$) de niacina.

Colchicina: Han habido reportes de miopatía y rabdomiólisis con la administración concomitante de colchicina y Vytorin® en pacientes con insuficiencia renal. Se recomienda hacer un monitoreo cercano de los pacientes que toman esta combinación.

Otras interacciones

El jugo de toronja contiene uno o más componentes que inhiben la CYP3A4 y pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de los medicamentos metabolizados por la CYP3A4. El efecto del consumo típico de jugo de toronja (250 ml al día) es mínimo (aumento de 13% de la actividad inhibidora de la HMG-CoA reductasa en el plasma, medida por el ABC) y no tiene ninguna importancia clínica. Sin embargo, dado que grandes cantidades de jugo de toronja aumentan significativamente la actividad inhibidora de la HMG-CoA reductasa en el plasma, el jugo de toronja se debe evitar durante el tratamiento con Vytorin®.

Anticoagulantes

En dos estudios clínicos, uno en voluntarios sanos y el otro en pacientes hipercolesterolémicos, 20-40 mg diarios de simvastatina potenciaron ligeramente el efecto de anticoagulantes cumarínicos. El tiempo de protrombina, reportado como la Razón Normalizada Internacional (INR), aumentó sus valores iniciales de 1.7 a 1.8 en los voluntarios sanos y de 2.6 a 3.4 en los pacientes con hipercolesterolemia. En los pacientes que están tomando anticoagulantes cumarínicos se debe determinar el tiempo de protrombina antes de iniciar el tratamiento con Vytorin® y con suficiente frecuencia durante el principio del tratamiento para asegurarse de que no ocurra ninguna alteración significativa del tiempo de protrombina. Una vez que se haya comprobado que el tiempo de protrombina es estable, se puede seguir vigilando a los intervalos usualmente recomendados en los pacientes tratados con anticoagulantes cumarínicos. Si se cambia la dosificación o se suspende la administración de Vytorin® se debe repetir ese mismo procedimiento. El tratamiento con simvastatina no se ha asociado con sangrado o con cambios del tiempo de protrombina en pacientes que no están tomando anticoagulantes.

La administración concomitante de ezetimiba (10 mg una vez al día) no tuvo efecto significativo en la biodisponibilidad de warfarina y el tiempo de protrombina en un estudio de 12 hombres adultos sanos. Han habido reportes post-comercialización de un Rango Internacional Normalizado elevado en pacientes a quienes se les adicionó ezetimiba con warfarina o fluindiona. La mayoría de estos pacientes también estaban tomando otros medicamentos.

El efecto de Vytorin® sobre el tiempo de protrombina no ha sido estudiado.

Antiácidos: La administración concomitante de antiácidos disminuyó la tasa de absorción de ezetimiba, pero no tuvo ningún efecto sobre su biodisponibilidad. Esa disminución de la tasa de absorción de ezetimiba no se considera clínicamente importante

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presentó respuesta satisfactoria al requerimiento emitido mediante Acta No. 27 de 2016, numeral 3.1.9.4., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia:

Nueva Dosificación:

Dosificación y administración:

El paciente debe estar en una dieta hipolipemiante estándar antes de recibir Vytorin® y debe continuar con esta dieta durante el tratamiento con Vytorin®. La dosificación se debe individualizar de acuerdo con el nivel C-LDL basal, la meta recomendada de la terapia, y la respuesta del paciente. Vytorin® se debe tomar como una monodosis diaria en la noche, con o sin alimentos.

En pacientes con hiperlipidemia primaria o hiperlipidemia mixta, el rango de dosis es de 10/10 mg/día hasta 10/80 mg/día. La dosis de inicio usual recomendada es de 10/20 mg/día. Se puede considerar el inicio de la terapia con 10/10 mg/día para pacientes que requieren reducciones del C-LDL menos agresivas. Los pacientes que requieren una mayor reducción en C-LDL (más del 55%) se pueden iniciar en 10/40 mg/día. La dosis de simvastatina 80 mg al día aplica únicamente para los pacientes que la reciben en la actualidad, están controlados y no han manifestado efectos adversos relacionados con miopatía. Después de la iniciación o titulación de Vytorin®, los niveles lipídicos se deben analizar después de 2 semanas o más y ajustar la dosis, si es necesario. La dosis de 10/80 mg de Vytorin® se recomienda solamente en pacientes en alto riesgo de complicaciones cardiovasculares que no han alcanzado sus metas de tratamiento en dosis más bajas y cuando se espera que los beneficios sobrepasen los riesgos potenciales.

Pacientes con enfermedad cardíaca coronaria

En el estudio de reducción del riesgo de eventos cardiovasculares (IMPROVE-IT), la dosis de inicio fue de 10/40 mg una vez al día en la noche.

Pacientes con deterioro renal/enfermedad renal crónica

En pacientes con insuficiencia renal leve (TFG estimada ≥ 60 mL/min/1,73 m²), no es necesario el ajuste de la dosis. En pacientes con enfermedad renal crónica y tasa estimada de filtración glomerular < 60 mL/min/1,73 m², la dosis de Vytorin® es de 10/20 mg una vez al día en la noche. En esos pacientes, el uso de dosis más altas se debe monitorear de cerca.

Coadministración con fenofibrato

La dosis de Vytorin® cuando utilizada concomitantemente con fenofibrato es de 10/10 mg/día o 10/20 mg/día.

Pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica

La dosificación recomendada de Vytorin® recomendada en los pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica es de 10/40mg/día en la noche. La dosis de simvastatina 80 mg aplica únicamente para los pacientes que la reciben en la actualidad, están controlados y no han manifestado efectos adversos relacionados con miopatía. En esos pacientes Vytorin® se debe usar concomitantemente con otros tratamientos reductores de los lípidos (por ejemplo, LDL-aféresis) o si no se dispone de esos otros tratamientos.

En pacientes que toman lomitapida de forma concomitante con Vytorin®, la dosis de Vytorin® no debe exceder 10/40 mg/día.

Uso en Adultos Mayores

No es necesario hacer ningún ajuste de la dosificación en los pacientes de edad avanzada.

Uso en pacientes pediátricos (de 10 a 17 años de edad)

La dosis inicial recomendada es de 10/10 mg una vez al día en la noche. El rango de dosis recomendado es de 10/10 mg/día hasta una dosis máxima de 10/40 mg/día. La dosis debe ser individualizada de acuerdo con la meta de la terapia recomendada. No se recomienda el tratamiento con Vytorin® en niños menores de 10 años de edad.

Uso en pacientes con deterioro hepático

No es necesario hacer ningún ajuste de la dosificación en los pacientes con insuficiencia hepática leve (puntuación de Child-Pugh de 5 ó 6). No se recomienda el tratamiento con Vytorin® en los pacientes con insuficiencia hepática moderada (puntuación de Child-Pugh de 7 a 9) o severa (puntuación de Child-Pugh mayor de 9).

Coadministración con otros medicamentos

Vytorin® se debe administrar dos o más horas antes o cuatro o más horas después de administrar un secuestrante de ácidos biliares.

En los pacientes que estén tomando amiodarona, verapamilo, diltiazem, o productos que contienen elbasvir o grazoprevir concomitantemente con Vytorin®, la dosis de Vytorin® no debe exceder 10/20 mg/día..

En los pacientes que estén tomando amlodipino concomitantemente con Vytorin®, las dosis de Vytorin® no debe exceder 10/40 mg/día.

Nuevas advertencias y precauciones:

Cuando se administre Vytorin® con fenofibrato, por favor referirse a la información para prescripción de fenofibrato.

La dosis máxima de simvastatina sola o en combinación es 40 mg., en cualquier circunstancia. Sin embargo, los pacientes que estén recibiendo en la actualidad 80 mg de simvastatina pueden continuar el tratamiento siempre y cuando estén controlados y no hayan manifestado efectos adversos relacionados con la miopatía.

Miopatía/rabdomiólisis

Simvastatina, al igual que otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, causa ocasionalmente miopatía que se manifiesta como dolor, sensibilidad o debilidad muscular con creatina cinasa (CK) por encima de 10X el límite superior normal (ULN). La miopatía algunas veces toma forma de rabdomiólisis con o sin insuficiencia renal aguda secundaria a la mioglobulinuria, y han ocurrido fatalidades raras. El riesgo de miopatía se aumenta por los altos niveles de la actividad inhibitoria de la HMG-CoA reductasa en plasma. Los factores predisponentes de miopatía incluyen avanzada edad (≥ 65 años), sexo femenino, hipotiroidismo no controlado, y deterioro renal.

Al igual que con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, el riesgo de miopatía/rabdomiólisis se relaciona con la dosis de simvastatina. En la base de datos de un estudio clínico en el cual 41.413 pacientes fueron tratados con simvastatina, de los cuales 24.747 (aproximadamente el 60%) fueron vinculados en estudios con una mediana de seguimiento de al menos 4 años, la incidencia de miopatía fue aproximadamente 0,03%, 0,08% y 0,61% en 20, 40 y 80 mg/día, respectivamente. En estos estudios, los pacientes se monitorearon cuidadosamente y se excluyeron algunos productos medicinales con interacción.

En un estudio clínico en los cuales pacientes con historia de infarto de miocardio se trataron con simvastatina 80 mg/día (media del seguimiento 6,7 años), la incidencia de miopatía fue aproximadamente 1,0% en comparación con 0,02% para pacientes en 20 mg/día. Aproximadamente la mitad de estos casos de miopatía ocurrieron durante el primer año de tratamiento. La incidencia de miopatía durante cada año de tratamiento subsecuente fue aproximadamente 0,1%.

El riesgo de miopatía es mayor en pacientes tratados con 80 mg de simvastatina si se compara con otras terapias basadas en estatinas con similar eficacia en la reducción del LDL-C. Por lo tanto, la dosis de simvastatina 80 mg al día aplica únicamente para los pacientes que la reciben en la actualidad, están controlados y no han manifestado efectos adversos relacionados con miopatía. En pacientes que toman una dosis de Vytorin® de 10/80 mg para quienes es necesario un agente de interacción, debe utilizarse una dosis más baja de

ezetimiba/simvastatina o un régimen alternativo de estatina/ezetimiba con menor potencial de interacciones fármaco-fármaco.

Todos los pacientes que inician tratamiento con simvastatina, o aquellos cuya dosis de Vytorin® está siendo aumentada, deben ser advertidos del riesgo de miopatía e informados de que deben reportar inmediatamente cualquier dolor, sensibilidad o debilidad muscular inexplicable. El tratamiento con Vytorin® debe suspenderse inmediatamente si la miopatía es diagnosticada o sospechada. La presencia de estos síntomas, y un nivel de CK >10 veces el límite superior normal indican miopatía. En la mayoría de los casos, cuando el tratamiento fue suspendido oportunamente, los síntomas musculares y los aumentos de CK se resolvieron. Evaluaciones de CK periódicas pueden considerarse en pacientes que inician tratamiento con Vytorin® o en aquellos cuya dosis está siendo aumentada. Evaluaciones periódicas de CK se recomiendan para pacientes que están titulados en la dosis de 10/ 80 mg. No hay garantía de que ese monitoreo evitará la miopatía.

Muchos de los pacientes que han desarrollado rabdomiolisis durante el tratamiento con simvastatina habían tenido historias médicas complicadas, incluyendo insuficiencia renal por lo general como consecuencia de diabetes mellitus de larga data. Estos pacientes merecen una vigilancia más estricta. El tratamiento con simvastatina debe interrumpirse temporalmente unos cuantos días antes a una cirugía mayor programada y cuando se produce alguna condición médica o quirúrgica importante.

En el estudio Reducción Mejorada de los Desenlaces: Ensayo Internacional sobre la Eficacia de Vytorin® (IMPROVE-IT), 18.144 pacientes con EC se aleatorizaron para recibir Vytorin® 10/40 mg diarios (n=9067) o simvastatina 40 mg diarios (n=9077). Durante una mediana de seguimiento de 6,0 años, la incidencia de miopatía fue de 0,2% para Vytorin® y 0,1% para simvastatina, donde miopatía se definió como una debilidad o dolor muscular inexplicable con una CK sérica ≥ 10 veces el ULN o dos observaciones consecutivas de CK ≥ 5 y < 10 veces el ULN. La incidencia de rabdomiólisis fue de 0,1% para Vytorin® y 0,2% para simvastatina, donde rabdomiólisis se definió como una debilidad o dolor muscular inexplicable con una CK sérica ≥ 10 veces el ULN con evidencia de lesión renal, ≥ 5 X ULN y < 10 X ULN sobre dos ocasiones consecutivas con evidencia de daño renal o CK ≥ 10.000 U/L sin evidencia de daño renal.

En un estudio clínico de 9000 pacientes con enfermedad renal crónica, fueron elegidos al azar, para la administración de Vytorin® 10/20 mg/día (n=4650) o placebo (n=4620) (seguimiento promedio de 4.9 años), la incidencia de miopatía/rabdomiólisis fue de 0.2% para Vytorin® y del 0.1% para el placebo..

En un estudio clínico en el cual pacientes en alto riesgo de enfermedad cardiovascular fueron tratados con simvastatina 40 mg/día (mediana de seguimiento de 3.9 años), la incidencia de miopatía fue aproximadamente 0.05% para pacientes no Chinos (n=7367) en comparación con 0.24% para pacientes Chinos (n=5468). Dado que la única población asiática evaluada en este estudio clínico era China, se debe tener precaución cuando se prescribe Vytorin® a pacientes asiáticos y debe emplearse la dosis necesaria más baja.

Nuevas Interacciones Farmacológicas

- Debido a que Vytorin® contiene simvastatina, el riesgo de miopatía/rabdomiolisis aumenta por el uso concomitante de Vytorin® con:

Medicamentos Contraindicados

- **Inhibidores potentes de la CYP3A4:** El uso concomitante con medicamentos etiquetados como que tienen un efecto inhibitorio potente en el CYP3A4 a dosis terapéuticas (p. ej., itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inhibidores de la proteasa del VIH, boceprevir, telaprevir, nefazodona, o medicamentos que contengan cobicistat) está contraindicado. Si el tratamiento a corto plazo con inhibidores potentes del CYP3A4 es inevitable, la terapia con Vytorin® debe ser suspendida durante el curso del tratamiento.
- **Gemfibrozilo, ciclosporina, o danazol:** El uso concomitante de estos medicamentos con Vytorin® está contraindicado.

Otros medicamentos:

- **Ácido fusídico:** Los pacientes que estén siendo tratados con ácido fusídico de forma concomitante con simvastatina pueden tener un riesgo incrementado de miopatía/rabdomiólisis (Ver INTERACCIONES Farmacológicas, Interacciones con otros medicamentos); No se recomienda la administración concomitante con ácido fusídico. En pacientes en los cuales el uso de ácido fusídico sistémico se considera esencial, Vytorin® debe discontinuarse durante todo el tratamiento con ácido fusídico. En circunstancias excepcionales, donde es necesario el uso sistémico prolongado del ácido fusídico, p.ej., para el tratamiento de infecciones graves, la necesidad de la administración concomitante de Vytorin® y el ácido fusídico debe ser considerada solo en una base de caso por caso bajo estrecha supervisión médica

- **Amiodarona:** En un estudio clínico se reportó miopatía en 6% de los pacientes que recibieron 80 mg diarios de simvastatina y amiodarona. La dosis de Vytorin® no debe exceder 10/20 mg al día en pacientes que estén recibiendo medicación concomitante con amiodarona.
- **Bloqueadores de los canales de calcio**
Verapamilo o Diltiazem: Los pacientes en tratamiento con Diltiazem tratados concomitantemente con simvastatina en dosis de 80 mg tienen un riesgo incrementado de miopatía. La dosis de VYTORIN® no debe exceder 10/20 mg al día en pacientes que reciben medicación concomitante con verapamilo o diltiazem.
Amlodipino: En un estudio clínico, los pacientes que están en tratamiento con amlodipino concomitantemente con simvastatina 80 mg tienen un riesgo ligeramente incrementado de miopatía. La dosis de VYTORIN® no debe exceder 10/40 mg al día en pacientes que reciben de forma concomitante medicación con amlodipino.
- **Lomitapide:** La dosis de Vytorin® no debe exceder 10/40 mg al día en pacientes con HoFH que reciben de forma concomitante medicamentos con Lomitapida.
- **Inhibidores moderados del CYP3A4:** Los pacientes que están tomando otros medicamentos etiquetados como que tienen un efecto inhibitorio del CYP3A4 moderado concomitantemente con Vytorin®, particularmente las dosis más altas de Vytorin®, pueden tener un riesgo incrementado de miopatía. Cuando se administra de forma concomitante Vytorin® con un inhibidor moderado del CYP3A4, puede ser necesario un ajuste de la dosis de Vytorin®.
- **Inhibidores de la proteína resistente de Cáncer de Mama (BCRP):** La administración concomitante de productos que son inhibidores de BCRP (por ejemplo, elbasvir y grazoprevir) pueden dar lugar a un aumento de las concentraciones plasmáticas de simvastatina y un aumento del riesgo de miopatía; por lo tanto, puede ser necesario un ajuste de la dosis de Vytorin®. La coadministración de elbasvir y grazoprevir con simvastatina no se ha estudiado; sin embargo, la dosis de Vytorin® no debe exceder de 10/20 mg al día en pacientes que reciben medicación concomitante con productos que contengan elbasvir o grazoprevir.
- **Fenofibrato:** En un estudio en el cual fue coadministrado Vytorin® 10/20 mg al día y fenofibrato 160 mg al día en 183 pacientes por más de 12 semanas, no hubo reportes de miopatía. Las dosis por encima de 10/20 mg de

Vytorin® y fenofibrato no han sido estudiadas. Se debe tener precaución cuando se prescribe Vytorin® y fenofibrato, ya que el fenofibrato puede ocasionar miopatía cuando se administra solo. En otro estudio de 12 semanas, en el cual 411 pacientes recibieron simvastatina 20 mg/día y fenofibrato 160 mg/día, la coadministración también fue bien tolerada. Si se sospecha colestasis en un paciente que recibe Vytorin® y fenofibrato, los estudios de la vesícula biliar están indicados y puede considerarse una terapia alternativa de reducción de lípidos.

- **Otros Fibratos:** La seguridad y efectividad de Vytorin® administrado con fibratos, excepto fenofibrato no han sido estudiadas. Por tanto, el uso concomitante de Vytorin® y fibratos, excepto fenofibrato, debería evitarse. El uso concomitante de gemfibrozilo está contraindicado.
- **Niacina ($\geq 1\text{g/día}$):** Se han observado casos de miopatía/rabdomiólisis con simvastatina coadministrada con dosis modificadoras de lípidos ($\geq 1\text{g/día}$) de niacina. En un estudio clínico (mediana de seguimiento de 3.9 años) que involucró pacientes en alto riesgo de enfermedad cardiovascular y con niveles bien controlados de LDL-C con simvastatina 40mg/día con o sin ezetimiba 10 mg, no hubo un incremento en el beneficio de los resultados cardiovasculares con la adición de dosis modificantes de lípidos ($\geq 1\text{g/día}$) de niacina. Por tanto, el beneficio del uso combinado de simvastatina con niacina debe ser cuidadosamente sopesado contra los riesgos potenciales de la combinación. En adición, en este estudio, la incidencia de miopatía fue aproximadamente 0.24% para pacientes Chinos tomando simvastatina 40 mg o ezetimiba/simvastatina 10/40 mg en comparación con 1.24% para pacientes Chinos tomando simvastatina 40 mg o ezetimiba/simvastatina 10/40 mg administrados de forma concomitante con niacina/loropirant 2g/40 mg. Dado que la única población Asiática evaluada en este estudio fue China, y que la incidencia de miopatía es más alta en pacientes Chinos, que en pacientes no Chinos. La administración concomitante de Vytorin® con dosis modificantes de lípidos de niacina ($\geq 1\text{g/día}$) no se recomienda en pacientes Asiáticos.
- **Anticoagulantes:** Si Vytorin® se añade a la terapia con warfarina, otro anticoagulante cumarínico, o fluindiona, el Radio Normalizado Internacional (INR, por sus siglas en inglés) debe ser monitoreado de forma apropiada.

Enzimas hepáticas

En estudios controlados en pacientes a los que se les coadministraron ezetimiba y simvastatina se han observado aumentos sucesivos de las transaminasas (al triple o más del límite superior de sus valores normales).

En IMPROVE-IT, 18.144 pacientes con ECC se aleatorizaron para recibir Vytorin® 10/40 mg diarios (n=9067) o simvastatina 40 mg diarios (n=9077). Durante una mediana de seguimiento de 6,0 años, la incidencia de elevaciones consecutivas de las transaminasas ($\geq 3 \times \text{ULN}$) fue de 2,5% para Vytorin® y 2,3% para simvastatina.

En un estudio clínico de 9000 pacientes con enfermedad renal crónica, fueron elegidos al azar, para la administración de Vytorin® 10/20 mg/día (n=4650) o placebo (n=4620) (seguimiento promedio de 4.9 años), la incidencia de aumentos sucesivos de las transaminasas (al triple o mas del límite superior de sus valores normales) fue de 0.7% para Vytorin® y del 0.6% para el placebo.

Se recomienda hacer pruebas del funcionamiento hepático antes de iniciar el tratamiento con Vytorin®, y después cuando esté clínicamente indicado. En los pacientes en los que se mantenga la dosificación de 10/80 mg diarios se deben realizar pruebas del funcionamiento hepático periódicamente (por ejemplo, cada seis meses) durante un año. Se debe prestar especial atención a los pacientes que presenten aumentos de las concentraciones de las transaminasas séricas; en ellos, las mediciones se deben repetir tempranamente y con mayor frecuencia. Si las concentraciones de las transaminasas siguen aumentando, particularmente si llegan al triple del límite normal superior y son persistentes, se debe suspender la administración del medicamento. Note que ALT puede ser producida por el músculo, sin embargo el aumento de ALT con CK puede indicar miopatía.

Ha habido raros reportes postmercado de falla hepática fatal y no fatal en pacientes que toman estatinas, incluyendo simvastatina. Si ocurre daño hepático grave con síntomas clínicos y/o hiperbilirrubinemia o ictericia durante el tratamiento con VYTORIN®, interrumpa de inmediato la terapia. Si no se encuentra una etiología alternativa no reinicie Vytorin®.

Vytorin® se debe usar con precaución en los pacientes que toman cantidades considerables de alcohol o que tienen antecedentes de enfermedad hepática. Las enfermedades hepáticas activas y los aumentos persistentes de las transaminasas son contraindicaciones para el uso de Vytorin®.

Insuficiencia hepática

Debido a que se desconocen los efectos de la exposición aumentada a ezetimiba en los pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa, no se recomienda tratar con Vytorin® a esos pacientes.

Nuevas interacciones con otros medicamentos:

Vytorin®

No se observó ninguna interacción farmacocinética de importancia clínica cuando se coadministraron ezetimiba y simvastatina.

Vytorin® es bioequivalente a la coadministración de ezetimiba y simvastatina.

Medicamentos Contraindicados

El uso concomitante de los siguientes medicamentos está contraindicado:
Inhibidores Potentes del CYP3A4

Los estudios preclínicos han mostrado que ezetimiba no induce las enzimas metabolizadoras de medicamentos del citocromo P450. No se ha observado ninguna interacción farmacocinética de importancia clínica entre ezetimiba y medicamentos que son metabolizados por los citocromos P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 y 3A4 o por la N-acetiltransferasa. Simvastatina es metabolizada por la CYP3A4, pero no inhibe su actividad; por lo tanto, no es de esperarse que afecte las concentraciones plasmáticas de otros medicamentos metabolizados por la CYP3A4. Los siguientes inhibidores potentes de la CYP3A4 aumentan el riesgo de miopatía al disminuir la eliminación del componente simvastatina de Vytorin®: El uso concomitante de medicamentos etiquetados como que tienen un efecto inhibidor potente en el CYP3A4 (p.ej., itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inhibidores de la proteasa de HIV, boceprevir, telaprevir, nefazodona) está contraindicado..

Gemfibrozilo, ciclosporina o Danazol.

Gemfibrozilo: En un estudio farmacocinético, la administración concomitante de gemfibrozilo incrementó las concentraciones totales de ezetimiba en aproximadamente 1.7 veces. Este incremento no se considera clínicamente significativo. No hay datos clínicos disponibles.

Ciclosporina: En un estudio de ocho pacientes post-transplante renal con una depuración de creatinina de $>50\text{mL/min}$ en una dosis estable de ciclosporina, una dosis sencilla de ezetimiba de 10 mg resultó en un incremento de 3.4 veces (rango 2.3 a 7.9 veces) en la media del ABC para la ezetimiba total comparado con una población control saludable de otro estudio ($n=17$). En un estudio diferente un paciente de transplante renal con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina de $13.2\text{ mL/min/1.73m}^2$) que había recibido muchos medicamentos, incluyendo ciclosporina, demostró una exposición mayor a 12 veces a la ezetimiba total comparada con los controles concurrentes. En un estudio cruzado de dos periodos en doce sujetos sanos, la administración diaria de 20 mg de ezetimiba por 8 días con una dosis sencilla de 100 mg de ciclosporina en el día 7 resultó en una media de 15% de incremento en el ABC de ciclosporina (rango de disminución de 10% a un incremento del 51%) comparado con un dosis sencilla de 100 mg de ciclosporina sola.

Otras interacciones con medicamentos

Fenofibrato. En un estudio clínico, en el cual fueron coadministrados Vytorin® 10/20 mg/día y fenofibrato 160 mg/día en 183 pacientes por más de 12 semanas, no hubo reportes de miopatía y ningún paciente experimentó eventos relacionados con la vesícula biliar.

En un estudio farmacocinético, la administración concomitante de fenofibrato incrementó las concentraciones totales de ezetimiba aproximadamente 1.5 veces. Este incremento no se considera clínicamente significativo. La seguridad y

efectividad de ezetimiba coadministrada con fenofibrato ha sido evaluada en un estudio clínico.

Otros fibratos: La seguridad y efectividad de Vytorin® administrado con fibratos, excepto fenofibrato, no ha sido estudiada. Los fibratos pueden incrementar la excreción biliar de colesterol, llevando a la colelitiasis.

La administración de ezetimiba con otros fibratos no ha sido estudiada. En un estudio preclínico en perros, la ezetimiba aumentó el colesterol en la vesícula biliar. Aunque la relevancia de este hallazgo preclínico en humanos es desconocida, la coadministración de Vytorin® con fibratos, que no sean fenofibrato, no es recomendada hasta que el uso en pacientes sea estudiado.

Ácido fusídico: El riesgo de miopatía/rabdomiólisis puede ser incrementado por la administración concomitante de ácido fusídico.

Amiodarona: El riesgo de miopatía/rabdomiólisis aumenta cuando se coadministran amiodarona con Vytorin®.

Colestiramina: La administración concomitante de colestiramina disminuyó 55% aproximadamente el promedio del área bajo la curva (ABC) de concentración de Ezetimiba total (Ezetimiba + glucurónido de Ezetimiba). Esa interacción puede hacer que sea menor la disminución adicional del C-LDL debida a la coadministración de Vytorin® y colestiramina.

Bloqueadores de los canales de calcio: El riesgo de miopatía/rabdomiólisis se incrementa por la administración concomitante de verapamilo, diltiazem, o amlodipino.

Lomitapida: El riesgo de miopatía/rabdomiólisis puede ser incrementado por la administración concomitante de Lomitapida.

Inhibidores moderados del CYP3A4: Los pacientes que toman otros medicamentos etiquetados como que tienen un efecto inhibitorio moderado en el CYP3A4 concomitantemente con VYTORIN®, particularmente en las dosis más altas, pueden tener un riesgo incrementado de miopatía.

Inhibidores del Transportador de Proteína OATP1B1: Simvastatina ácida es un sustrato del transportador de proteína OATP1B1. La administración concomitante de medicamentos que son inhibidores del transportador de proteína OATP1B1 puede llevar a elevación de las concentraciones plasmáticas de simvastatina ácida y un riesgo aumentado de miopatía.

Inhibidores de la proteína resistente al Cáncer de mama (BCRP): La simvastatina es un sustrato de la proteína transportadora BCRP. La administración concomitante de productos que son inhibidores de BCRP (por ejemplo, elbasvir y grazoprevir) puede dar lugar a un aumento de las concentraciones plasmáticas de simvastatina y un aumento del riesgo de miopatía. Cuando se coadministra simvastatina con un inhibidor de BCRP, puede ser necesario un ajuste de la dosis de Vytorin®.

Niacina: En un estudio realizado en 15 sujetos sanos, la administración concomitante de Vytorin® (10/20 mg/día por 7 días) provocó un aumento leve en el promedio de las ABCs de niacina (22%) y ácido nicotínúrico (19%) administrado

como NIASPAN tabletas de liberación sostenida (1000 mg por 2 días y 2000 mg por 5 días después de un desayuno bajo en grasa). En el mismo estudio, la administración concomitante de NIASPAN aumentó ligeramente el promedio de las ABCs de ezetimiba (9%), ezetimiba total (26%), simvastatina (20%) y simvastatina ácida (35%).

Han sido observados casos de miopatía/rabdomiólisis con simvastatina en administración concomitante con dosis modificantes de lípidos ($\geq 1\text{g/día}$) de niacina.

Colchicina: Han habido reportes de miopatía y rabdomiólisis con la administración concomitante de colchicina y Vytorin® en pacientes con insuficiencia renal. Se recomienda hacer un monitoreo cercano de los pacientes que toman esta combinación.

Otras interacciones

El jugo de toronja contiene uno o más componentes que inhiben la CYP3A4 y pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de los medicamentos metabolizados por la CYP3A4. El efecto del consumo típico de jugo de toronja (250 ml al día) es mínimo (aumento de 13% de la actividad inhibidora de la HMG-CoA reductasa en el plasma, medida por el ABC) y no tiene ninguna importancia clínica. Sin embargo, dado que grandes cantidades de jugo de toronja aumentan significativamente la actividad inhibidora de la HMG-CoA reductasa en el plasma, el jugo de toronja se debe evitar durante el tratamiento con Vytorin®.

Anticoagulantes

En dos estudios clínicos, uno en voluntarios sanos y el otro en pacientes hipercolesterolémicos, 20-40 mg diarios de simvastatina potenciaron ligeramente el efecto de anticoagulantes cumarínicos. El tiempo de protrombina, reportado como la Razón Normalizada Internacional (INR), aumentó sus valores iniciales de 1.7 a 1.8 en los voluntarios sanos y de 2.6 a 3.4 en los pacientes con hipercolesterolemia. En los pacientes que están tomando anticoagulantes cumarínicos se debe determinar el tiempo de protrombina antes de iniciar el tratamiento con Vytorin® y con suficiente frecuencia durante el principio del tratamiento para asegurarse de que no ocurra ninguna alteración significativa del tiempo de protrombina. Una vez que se haya comprobado que el tiempo de protrombina es estable, se puede seguir vigilando a los intervalos usualmente recomendados en los pacientes tratados con anticoagulantes cumarínicos. Si se cambia la dosificación o se suspende la administración de Vytorin® se debe repetir ese mismo procedimiento. El tratamiento con simvastatina no se ha asociado con sangrado o con cambios del tiempo de protrombina en pacientes que no están tomando anticoagulantes.

La administración concomitante de ezetimiba (10 mg una vez al día) no tuvo efecto significativo en la biodisponibilidad de warfarina y el tiempo de protrombina en un estudio de 12 hombres adultos sanos. Han habido reportes post-

comercialización de un Rango Internacional Normalizado elevado en pacientes a quienes se les adicionó ezetimiba con warfarina o fluindiona. La mayoría de estos pacientes también estaban tomando otros medicamentos.

El efecto de Vytorin® sobre el tiempo de protrombina no ha sido estudiado.

Antiácidos: La administración concomitante de antiácidos disminuyó la tasa de absorción de ezetimiba, pero no tuvo ningún efecto sobre su biodisponibilidad. Esa disminución de la tasa de absorción de ezetimiba no se considera clínicamente importante

3.1.9.8. LIBERTRIM SDP

Expediente : 20008488
Radicado : 2016180030
Fecha : 14/12/2016
Interesado : Aulen Pharma S.A.

Composición:

Cada 100mL de solución reconstituida contiene 2g de Trimebutina y 2g de Simeticona

Forma Farmacéutica: Polvo para reconstituir a suspensión oral

Indicaciones:

Antiespasmódico

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a la trimebutina, embarazo, lactancia.
- Evítese su uso en lactantes.

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

- Modificación de Dosificación
- Modificación de Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias

Nueva Dosificación:

Para la suspensión de Trimebutina/Simeticona (Libertrim® SDP), se propone el siguiente esquema posológico, basado en una dosis ponderal de Trimebutina de 12 mg/kg/día dividido en tres tomas. Queda a criterio médico modificar la dosis sugerida, dependiendo de la indicación terapéutica.

Cada mililitro de suspensión contiene 20 mg de Trimebutina.

Peso (Kg)	Volumen (mL cada 8 horas)
16.0	3.2
18.0	3.6
20.0	4.0
22.0	4.4
24.0	4.8
26.0	5.2
30.0	6.0
34.0	6.8
40.0	8.0
46.0	9.2
50.0	10.0

Nuevas contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a la trimebutina
- Embarazo
- Lactancia
- No se administre a menores de 4 años

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 Dosificación**
- **Modificación de Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias**

Nueva Dosificación:

Para la suspensión de Trimebutina/Simeticona (Libertrim® SDP), se propone el siguiente esquema posológico, basado en una dosis ponderal de Trimebutina de 12 mg/kg/día dividido en tres tomas. Queda a criterio médico modificar la dosis sugerida, dependiendo de la indicación terapéutica.

Cada mililitro de suspensión contiene 20 mg de Trimebutina.

Peso (Kg)	Volumen (mL cada 8 horas)
16.0	3.2
18.0	3.6
20.0	4.0
22.0	4.4
24.0	4.8
26.0	5.2

30.0	6.0
34.0	6.8
40.0	8.0
46.0	9.2
50.0	10.0

Nuevas contraindicaciones:

- **Hipersensibilidad a la trimebutina**
- **Embarazo**
- **Lactancia**
- **No se administre a menores de 4 años**

3.1.9.9. ZINTREPID® 10mg/10mg TABLETAS ZINTREPID® 10mg/20mg TABLETAS ZINTREPID® 10mg/40mg TABLETAS

Expediente : 19951293 / 19951295 / 19951290
 Radicado : 2016121447 / 2016121451 / 2016121449/2017051010
 Fecha : 12/04/2017
 Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S.

Composición:

- Cada tableta contiene 10mg de ezetimiba + 10 mg de simvastatina
- Cada tableta contiene 10mg de ezetimiba + 20 mg de simvastatina
- Cada tableta contiene 10mg de ezetimiba + 40mg de simvastatina

Forma farmacéutica: Tabletas

Indicaciones: Alternativo en aquellos casos de pacientes no controlados apropiadamente con una estatina o ezetimiba administradas solas. Pacientes controlados con simvastatina y ezetimiba a la concentración disponible en zintrepid en las siguientes hiperlipidemias: hipercolesterolemia primaria hipercolesterolemia familiar homocigótica (HOFH).

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de este producto.
- Enfermedad hepática activa o aumento persistente inexplicable de las transaminasas séricas.
- Embarazo y lactancia.
- Cuando se administre zintrepid® con fenofibrato, por favor referirse a la información para prescripción de fenofibrato.

- La administración concomitante de inhibidores potentes del cyp3a4 (p.ej., itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, inhibidores de la proteasa de HIV, boceprevir, telaprevir, eritromicina, claritromicina, telitromicina Nefazodona, y medicamentos que contienen cobicistat).
- La administración concomitante de gemfibrozilo, ciclosporina, o danazol.

Advertencias y precauciones:

Cuando se administre zintrepid® con fenofibrato, por favor referirse a la información para prescripción de fenofibrato.

La dosis máxima de simvastatina sola o en combinación es 40 mg., en cualquier circunstancia. Sin embargo, los pacientes que estén recibiendo en la actualidad 80 mg de simvastatina pueden continuar el tratamiento siempre y cuando estén controlados y no hayan manifestado efectos adversos relacionados con la miopatía.

Miopatía/rabdomiolisis:

Simvastatina, al igual que otros inhibidores de la hmg-coa reductasa, causa ocasionalmente miopatía que se manifiesta como dolor, sensibilidad o debilidad muscular con creatina cinasa (ck) por encima de 10x el límite superior normal (uln). La miopatía algunas veces toma forma de rabdomiólisis con o sin insuficiencia renal aguda secundaria a la mioglobulinuria, y han ocurrido fatalidades raras. El riesgo de miopatía se aumenta por los altos niveles de la actividad inhibitoria de la hmg-coa reductasa en plasma. Los factores predisponentes de miopatía incluyen avanzada edad (≥ 65 años), sexo femenino, hipotiroidismo no controlado, y deterioro renal.

Al igual que con otros inhibidores de la hmg-coa reductasa, el riesgo de miopatía/rabdomiólisis se relaciona con la dosis de simvastatina. En la base de datos de un estudio clínico en el cual 41.413 pacientes fueron tratados con simvastatina, de los cuales 24.747 (aproximadamente el 60%) fueron vinculados en estudios con una mediana de seguimiento de al menos 4 años, la incidencia de miopatía fue aproximadamente 0,03%, 0,08% y 0,61% en 20, 40 y 80 mg/día, respectivamente. En estos estudios, los pacientes se monitorearon cuidadosamente y se excluyeron algunos productos medicinales con interacción.

En un estudio clínico en los cuales pacientes con historia de infarto de miocardio se trataron con simvastatina 80 mg/día (media del seguimiento 6,7 años), la incidencia de miopatía fue aproximadamente 1,0% en comparación con 0,02% para pacientes en 20 mg/día. Aproximadamente la mitad de estos casos de miopatía ocurrieron durante el primer año de tratamiento. La incidencia de miopatía durante cada año de tratamiento subsecuente fue aproximadamente 0,1%.

El riesgo de miopatía es mayor en pacientes tratados con 80 mg de simvastatina si se compara con otras terapias basadas en estatinas con similar eficacia en la reducción del Ldl-c . Por lo tanto, la dosis de simvastatina 80 mg al día aplica para los pacientes que la reciben en la actualidad, están controlados y no han manifestado efectos adversos relacionados con miopatía. En pacientes que toman una dosis de zintrepid® de 10/80 mg para quienes es necesario un agente de interacción, debe utilizarse una dosis más baja de ezetimiba/simvastatina o un régimen alternativo de estatina/ezetimiba con menor potencial de interacciones fármaco-fármaco.

Todos los pacientes que inician tratamiento con simvastatina, o aquellos cuya dosis de zintrepid® está siendo aumentada, deben ser advertidos del riesgo de miopatía e informados de que deben reportar inmediatamente cualquier dolor, sensibilidad o debilidad muscular inexplicable. El tratamiento con zintrepid® debe suspenderse inmediatamente si la miopatía es diagnosticada o sospechada.

La presencia de estos síntomas, y un nivel de $\text{ck} > 10$ veces el límite superior normal indican miopatía. En la mayoría de los casos, cuando el tratamiento fue suspendido oportunamente, los síntomas musculares y los aumentos de ck se resolvieron. Evaluaciones de ck periódicas pueden considerarse en pacientes que inician tratamiento con zintrepid® o en aquellos cuya dosis está siendo aumentada. Evaluaciones periódicas de ck se recomiendan para pacientes que están titulados en la dosis de 10/ 80 mg. No hay garantía de que ese monitoreo evitará la miopatía.

Muchos de los pacientes que han desarrollado rabdomiolisis durante el tratamiento con simvastatina habían tenido historias médicas complicadas, incluyendo insuficiencia renal por lo general como consecuencia de diabetes mellitus de larga data. Estos pacientes merecen una vigilancia más estricta. El tratamiento con simvastatina debe interrumpirse temporalmente unos cuantos días antes a una cirugía mayor programada y cuando se produce alguna condición médica o quirúrgica importante.

En el estudio reducción mejorada de los desenlaces: ensayo internacional sobre la eficacia de zintrepid® (improve-it), 18.144 pacientes con ec se aleatorizaron para recibir zintrepid® 10/40 mg diarios ($n=9067$) o simvastatina 40 mg diarios ($n=9077$). Durante una mediana de seguimiento de 6,0 años, la incidencia de miopatía fue de 0,2% para zintrepid® y 0,1% para simvastatina, donde miopatía se definió como una debilidad o dolor muscular inexplicable con una ck sérica ≥ 10 veces el uln o dos observaciones consecutivas de $\text{ck} \geq 5$ y < 10 veces el uln . La incidencia de rabdomiolisis fue de 0,1% para zintrepid® y 0,2% para simvastatina, donde rabdomiolisis se definió como una debilidad o dolor muscular inexplicable con una ck sérica ≥ 10 veces el uln con evidencia de lesión renal, $\geq 5 \times \text{uln}$ y $< 10 \times \text{uln}$ sobre dos ocasiones consecutivas con evidencia de daño renal o $\text{ck} \geq 10.000 \text{ u/l}$ sin evidencia de daño renal.

En un estudio clínico de 9000 pacientes con enfermedad renal crónica, fueron elegidos al azar, para la administración de zintrepid® 10/20 mg/día (n=4650) o placebo (n=4620) (seguimiento promedio de 4.9 años), la incidencia de miopatía/rabdomiolisis fue de 0.2% para zintrepid® y del 0.1% para el placebo.

En un estudio clínico en el cual pacientes en alto riesgo de enfermedad cardiovascular fueron tratados con simvastatina 40 mg/día (mediana de seguimiento de 3.9 años), la incidencia de miopatía fue aproximadamente 0.05% para pacientes no chinos (n=7367) en comparación con 0.24% para pacientes chinos (n=5468). Dado que la única población asiática evaluada en este estudio clínico era china, se debe tener precaución cuando se prescribe zintrepid® a pacientes asiáticos y debe emplearse la dosis necesaria más baja.

Interacciones farmacológicas:

Debido a que zintrepid® contiene simvastatina, el riesgo de miopatía/rabdomiolisis aumenta por el uso concomitante de zintrepid® con:

Medicamentos contraindicados:

Inhibidores potentes de la cyp3a4: el uso concomitante con medicamentos etiquetados como que tienen un efecto inhibitorio potente en el cyp3a4 a dosis terapéuticas (p. Ej., itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inhibidores de la proteasa del VIH, boceprevir, telaprevir, Nefazodona, o medicamentos que contengan cobicistat) está contraindicado. Si el tratamiento a corto plazo con inhibidores potentes del cyp3a4 es inevitable, la terapia con zintrepid® debe ser suspendida durante el curso del tratamiento.

Gemfibrozilo, ciclosporina, o danazol: el uso concomitante de estos medicamentos con zintrepid® está contraindicado.

Otros medicamentos:

Ácido fusídico: los pacientes que estén siendo tratados con ácido fusídico de forma concomitante con simvastatina pueden tener un riesgo incrementado de miopatía/rabdomiolisis; no se recomienda la administración concomitante con ácido fusídico. En pacientes en los cuales el uso de ácido fusídico sistémico se considera esencial, zintrepid® debe discontinuarse durante todo el tratamiento con ácido fusídico. En circunstancias excepcionales, donde es necesario el uso sistémico prolongado del ácido fusídico, p.ej., para el tratamiento de infecciones graves, la necesidad de la administración concomitante de zintrepid® y el ácido fusídico debe ser considerada solo en una base de caso por caso bajo estrecha supervisión médica.

Amiodarona: en un estudio clínico se reportó miopatía en 6% de los pacientes que recibieron 80 mg diarios de simvastatina y amiodarona. La dosis de zintrepid® no debe exceder 10/20 mg al día en pacientes que estén recibiendo medicación concomitante con amiodarona.

Bloqueadores de los canales de calcio:

Verapamilo o diltiazem: los pacientes en tratamiento con diltiazem tratados concomitantemente con simvastatina en dosis de 80 mg tienen un riesgo incrementado de miopatía. La dosis de zintrepid® no debe exceder 10/20 mg al día en pacientes que reciben medicación concomitante con verapamilo o diltiazem.

Amlodipino: en un estudio clínico, los pacientes que están en tratamiento con amlodipino concomitantemente con simvastatina 80 mg tienen un riesgo ligeramente incrementado de miopatía. La dosis de zintrepid® no debe exceder 10/40 mg al día en pacientes que reciben de forma concomitante medicación con amlodipino.

Lomitapide: la dosis de zintrepid® no debe exceder 10/40 mg al día en pacientes con hofh que reciben de forma concomitante medicamentos con lomitapide.

Inhibidores moderados del cyp3a4:

Los pacientes que están tomando otros medicamentos etiquetados como que tienen un efecto inhibitorio del cyp3a4 moderado concomitantemente con zintrepid®, particularmente las dosis más altas de zintrepid®, pueden tener un riesgo incrementado de miopatía. Cuando se administra de forma concomitante zintrepid® con un inhibidor moderado del cyp3a4, puede ser necesario un ajuste de la dosis de zintrepid®.

Fenofibrato: en un estudio en el cual fue coadministrado zintrepid® 10/20 mg al día y fenofibrato 160 mg al día en 183 pacientes por más de 12 semanas, no hubo reportes de miopatía. Las dosis por encima de 10/20 mg de zintrepid® y fenofibrato no han sido estudiadas. Se debe tener precaución cuando se prescribe zintrepid® y fenofibrato, ya que el fenofibrato puede ocasionar miopatía cuando se administra solo. En otro estudio de 12 semanas, en el cual 411 pacientes recibieron simvastatina 20 mg/día y fenofibrato 160 mg/día, la coadministración también fue bien tolerada. Si se sospecha colestasis en un paciente que recibe zintrepid® y fenofibrato, los estudios de la vesícula biliar están indicados y puede considerarse una terapia alternativa de reducción de lípidos.

Otros fibratos: la seguridad y efectividad de zintrepid® administrado con fibratos, excepto fenofibrato no han sido estudiadas. Por tanto, el uso concomitante de zintrepid® y fibratos, excepto fenofibrato, debería evitarse. El uso concomitante de gemfibrozilo está contraindicado.

Niacina ($\geq 1\text{g/día}$): se han observado casos de miopatía/rabdomiólisis con simvastatina coadministrada con dosis modificadoras de lípidos ($\geq 1\text{g/día}$) de niacina. En un estudio clínico (mediana de seguimiento de 3.9 años) que involucró pacientes en alto riesgo de enfermedad cardiovascular y con niveles bien controlados de ldl-c con simvastatina 40mg/día con o sin ezetimiba 10 mg, no hubo un incremento en el beneficio de los resultados cardiovasculares con la adición de dosis modificantes de lípidos ($\geq 1\text{g/día}$) de niacina. Por tanto, el beneficio del uso combinado de simvastatina con niacina debe ser cuidadosamente sopesado contra los riesgos potenciales de la combinación.

En adición, en este estudio, la incidencia de miopatía fue aproximadamente 0.24% para pacientes chinos tomando simvastatina 40 mg o ezetimiba/simvastatina 10/40 mg en comparación con 1.24% para pacientes chinos tomando simvastatina 40 mg o ezetimiba/simvastatina 10/40 mg administrados de forma concomitante con niacina/laropiprant 2g/40 mg. Dado que la única población asiática evaluada en este estudio fue china, y que la incidencia de miopatía es más alta en pacientes chinos, que en pacientes no chinos. La administración concomitante de zintrepid® con dosis modificantes de lípidos de niacina ($\geq 1\text{g/día}$) no se recomienda en pacientes asiáticos.

Anticoagulantes: si zintrepid® se añade a la terapia con warfarina, otro anticoagulante cumarínico, o fluindiona, el radio normalizado internacional (inr, por sus siglas en inglés) debe ser monitoreado de forma apropiada.

Enzimas hepáticas:

En estudios controlados en pacientes a los que se les coadministraron ezetimiba y simvastatina se han observado aumentos sucesivos de las transaminasas (al triple o más del límite superior de sus valores normales).

En IMPROVE-IT, 18.144 pacientes con ECC se aleatorizaron para recibir zintrepid® 10/40 mg diarios (n=9067) o simvastatina 40 mg diarios (n=9077). Durante una mediana de seguimiento de 6,0 años, la incidencia de elevaciones consecutivas de las transaminasas ($\geq 3 \times \text{uln}$) fue de 2,5% para zintrepid® y 2,3% para simvastatina.

En un estudio clínico de 9000 pacientes con enfermedad renal crónica, fueron elegidos al azar, para la administración de zintrepid® 10/20 mg/día (n=4650) o placebo (n=4620) (seguimiento promedio de 4.9 años), la incidencia de aumentos sucesivos de las transaminasas (al triple o más del límite superior de sus valores normales) fue de 0.7% para zintrepid® y del 0.6% para el placebo.

Se recomienda hacer pruebas del funcionamiento hepático antes de iniciar el tratamiento con zintrepid®, y después cuando esté clínicamente indicado. En los pacientes en los que se mantenga la dosificación de 10/80 mg diarios se deben realizar pruebas del funcionamiento hepático periódicamente (por ejemplo, cada seis meses)

durante un año. Se debe prestar especial atención a los pacientes que presenten aumentos de las concentraciones de las transaminasas séricas; en ellos, las mediciones se deben repetir tempranamente y con mayor frecuencia. Si las concentraciones de las transaminasas siguen aumentando, particularmente si llegan al triple del límite normal superior y son persistentes, se debe suspender la administración del medicamento. Note que alt puede ser producida por el músculo, sin embargo el aumento de alt con ck puede indicar miopatía.

Ha habido raros reportes postmercado de falla hepática fatal y no fatal en pacientes que toman estatinas, incluyendo simvastatina. Si ocurre daño hepático grave con síntomas clínicos y/o Hiperbilirrubinemia o ictericia durante el tratamiento con zintrepid®, interrumpa de inmediato la terapia. Si no se encuentra una etiología alternativa no reinicie zintrepid®.

Zintrepid® se debe usar con precaución en los pacientes que toman cantidades considerables de alcohol o que tienen antecedentes de enfermedad hepática. Las enfermedades hepáticas activas y los aumentos persistentes de las transaminasas son contraindicaciones para el uso de zintrepid®.

Insuficiencia hepática:

Debido a que se desconocen los efectos de la exposición aumentada a ezetimiba en los pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa, no se recomienda tratar con zintrepid® a esos pacientes.

Indicaciones:

Hipercolesterolemia primaria

Terapia adyuvante a la dieta para la reducción del colesterol total elevado (c total), colesterol de lipoproteína de baja densidad (c-ldl), apolipoproteína b (apo b), triglicéridos (tg), y colesterol de lipoproteína no de alta densidad (c-no hdl), y aumento del colesterol de lipoproteína de alta densidad (c-hdl) en adultos y adolescentes (10 a 17 años de edad) con hipercolesterolemia primaria (familiar heterocigótica y no familiar) o hiperlipidemia mixta.

Se puede agregar fenofibrato a zintrepid® en pacientes adultos con hiperlipidemia mixta que requieren reducción adicional en tg y c-no hdl y aumento en el c-hdl.

Hipercolesterolemia familiar homocigótica (hofh):

Reducción de los niveles de colesterol total y c-ldl en adultos y adolescentes (10 a 17 años de edad) con hofh. Los pacientes también pueden recibir tratamientos adyuvantes (por ejemplo, aféresis del ldl).

Prevención secundaria de enfermedad cardiovascular en pacientes con enfermedad coronaria: reducción del riesgo de eventos cardiovasculares (muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal, accidente cerebrovascular no fatal, hospitalización por angina inestable, o la necesidad de revascularización), en pacientes con enfermedad coronaria (ec).

En cuanto a la indicación "prevención de eventos cardiovasculares mayores en enfermedad renal crónica" la sala considera que la evidencia allegada no es suficiente para determinar la verdadera utilidad y la relación riesgo/beneficio del producto de la referencia en esta indicación, teniendo en cuenta los resultados obtenidos en los estudios presentados y los criterios de inclusión de los pacientes en el estudio.

El interesado presenta respuesta al Auto No. 2017002140 emitido con base en el concepto del Acta No. 27 de 2016 numeral 3.1.9.5., con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para los productos de la referencia:

- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Inserto versión 06-2016
- Información para prescribir versión 06-2016

Nueva Dosificación:

El paciente debe estar en una dieta hipolipemiente estándar antes de recibir Zintrepid® y debe continuar con esta dieta durante el tratamiento con Zintrepid ®. La dosificación se debe individualizar de acuerdo con el nivel C-LDL basal, la meta recomendada de la terapia, y la respuesta del paciente. Zintrepid ® se debe tomar como una monodosis diaria en la noche, con o sin alimentos.

En pacientes con hiperlipidemia primaria o hiperlipidemia mixta, el rango de dosis es de 10/10 mg/día hasta 10/40 mg/día. La dosis de inicio usual recomendada es de 10/20 mg/día. Se puede considerar el inicio de la terapia con 10/10 mg/día para pacientes que requieren reducciones del C-LDL menos agresivas. Los pacientes que requieren una mayor reducción en C-LDL (más del 55%) se pueden iniciar en 10/40 mg/día. Después de la iniciación o titulación de Zintrepid®, los niveles lipídicos se deben analizar después de 2 semanas o más y ajustar la dosis, si es necesario.

Pacientes con enfermedad cardíaca coronaria.

En el estudio de reducción del riesgo de eventos cardiovasculares (IMPROVE-IT), la dosis de inicio fue de 10/40 mg una vez al día en la noche.

Pacientes con deterioro renal/enfermedad renal crónica

En pacientes con insuficiencia renal leve (TFG estimada ≥ 60 mL/min/1,73 m²), no es necesario el ajuste de la dosis. En pacientes con enfermedad renal crónica y tasa estimada de filtración glomerular < 60 mL/min/1,73 m², la dosis de Zintrepid® es de 10/20 mg una vez al día en la noche. En esos pacientes, el uso de dosis más altas se debe monitorear de cerca.

Coadministración con fenofibrato

La dosis de Zintrepid® cuando utilizada concomitantemente con fenofibrato es de 10/10 mg/día o 10/20 mg/día

Pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica

La dosificación recomendada de Zintrepid® en los pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica es de 10/40mg/día en la noche. En esos pacientes Zintrepid® se debe usar concomitantemente con otros tratamientos reductores de los lípidos (por ejemplo, LDL-aféresis) o si no se dispone de esos otros tratamientos.

En pacientes que toman lomitapida de forma concomitante con Zintrepid®, la dosis de Zintrepid® no debe exceder 10/40 mg/día

Uso en Adultos Mayores

No es necesario hacer ningún ajuste de la dosificación en los pacientes de edad avanzada.

Uso en pacientes pediátricos (de 10 a 17 años de edad)

La dosis inicial recomendada es de 10/10 mg una vez al día en la noche. El rango de dosis recomendado es de 10/10 mg/día hasta una dosis máxima de 10/40 mg/día. La dosis debe ser individualizada de acuerdo con la meta de la terapia recomendada. No se recomienda el tratamiento con Zintrepid® en niños menores de 10 años de edad.

Uso en pacientes con deterioro hepático

No es necesario hacer ningún ajuste de la dosificación en los pacientes con insuficiencia hepática leve (puntuación de Child-Pugh de 5 ó 6). No se recomienda el tratamiento con Zintrepid® en los pacientes con insuficiencia hepática moderada (puntuación de Child-Pugh de 7 a 9) o severa (puntuación de Child-Pugh mayor de 9).

Coadministración con otros medicamentos

Zintrepid® se debe administrar dos o más horas antes o cuatro o más horas después de administrar un secuestrante de ácidos biliares.

En los pacientes que estén tomando amiodarona, verapamilo, diltiazem, o productos que contienen elbasvir o grazoprevir concomitantemente con Zintrepid®, la dosis de Zintrepid® no debe exceder 10/20 mg/día.

En los pacientes que estén tomando amlodipino concomitantemente con Zintrepid®, las dosis de Zintrepid® no debe exceder 10/40 mg/día

La seguridad y efectividad de la administración de Zintrepid® con fibratos, excepto con fenofibrato, no han sido estudiadas. Por lo tanto la combinación de Zintrepid® con fibratos, excepto por el fenofibrato, debe evitarse.

Nuevas Advertencias y Precauciones:

Cuando se administre Zintrepid® con fenofibrato, por favor referirse a la información para prescripción de fenofibrato.

La dosis máxima de simvastatina sola o en combinación es 40 mg.

Miopatía/rabdomiólisis

Simvastatina, al igual que otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, causa ocasionalmente miopatía que se manifiesta como dolor, sensibilidad o debilidad muscular con creatina cinasa (CK) por encima de 10X el límite superior normal (ULN). La miopatía algunas veces toma forma de rabdomiólisis con o sin insuficiencia renal aguda secundaria a la mioglobulinuria, y han ocurrido fatalidades raras. El riesgo de miopatía se aumenta por los altos niveles de la actividad inhibitoria de la HMG-CoA reductasa en plasma. Los factores predisponentes de miopatía incluyen avanzada edad (≥ 65 años), sexo femenino, hipotiroidismo no controlado, y deterioro renal.

Al igual que con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, el riesgo de miopatía/rabdomiólisis se relaciona con la dosis de simvastatina. En la base de datos de un estudio clínico en el cual 41.413 pacientes fueron tratados con simvastatina, de los cuales 24.747 (aproximadamente el 60%) fueron vinculados en estudios con una mediana de seguimiento de al menos 4 años, la incidencia de miopatía fue aproximadamente 0,03%, 0,08% y 0,61% en 20, 40 y 80 mg/día, respectivamente. En estos estudios, los pacientes se monitorearon cuidadosamente y se excluyeron algunos productos medicinales con interacción.

En un estudio clínico en los cuales pacientes con historia de infarto de miocardio se trataron con simvastatina 80 mg/día (media del seguimiento 6,7 años), la incidencia de miopatía fue aproximadamente 1,0% en comparación con 0,02% para pacientes en 20 mg/día. Aproximadamente la mitad de estos casos de miopatía ocurrieron durante el primer año de tratamiento. La incidencia de miopatía durante cada año de tratamiento subsecuente fue aproximadamente 0,1%.

El riesgo de miopatía es mayor en pacientes tratados con 80 mg de simvastatina si se compara con otras terapias basadas en estatinas con similar eficacia en la reducción del LDL-C. Por lo tanto, la dosis de simvastatina 80 mg al día aplica para los pacientes

que la reciben en la actualidad, están controlados y no han manifestado efectos adversos relacionados con miopatía. En pacientes que toman una dosis de Zintrepid® de 10/80 mg para quienes es necesario un agente de interacción, debe utilizarse una dosis más baja de ezetimiba/simvastatina o un régimen alternativo de estatina/ezetimiba con menor potencial de interacciones fármaco-fármaco

Todos los pacientes que inician tratamiento con simvastatina, o aquellos cuya dosis de Zintrepid® está siendo aumentada, deben ser advertidos del riesgo de miopatía e informados de que deben reportar inmediatamente cualquier dolor, sensibilidad o debilidad muscular inexplicable. El tratamiento con Zintrepid® debe suspenderse inmediatamente si la miopatía es diagnosticada o sospechada. La presencia de estos síntomas, y un nivel de CK>10 veces el límite superior normal indican miopatía. En la mayoría de los casos, cuando el tratamiento fue suspendido oportunamente, los síntomas musculares y los aumentos de CK se resolvieron. Evaluaciones de CK periódicas pueden considerarse en pacientes que inician tratamiento con Zintrepid® o en aquellos cuya dosis está siendo aumentada. Evaluaciones periódicas de CK se recomiendan para pacientes que están titulados en la dosis de 10/ 80 mg. No hay garantía de que ese monitoreo evitará la miopatía.

Muchos de los pacientes que han desarrollado rabdomiolisis durante el tratamiento con simvastatina habían tenido historias médicas complicadas, incluyendo insuficiencia renal por lo general como consecuencia de diabetes mellitus de larga data. Estos pacientes merecen una vigilancia más estricta. El tratamiento con simvastatina debe interrumpirse temporalmente unos cuantos días antes a una cirugía mayor programada y cuando se produce alguna condición médica o quirúrgica importante.

En el estudio Reducción Mejorada de los Desenlaces: Ensayo Internacional sobre la Eficacia de Zintrepid® (IMPROVE-IT), 18.144 pacientes con EC se aleatorizaron para recibir Zintrepid® 10/40 mg diarios (n=9067) o simvastatina 40 mg diarios (n=9077). Durante una mediana de seguimiento de 6,0 años, la incidencia de miopatía fue de 0,2% para Zintrepid® y 0,1% para simvastatina, donde miopatía se definió como una debilidad o dolor muscular inexplicable con una CK sérica ≥ 10 veces el ULN o dos observaciones consecutivas de CK ≥ 5 y < 10 veces el ULN. La incidencia de rabdomiólisis fue de 0,1% para Zintrepid® y 0,2% para simvastatina, donde rabdomiólisis se definió como una debilidad o dolor muscular inexplicable con una CK sérica ≥ 10 veces el ULN con evidencia de lesión renal, ≥ 5 X ULN y < 10 X ULN sobre dos ocasiones consecutivas con evidencia de daño renal o CK ≥ 10.000 U/L sin evidencia de daño renal.

En un estudio clínico de 9000 pacientes con enfermedad renal crónica, fueron elegidos al azar, para la administración de Zintrepid® 10/20 mg/día (n=4650) o placebo (n=4620) (seguimiento promedio de 4.9 años), la incidencia de miopatía/rabdomiólisis fue de 0.2% para ZINTREPID® y del 0.1% para el placebo.

En un estudio clínico en el cual pacientes en alto riesgo de enfermedad cardiovascular fueron tratados con simvastatina 40 mg/día (mediana de seguimiento de 3.9 años), la incidencia de miopatía fue aproximadamente 0.05% para pacientes no Chinos (n=7367) en comparación con 0.24% para pacientes Chinos (n=5468). Dado que la única población asiática evaluada en este estudio clínico era China, se debe tener precaución cuando se prescribe Zintrepid® a pacientes asiáticos y debe emplearse la dosis necesaria más baja.

Interacciones Farmacológicas

Debido a que Zintrepid® contiene simvastatina, el riesgo de miopatía/rabdomiolisis aumenta por el uso concomitante de Zintrepid® con:

Medicamentos Contraindicados

Inhibidores potentes de la CYP3A4: El uso concomitante con medicamentos etiquetados como que tienen un efecto inhibitorio potente en el CYP3A4 a dosis terapéuticas (p. ej., itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inhibidores de la proteasa del VIH, boceprevir, telaprevir, nefazodona, o medicamentos que contengan cobicistat) está contraindicado. Si el tratamiento a corto plazo con inhibidores potentes del CYP3A4 es inevitable, la terapia con Zintrepid® debe ser suspendida durante el curso del tratamiento.

Gemfibrozilo, ciclosporina, o danazol: El uso concomitante de estos medicamentos con Zintrepid® está contraindicado

Otros medicamentos:

Ácido fusídico: Los pacientes que estén siendo tratados con ácido fusídico de forma concomitante con simvastatina pueden tener un riesgo incrementado de miopatía/rabdomiolisis; No se recomienda la administración concomitante con ácido fusídico. En pacientes en los cuales el uso de ácido fusídico sistémico se considera esencial, Zintrepid® debe discontinuarse durante todo el tratamiento con ácido fusídico. En circunstancias excepcionales, donde es necesario el uso sistémico prolongado del ácido fusídico, p.ej., para el tratamiento de infecciones graves, la necesidad de la administración concomitante de Zintrepid® y el ácido fusídico debe ser considerada solo en una base de caso por caso bajo estrecha supervisión médica

Amiodarona: En un estudio clínico se reportó miopatía en 6% de los pacientes que recibieron 80 mg diarios de simvastatina y amiodarona. La dosis de Zintrepid® no debe exceder 10/20 mg al día en pacientes que estén recibiendo medicación concomitante con amiodarona.

Bloqueadores de los canales de calcio

Zintrepid® y fibratos, excepto fenofibrato, debería evitarse. El uso concomitante de gemfibrozilo está contraindicado

Niacina ($\geq 1\text{g/día}$): Se han observado casos de miopatía/rabdomiólisis con simvastatina coadministrada con dosis modificadoras de lípidos ($\geq 1\text{g/día}$) de niacina. En un estudio clínico (mediana de seguimiento de 3.9 años) que involucró pacientes en alto riesgo de enfermedad cardiovascular y con niveles bien controlados de LDL-C con simvastatina 40mg/día con o sin ezetimiba 10 mg, no hubo un incremento en el beneficio de los resultados cardiovasculares con la adición de dosis modificantes de lípidos ($\geq 1\text{g/día}$) de niacina. Por tanto, el beneficio del uso combinado de simvastatina con niacina debe ser cuidadosamente sopesado contra los riesgos potenciales de la combinación. En adición, en este estudio, la incidencia de miopatía fue aproximadamente 0.24% para pacientes Chinos tomando simvastatina 40 mg o ezetimiba/simvastatina 10/40 mg en comparación con 1.24% para pacientes Chinos tomando simvastatina 40 mg o ezetimiba/simvastatina 10/40 mg administrados de forma concomitante con niacina/laropirant 2g/40 mg. Dado que la única población Asiática evaluada en este estudio fue China, y que la incidencia de miopatía es más alta en pacientes Chinos, que en pacientes no Chinos. La administración concomitante de Zintrepid® con dosis modificantes de lípidos de niacina ($\geq 1\text{g/día}$) no se recomienda en pacientes Asiáticos.

Anticoagulantes: Si Zintrepid® se añade a la terapia con warfarina, otro anticoagulante cumarínico, o fluindiona, el Radio Normalizado Internacional (INR, por sus siglas en inglés) debe ser monitoreado de forma apropiada

Enzimas hepáticas

En estudios controlados en pacientes a los que se les coadministraron ezetimiba y simvastatina se han observado aumentos sucesivos de las transaminasas (al triple o más del límite superior de sus valores normales).

En IMPROVE-IT, 18.144 pacientes con ECC se aleatorizaron para recibir Zintrepid® 10/40 mg diarios ($n=9067$) o simvastatina 40 mg diarios ($n=9077$). Durante una mediana de seguimiento de 6,0 años, la incidencia de elevaciones consecutivas de las transaminasas ($\geq 3 \times \text{ULN}$) fue de 2,5% para Zintrepid® y 2,3% para simvastatina.

En un estudio clínico de 9000 pacientes con enfermedad renal crónica, fueron elegidos al azar, para la administración de Zintrepid® 10/20 mg/día ($n=4650$) o placebo ($n=4620$) (seguimiento promedio de 4.9 años), la incidencia de aumentos sucesivos de las transaminasas (al triple o más del límite superior de sus valores normales) fue de 0.7% para Zintrepid® y del 0.6% para el placebo.

Se recomienda hacer pruebas del funcionamiento hepático antes de iniciar el tratamiento con Zintrepid®, y después cuando esté clínicamente indicado. Se debe

prestar especial atención a los pacientes que presenten aumentos de las concentraciones de las transaminasas séricas; en ellos, las mediciones se deben repetir tempranamente y con mayor frecuencia. Si las concentraciones de las transaminasas siguen aumentando, particularmente si llegan al triple del límite normal superior y son persistentes, se debe suspender la administración del medicamento. Note que ALT puede ser producida por el músculo, sin embargo el aumento de ALT con CK puede indicar miopatía.

Ha habido raros reportes postmercado de falla hepática fatal y no fatal en pacientes que toman estatinas, incluyendo simvastatina. Si ocurre daño hepático grave con síntomas clínicos y/o hiperbilirrubinemia o ictericia durante el tratamiento con Zintrepid®, interrumpa de inmediato la terapia. Si no se encuentra una etiología alternativa no reinicie Zintrepid®.

Zintrepid® se debe usar con precaución en los pacientes que toman cantidades considerables de alcohol o que tienen antecedentes de enfermedad hepática. Las enfermedades hepáticas activas y los aumentos persistentes de las transaminasas son contraindicaciones para el uso de Zintrepid®.

Insuficiencia hepática

Debido a que se desconocen los efectos de la exposición aumentada a ezetimiba en los pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa, no se recomienda tratar con Zintrepid® a esos pacientes.

Nuevas Interacciones:

Interacciones Con Otros Medicamentos

Zintrepid®:

- No se observó ninguna interacción farmacocinética de importancia clínica cuando se coadministraron ezetimiba y simvastatina.
- Zintrepid® es bioequivalente a la coadministración de ezetimiba y simvastatina.

Medicamentos Contraindicados

El uso concomitante de los siguientes medicamentos está contraindicado:

Inhibidores Potentes del CYP3A4

Los estudios preclínicos han mostrado que ezetimiba no induce las enzimas metabolizadoras de medicamentos del citocromo P450. No se ha observado ninguna interacción farmacocinética de importancia clínica entre ezetimiba y medicamentos que son metabolizados por los citocromos P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 y 3A4 o por la N-acetiltransferasa. Simvastatina es metabolizada por la CYP3A4, pero no inhibe su actividad; por lo tanto, no es de esperarse que afecte las concentraciones plasmáticas de otros medicamentos metabolizados por la CYP3A4. Los siguientes inhibidores potentes de la CYP3A4 aumentan el riesgo de miopatía al disminuir la eliminación del componente simvastatina de Zintrepid®: El uso concomitante de medicamentos

etiquetados como que tienen un efecto inhibidor potente en el CYP3A4 (p.ej., itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inhibidores de la proteasa de HIV, boceprevir, telaprevir, nefazodona) está contraindicado.

Gemfibrozilo, ciclosporina o Danazol:

Gemfibrozilo: En un estudio farmacocinético, la administración concomitante de gemfibrozilo incrementó las concentraciones totales de ezetimiba en aproximadamente 1.7 veces. Este incremento no se considera clínicamente significativo. No hay datos clínicos disponibles.

Ciclosporina: En un estudio de ocho pacientes post-transplante renal con una depuración de creatinina de $>50\text{mL/min}$ en una dosis estable de ciclosporina, una dosis sencilla de ezetimiba de 10 mg resultó en un incremento de 3.4 veces (rango 2.3 a 7.9 veces) en la media del ABC para la ezetimiba total comparado con una población control saludable de otro estudio ($n=17$). En un estudio diferente un paciente de transplante renal con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina de $13.2\text{ mL/min/1.73m}^2$) que había recibido muchos medicamentos, incluyendo ciclosporina, demostró una exposición mayor a 12 veces a la ezetimiba total comparada con los controles concurrentes. En un estudio cruzado de dos periodos en doce sujetos sanos, la administración diaria de 20 mg de ezetimiba por 8 días con una dosis sencilla de 100 mg de ciclosporina en el día 7 resultó en una media de 15% de incremento en el ABC de ciclosporina (rango de disminución de 10% a un incremento del 51%) comparado con un dosis sencilla de 100 mg de ciclosporina sola

Otras interacciones con medicamentos

Fenofibrato. En un estudio clínico, en el cual fueron coadministrados ZINTREPID® 10/20 mg/día y fenofibrato 160 mg/día en 183 pacientes por más de 12 semanas, no hubo reportes de miopatía y ningún paciente experimentó eventos relacionados con la vesícula biliar.

En un estudio farmacocinético, la administración concomitante de fenofibrato incrementó las concentraciones totales de ezetimiba aproximadamente 1.5 veces. Este incremento no se considera clínicamente significativo. La seguridad y efectividad de ezetimiba coadministrada con fenofibrato ha sido evaluada en un estudio clínico

Otros fibratos: La seguridad y efectividad de Zintrepid® administrado con fibratos, excepto fenofibrato, no ha sido estudiada. Los fibratos pueden incrementar la excreción biliar de colesterol, llevando a la coleditiasis.

La administración de ezetimiba con otros fibratos no ha sido estudiada. En un estudio preclínico en perros, la ezetimiba aumentó el colesterol en la vesícula biliar. Aunque la relevancia de este hallazgo preclínico en humanos es desconocida, la coadministración

de Zintrepid® con fibratos, que no sean fenofibrato, no es recomendada hasta que el uso en pacientes sea estudiado.

Ácido fusídico: El riesgo de miopatía/rabdomiólisis puede ser incrementado por la administración concomitante de ácido fusídico.

Amiodarona: El riesgo de miopatía/rabdomiólisis aumenta cuando se coadministran amiodarona con Zintrepid®

Colestiramina: La administración concomitante de colestiramina disminuyó 55% aproximadamente el promedio del área bajo la curva (ABC) de concentración de Ezetimiba total (Ezetimiba + glucurónido de Ezetimiba). Esa interacción puede hacer que sea menor la disminución adicional del C-LDL debida a la coadministración de Zintrepid® y colestiramina.

Bloqueadores de los canales de calcio: El riesgo de miopatía/rabdomiólisis se incrementa por la administración concomitante de verapamilo, diltiazem, o amlodipino

Lomitapida: El riesgo de miopatía/rabdomiólisis puede ser incrementado por la administración concomitante de Lomitapida

Inhibidores moderados del CYP3A4: Los pacientes que toman otros medicamentos etiquetados como que tienen un efecto inhibitorio moderado en el CYP3A4 concomitantemente con Zintrepid®, particularmente en las dosis más altas, pueden tener un riesgo incrementado de miopatía.

Inhibidores del Transportador de Proteína OATP1B1: Simvastatina ácida es un sustrato del transportador de proteína OATP1B1. La administración concomitante de medicamentos que son inhibidores del transportador de proteína OATP1B1 puede llevar a elevación de las concentraciones plasmáticas de simvastatina ácida y un riesgo aumentado de miopatía.

Inhibidores de la proteína resistente al Cáncer de mama (BCRP): La simvastatina es un sustrato de la proteína transportadora BCRP. La administración concomitante de productos que son inhibidores de BCRP (por ejemplo, elbasvir y grazoprevir) puede dar lugar a un aumento de las concentraciones plasmáticas de simvastatina y un aumento del riesgo de miopatía. Cuando se coadministra simvastatina con un inhibidor de BCRP, puede ser necesario un ajuste de la dosis de Zintrepid®

Niacina: En un estudio realizado en 15 sujetos sanos, la administración concomitante de Zintrepid® (10/20 mg/día por 7 días) provocó un aumento leve en el promedio de las ABCs de niacina (22%) y ácido nicotínico (19%) administrado como NIASPAN tabletas de liberación sostenida (1000 mg por 2 días y 2000 mg por 5 días después de

un desayuno bajo en grasa). En el mismo estudio, la administración concomitante de NIASPAN aumentó ligeramente el promedio de las ABCs de ezetimiba (9%), ezetimiba total (26%), simvastatina (20%) y simvastatina ácida (35%).

Han sido observados casos de miopatía/rabdomiólisis con simvastatina en administración concomitante con dosis modificantes de lípidos ($\geq 1\text{g/día}$) de niacina

Colchicina: Han habido reportes de miopatía y rabdomiólisis con la administración concomitante de colchicina y Zintrepid® en pacientes con insuficiencia renal. Se recomienda hacer un monitoreo cercano de los pacientes que toman esta combinación.

Otras interacciones

El jugo de toronja contiene uno o más componentes que inhiben la CYP3A4 y pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de los medicamentos metabolizados por la CYP3A4. El efecto del consumo típico de jugo de toronja (250 ml al día) es mínimo (aumento de 13% de la actividad inhibidora de la HMG-CoA reductasa en el plasma, medida por el ABC) y no tiene ninguna importancia clínica. Sin embargo, dado que grandes cantidades de jugo de toronja aumentan significativamente la actividad inhibidora de la HMG-CoA reductasa en el plasma, el jugo de toronja se debe evitar durante el tratamiento con Zintrepid®

Anticoagulantes

En dos estudios clínicos, uno en voluntarios sanos y el otro en pacientes hipercolesterolémicos, 20-40 mg diarios de simvastatina potenciaron ligeramente el efecto de anticoagulantes cumarínicos. El tiempo de protrombina, reportado como la Razón Normalizada Internacional (INR), aumentó sus valores iniciales de 1.7 a 1.8 en los voluntarios sanos y de 2.6 a 3.4 en los pacientes con hipercolesterolemia. En los pacientes que están tomando anticoagulantes cumarínicos se debe determinar el tiempo de protrombina antes de iniciar el tratamiento con Zintrepid® y con suficiente frecuencia durante el principio del tratamiento para asegurarse de que no ocurra ninguna alteración significativa del tiempo de protrombina. Una vez que se haya comprobado que el tiempo de protrombina es estable, se puede seguir vigilando a los intervalos usualmente recomendados en los pacientes tratados con anticoagulantes cumarínicos. Si se cambia la dosificación o se suspende la administración de Zintrepid® se debe repetir ese mismo procedimiento. El tratamiento con simvastatina no se ha asociado con sangrado o con cambios del tiempo de protrombina en pacientes que no están tomando anticoagulantes.

La administración concomitante de ezetimiba (10 mg una vez al día) no tuvo efecto significativo en la biodisponibilidad de warfarina y el tiempo de protrombina en un estudio de 12 hombres adultos sanos. Ha habido reportes post-comercialización de un Rango Internacional Normalizado elevado en pacientes a quienes se les adicionó ezetimiba

con warfarina o fluindiona. La mayoría de estos pacientes también estaban tomando otros medicamentos

El efecto de Zintrepid® sobre el tiempo de protrombina no ha sido estudiado.

Antiácidos: La administración concomitante de antiácidos disminuyó la tasa de absorción de ezetimiba, pero no tuvo ningún efecto sobre su biodisponibilidad. Esa disminución de la tasa de absorción de ezetimiba no se considera clínicamente importante

Inserto

¿Puedo tomar Zintrepid® con otros medicamentos o sustancias?

Debido a que tomar Zintrepid® con cualquier otro de los siguientes medicamentos o sustancias puede aumentar el riesgo de problemas musculares, es muy importante que le diga a su médico si usted está tomando:

- agentes antifúngicos (tal como itraconazol, posaconazol, ketoconazol, o voriconazol)
- inhibidores de la proteasa del VIH (tal como indinavir, nelfinavir, ritonavir, y saquinavir)
- agentes antivirales de Hepatitis C (como boceprevir, telaprevir, elbasvir o grazoprevir)
- los antibióticos eritromicina, claritromicina, telitromicina y ácido fusídico
- el antidepresivo nefazodona
- medicamentos que contengan cobicistat
- ciclosporina
- danazol.
- derivados del ácido fíbrico (tal como gemfibrozilo y bezafibrato)
- amiodarona (un medicamento utilizado para tratar los latidos irregulares del corazón)
- verapamilo, diltiazem, o amlodipino (medicamentos utilizados para tratar la presión sanguínea alta, angina u otras condiciones cardíacas)
- lomitapide (un medicamento utilizado para tratar una condición genética grave y rara del colesterol)
- Jugo de toronja (Debe evitarlo mientras esté tomando Zintrepid®)
- También es importante decirle a su médico si usted está tomando anticoagulantes (medicamentos que previenen los coágulos sanguíneos, tales como warfarina, fenprocumona o acenocumarol), colchicina (un medicamento utilizado para la gota), niacina, o fenofibrato, otro derivado del ácido fíbrico.

Algunos de estos ya han sido enumerados en la sección de arriba ¿Quién No Debe Tomar Zintrepid®?

Usted siempre debe informarle a su médico sobre todos los medicamentos que usted está tomando o planea tomar, incluyendo aquellos obtenidos sin una prescripción.

Usted también debe decirle a cualquier médico que le esté prescribiendo un nuevo medicamento que está tomando Zintrepid®

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presentó respuesta satisfactoria al requerimiento emitido mediante Acta No. 27 de 2016, numeral 3.1.9.5., 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 contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Inserto versión 06-2016
- Información para prescribir versión 06-2016

Nueva Dosificación:

El paciente debe estar en una dieta hipolipemiante estándar antes de recibir Zintrepid® y debe continuar con esta dieta durante el tratamiento con Zintrepid®. La dosificación se debe individualizar de acuerdo con el nivel C-LDL basal, la meta recomendada de la terapia, y la respuesta del paciente. Zintrepid® se debe tomar como una monodosis diaria en la noche, con o sin alimentos.

En pacientes con hiperlipidemia primaria o hiperlipidemia mixta, el rango de dosis es de 10/10 mg/día hasta 10/40 mg/día. La dosis de inicio usual recomendada es de 10/20 mg/día. Se puede considerar el inicio de la terapia con 10/10 mg/día para pacientes que requieren reducciones del C-LDL menos agresivas. Los pacientes que requieren una mayor reducción en C-LDL (más del 55%) se pueden iniciar en 10/40 mg/día. Después de la iniciación o titulación de Zintrepid®, los niveles lipídicos se deben analizar después de 2 semanas o más y ajustar la dosis, si es necesario.

Pacientes con enfermedad cardíaca coronaria.

En el estudio de reducción del riesgo de eventos cardiovasculares (IMPROVE-IT), la dosis de inicio fue de 10/40 mg una vez al día en la noche.

Pacientes con deterioro renal/enfermedad renal crónica

En pacientes con insuficiencia renal leve (TFG estimada ≥ 60 mL/min/1,73 m²), no es necesario el ajuste de la dosis. En pacientes con enfermedad renal crónica y tasa estimada de filtración glomerular < 60 mL/min/1,73 m², la dosis de Zintrepid® es de 10/20 mg una vez al día en la noche. En esos pacientes, el uso de dosis más altas se debe monitorear de cerca.

Coadministración con fenofibrato

La dosis de Zintrepid® cuando utilizada concomitantemente con fenofibrato es de 10/10 mg/día o 10/20 mg/día

Pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica

La dosificación recomendada de Zintrepid® en los pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica es de 10/40mg/día en la noche. En esos pacientes Zintrepid® se debe usar concomitantemente con otros tratamientos reductores de los lípidos (por ejemplo, LDL-aféresis) o si no se dispone de esos otros tratamientos.

En pacientes que toman lomitapida de forma concomitante con Zintrepid®, la dosis de Zintrepid® no debe exceder 10/40 mg/día

Uso en Adultos Mayores

No es necesario hacer ningún ajuste de la dosificación en los pacientes de edad avanzada.

Uso en pacientes pediátricos (de 10 a 17 años de edad)

La dosis inicial recomendada es de 10/10 mg una vez al día en la noche. El rango de dosis recomendado es de 10/10 mg/día hasta una dosis máxima de 10/40 mg/día. La dosis debe ser individualizada de acuerdo con la meta de la terapia recomendada. No se recomienda el tratamiento con Zintrepid® en niños menores de 10 años de edad.

Uso en pacientes con deterioro hepático

No es necesario hacer ningún ajuste de la dosificación en los pacientes con insuficiencia hepática leve (puntuación de Child-Pugh de 5 ó 6). No se recomienda el tratamiento con Zintrepid® en los pacientes con insuficiencia hepática moderada (puntuación de Child-Pugh de 7 a 9) o severa (puntuación de Child-Pugh mayor de 9).

Coadministración con otros medicamentos

Zintrepid® se debe administrar dos o más horas antes o cuatro o más horas después de administrar un secuestrante de ácidos biliares.

En los pacientes que estén tomando amiodarona, verapamilo, diltiazem, o productos que contienen elbasvir o grazoprevir concomitantemente con Zintrepid®, la dosis de Zintrepid® no debe exceder 10/20 mg/día.

En los pacientes que estén tomando amlodipino concomitantemente con Zintrepid®, las dosis de Zintrepid® no debe exceder 10/40 mg/día

La seguridad y efectividad de la administración de Zintrepid ® con fibratos, excepto con fenofibrato, no han sido estudiadas. Por lo tanto la combinación de Zintrepid ® con fibratos, excepto por el fenofibrato, debe evitarse.

Nuevas Advertencias y Precauciones:

Cuando se administre Zintrepid® con fenofibrato, por favor referirse a la información para prescripción de fenofibrato.

La dosis máxima de simvastatina sola o en combinación es 40 mg.

Miopatía/rabdomiólisis

Simvastatina, al igual que otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, causa ocasionalmente miopatía que se manifiesta como dolor, sensibilidad o debilidad muscular con creatina cinasa (CK) por encima de 10X el límite superior normal (ULN). La miopatía algunas veces toma forma de rabdomiólisis con o sin insuficiencia renal aguda secundaria a la mioglobinuria, y han ocurrido fatalidades raras. El riesgo de miopatía se aumenta por los altos niveles de la actividad inhibitoria de la HMG-CoA reductasa en plasma. Los factores predisponentes de miopatía incluyen avanzada edad (≥ 65 años), sexo femenino, hipotiroidismo no controlado, y deterioro renal.

Al igual que con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, el riesgo de miopatía/rabdomiólisis se relaciona con la dosis de simvastatina. En la base de datos de un estudio clínico en el cual 41.413 pacientes fueron tratados con simvastatina, de los cuales 24.747 (aproximadamente el 60%) fueron vinculados en estudios con una mediana de seguimiento de al menos 4 años, la incidencia de miopatía fue aproximadamente 0,03%, 0,08% y 0,61% en 20, 40 y 80 mg/día, respectivamente. En estos estudios, los pacientes se monitorearon cuidadosamente y se excluyeron algunos productos medicinales con interacción.

En un estudio clínico en los cuales pacientes con historia de infarto de miocardio se trataron con simvastatina 80 mg/día (media del seguimiento 6,7 años), la incidencia de miopatía fue aproximadamente 1,0% en comparación con 0,02% para pacientes en 20 mg/día. Aproximadamente la mitad de estos casos de miopatía ocurrieron durante el primer año de tratamiento. La incidencia de miopatía durante cada año de tratamiento subsecuente fue aproximadamente 0,1%.

El riesgo de miopatía es mayor en pacientes tratados con 80 mg de simvastatina si se compara con otras terapias basadas en estatinas con similar eficacia en la reducción del LDL-C. Por lo tanto, la dosis de simvastatina 80 mg al día aplica para los pacientes que la reciben en la actualidad, están controlados y no han manifestado efectos adversos relacionados con miopatía. En pacientes que

toman una dosis de Zintrepid® de 10/80 mg para quienes es necesario un agente de interacción, debe utilizarse una dosis más baja de ezetimiba/simvastatina o un régimen alternativo de estatina/ezetimiba con menor potencial de interacciones fármaco-fármaco

Todos los pacientes que inician tratamiento con simvastatina, o aquellos cuya dosis de Zintrepid® está siendo aumentada, deben ser advertidos del riesgo de miopatía e informados de que deben reportar inmediatamente cualquier dolor, sensibilidad o debilidad muscular inexplicable. El tratamiento con Zintrepid® debe suspenderse inmediatamente si la miopatía es diagnosticada o sospechada. La presencia de estos síntomas, y un nivel de CK>10 veces el límite superior normal indican miopatía. En la mayoría de los casos, cuando el tratamiento fue suspendido oportunamente, los síntomas musculares y los aumentos de CK se resolvieron. Evaluaciones de CK periódicas pueden considerarse en pacientes que inician tratamiento con Zintrepid® o en aquellos cuya dosis está siendo aumentada. Evaluaciones periódicas de CK se recomiendan para pacientes que están titulados en la dosis de 10/ 80 mg. No hay garantía de que ese monitoreo evitará la miopatía.

Muchos de los pacientes que han desarrollado rabdomiolisis durante el tratamiento con simvastatina habían tenido historias médicas complicadas, incluyendo insuficiencia renal por lo general como consecuencia de diabetes mellitus de larga data. Estos pacientes merecen una vigilancia más estricta. El tratamiento con simvastatina debe interrumpirse temporalmente unos cuantos días antes a una cirugía mayor programada y cuando se produce alguna condición médica o quirúrgica importante.

En el estudio Reducción Mejorada de los Desenlaces: Ensayo Internacional sobre la Eficacia de Zintrepid® (IMPROVE-IT), 18.144 pacientes con EC se aleatorizaron para recibir Zintrepid® 10/40 mg diarios (n=9067) o simvastatina 40 mg diarios (n=9077). Durante una mediana de seguimiento de 6,0 años, la incidencia de miopatía fue de 0,2% para Zintrepid® y 0,1% para simvastatina, donde miopatía se definió como una debilidad o dolor muscular inexplicable con una CK sérica ≥ 10 veces el ULN o dos observaciones consecutivas de CK ≥ 5 y < 10 veces el ULN. La incidencia de rabdomiólisis fue de 0,1% para Zintrepid® y 0,2% para simvastatina, donde rabdomiólisis se definió como una debilidad o dolor muscular inexplicable con una CK sérica ≥ 10 veces el ULN con evidencia de lesión renal, $\geq 5 \times \text{ULN}$ y $< 10 \times \text{ULN}$ sobre dos ocasiones consecutivas con evidencia de daño renal o CK $\geq 10.000 \text{ U/L}$ sin evidencia de daño renal.

En un estudio clínico de 9000 pacientes con enfermedad renal crónica, fueron elegidos al azar, para la administración de Zintrepid® 10/20 mg/día (n=4650) o

placebo (n=4620) (seguimiento promedio de 4.9 años), la incidencia de miopatía/rabdomiólisis fue de 0.2% para ZINTREPID® y del 0.1% para el placebo.

En un estudio clínico en el cual pacientes en alto riesgo de enfermedad cardiovascular fueron tratados con simvastatina 40 mg/día (mediana de seguimiento de 3.9 años), la incidencia de miopatía fue aproximadamente 0.05% para pacientes no Chinos (n=7367) en comparación con 0.24% para pacientes Chinos (n=5468). Dado que la única población asiática evaluada en este estudio clínico era China, se debe tener precaución cuando se prescribe Zintrepid® a pacientes asiáticos y debe emplearse la dosis necesaria más baja.

Interacciones Farmacológicas

Debido a que Zintrepid® contiene simvastatina, el riesgo de miopatía/rabdomiólisis aumenta por el uso concomitante de Zintrepid® con:

Medicamentos Contraindicados

Inhibidores potentes de la CYP3A4: El uso concomitante con medicamentos etiquetados como que tienen un efecto inhibitorio potente en el CYP3A4 a dosis terapéuticas (p. ej., itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inhibidores de la proteasa del VIH, boceprevir, telaprevir, nefazodona, o medicamentos que contengan cobicistat) está contraindicado. Si el tratamiento a corto plazo con inhibidores potentes del CYP3A4 es inevitable, la terapia con Zintrepid® debe ser suspendida durante el curso del tratamiento.

Gemfibrozilo, ciclosporina, o danazol: El uso concomitante de estos medicamentos con Zintrepid® está contraindicado

Otros medicamentos:

Ácido fusídico: Los pacientes que estén siendo tratados con ácido fusídico de forma concomitante con simvastatina pueden tener un riesgo incrementado de miopatía/rabdomiólisis; No se recomienda la administración concomitante con ácido fusídico. En pacientes en los cuales el uso de ácido fusídico sistémico se considera esencial, Zintrepid® debe discontinuarse durante todo el tratamiento con ácido fusídico. En circunstancias excepcionales, donde es necesario el uso sistémico prolongado del ácido fusídico, p.ej., para el tratamiento de infecciones graves, la necesidad de la administración concomitante de Zintrepid® y el ácido fusídico debe ser considerada solo en una base de caso por caso bajo estrecha supervisión médica

Amiodarona: En un estudio clínico se reportó miopatía en 6% de los pacientes que recibieron 80 mg diarios de simvastatina y amiodarona. La dosis de

Zintrepid® no debe exceder 10/20 mg al día en pacientes que estén recibiendo medicación concomitante con amiodarona.

Bloqueadores de los canales de calcio

Verapamilo o Diltiazem: Los pacientes en tratamiento con Diltiazem tratados concomitantemente con simvastatina en dosis de 80 mg tienen un riesgo incrementado de miopatía. La dosis de Zintrepid® no debe exceder 10/20 mg al día en pacientes que reciben medicación concomitante con verapamilo o diltiazem.

Amlodipino: En un estudio clínico, los pacientes que están en tratamiento con amlodipino concomitantemente con simvastatina 80 mg tienen un riesgo ligeramente incrementado de miopatía. La dosis de Zintrepid® no debe exceder 10/40 mg al día en pacientes que reciben de forma concomitante medicación con amlodipino.

Lomitapide: La dosis de Zintrepid® no debe exceder 10/40 mg al día en pacientes con HoFH que reciben de forma concomitante medicamentos con Lomitapida.

Inhibidores moderados del CYP3A4: Los pacientes que están tomando otros medicamentos etiquetados como que tienen un efecto inhibitorio del CYP3A4 moderado concomitantemente con Zintrepid®, particularmente las dosis más altas de Zintrepid®, pueden tener un riesgo incrementado de miopatía. Cuando se administra de forma concomitante Zintrepid® con un inhibidor moderado del CYP3A4, puede ser necesario un ajuste de la dosis de Zintrepid®.

Inhibidores de la proteína resistente de Cáncer de Mama (BCRP): La administración concomitante de productos que son inhibidores de BCRP (por ejemplo, elbasvir y grazoprevir) pueden dar lugar a un aumento de las concentraciones plasmáticas de simvastatina y un aumento del riesgo de miopatía; por lo tanto, puede ser necesario un ajuste de la dosis de Zintrepid®. La coadministración de elbasvir y grazoprevir con simvastatina no se ha estudiado; sin embargo, la dosis de Zintrepid® no debe exceder de 10/20 mg al día en pacientes que reciben medicación concomitante con productos que contengan elbasvir o grazoprevir.

Fenofibrato: En un estudio en el cual fue coadministrado Zintrepid® 10/20 mg al día y fenofibrato 160 mg al día en 183 pacientes por más de 12 semanas, no hubo reportes de miopatía. Las dosis por encima de 10/20 mg de Zintrepid® y fenofibrato no han sido estudiadas. Se debe tener precaución cuando se prescribe Zintrepid® y fenofibrato, ya que el fenofibrato puede ocasionar miopatía cuando se administra solo. En otro estudio de 12 semanas, en el cual 411 pacientes recibieron simvastatina 20 mg/día y fenofibrato 160 mg/día, la

coadministración también fue bien tolerada. Si se sospecha colelitiasis en un paciente que recibe Zintrepid® y fenofibrato, los estudios de la vesícula biliar están indicados y puede considerarse una terapia alternativa de reducción de lípidos.

Otros Fibratos: La seguridad y efectividad de Zintrepid® administrado con fibratos, excepto fenofibrato no han sido estudiadas. Por tanto, el uso concomitante de Zintrepid® y fibratos, excepto fenofibrato, debería evitarse. El uso concomitante de gemfibrozilo está contraindicado

Niacina ($\geq 1\text{g/día}$): Se han observado casos de miopatía/rabdomiólisis con simvastatina coadministrada con dosis modificadoras de lípidos ($\geq 1\text{g/día}$) de niacina. En un estudio clínico (mediana de seguimiento de 3.9 años) que involucró pacientes en alto riesgo de enfermedad cardiovascular y con niveles bien controlados de LDL-C con simvastatina 40mg/día con o sin ezetimiba 10 mg, no hubo un incremento en el beneficio de los resultados cardiovasculares con la adición de dosis modificantes de lípidos ($\geq 1\text{g/día}$) de niacina. Por tanto, el beneficio del uso combinado de simvastatina con niacina debe ser cuidadosamente sopesado contra los riesgos potenciales de la combinación. En adición, en este estudio, la incidencia de miopatía fue aproximadamente 0.24% para pacientes Chinos tomando simvastatina 40 mg o ezetimiba/simvastatina 10/40 mg en comparación con 1.24% para pacientes Chinos tomando simvastatina 40 mg o ezetimiba/simvastatina 10/40 mg administrados de forma concomitante con niacina/laropirant 2g/40 mg. Dado que la única población Asiática evaluada en este estudio fue China, y que la incidencia de miopatía es más alta en pacientes Chinos, que en pacientes no Chinos. La administración concomitante de Zintrepid® con dosis modificantes de lípidos de niacina ($\geq 1\text{g/día}$) no se recomienda en pacientes Asiáticos.

Anticoagulantes: Si Zintrepid® se añade a la terapia con warfarina, otro anticoagulante cumarínico, o fluindiona, el Radio Normalizado Internacional (INR, por sus siglas en inglés) debe ser monitoreado de forma apropiada

Enzimas hepáticas

En estudios controlados en pacientes a los que se les coadministraron ezetimiba y simvastatina se han observado aumentos sucesivos de las transaminasas (al triple o más del límite superior de sus valores normales).

En IMPROVE-IT, 18.144 pacientes con ECC se aleatorizaron para recibir Zintrepid® 10/40 mg diarios (n=9067) o simvastatina 40 mg diarios (n=9077). Durante una mediana de seguimiento de 6,0 años, la incidencia de elevaciones

consecutivas de las transaminasas ($\geq 3 \times \text{ULN}$) fue de 2,5% para Zintrepid® y 2,3% para simvastatina.

En un estudio clínico de 9000 pacientes con enfermedad renal crónica, fueron elegidos al azar, para la administración de Zintrepid® 10/20 mg/día (n=4650) o placebo (n=4620) (seguimiento promedio de 4.9 años), la incidencia de aumentos sucesivos de las transaminasas (al triple o más del límite superior de sus valores normales) fue de 0.7% para Zintrepid® y del 0.6% para el placebo.

Se recomienda hacer pruebas del funcionamiento hepático antes de iniciar el tratamiento con Zintrepid®, y después cuando esté clínicamente indicado. Se debe prestar especial atención a los pacientes que presenten aumentos de las concentraciones de las transaminasas séricas; en ellos, las mediciones se deben repetir tempranamente y con mayor frecuencia. Si las concentraciones de las transaminasas siguen aumentando, particularmente si llegan al triple del límite normal superior y son persistentes, se debe suspender la administración del medicamento. Note que ALT puede ser producida por el músculo, sin embargo el aumento de ALT con CK puede indicar miopatía.

Ha habido raros reportes postmercado de falla hepática fatal y no fatal en pacientes que toman estatinas, incluyendo simvastatina. Si ocurre daño hepático grave con síntomas clínicos y/o hiperbilirrubinemia o ictericia durante el tratamiento con Zintrepid®, interrumpa de inmediato la terapia. Si no se encuentra una etiología alternativa no reinicie Zintrepid®.

Zintrepid® se debe usar con precaución en los pacientes que toman cantidades considerables de alcohol o que tienen antecedentes de enfermedad hepática. Las enfermedades hepáticas activas y los aumentos persistentes de las transaminasas son contraindicaciones para el uso de Zintrepid®.

Insuficiencia hepática

Debido a que se desconocen los efectos de la exposición aumentada a ezetimiba en los pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa, no se recomienda tratar con Zintrepid® a esos pacientes.

Nuevas Interacciones:

Interacciones Con Otros Medicamentos

Zintrepid®:

- No se observó ninguna interacción farmacocinética de importancia clínica cuando se coadministraron ezetimiba y simvastatina.
- Zintrepid® es bioequivalente a la coadministración de ezetimiba y simvastatina.

En un estudio farmacocinético, la administración concomitante de fenofibrato incrementó las concentraciones totales de ezetimiba aproximadamente 1.5 veces. Este incremento no se considera clínicamente significativo. La seguridad y efectividad de ezetimiba coadministrada con fenofibrato ha sido evaluada en un estudio clínico

Otros fibratos: La seguridad y efectividad de Zintrepid® administrado con fibratos, excepto fenofibrato, no ha sido estudiada. Los fibratos pueden incrementar la excreción biliar de colesterol, llevando a la colelitiasis.

La administración de ezetimiba con otros fibratos no ha sido estudiada. En un estudio preclínico en perros, la ezetimiba aumentó el colesterol en la vesícula biliar. Aunque la relevancia de este hallazgo preclínico en humanos es desconocida, la coadministración de Zintrepid® con fibratos, que no sean fenofibrato, no es recomendada hasta que el uso en pacientes sea estudiado.

Ácido fusídico: El riesgo de miopatía/rabdomiólisis puede ser incrementado por la administración concomitante de ácido fusídico.

Amiodarona: El riesgo de miopatía/rabdomiólisis aumenta cuando se coadministran amiodarona con Zintrepid®

Colestiramina: La administración concomitante de colestiramina disminuyó 55% aproximadamente el promedio del área bajo la curva (ABC) de concentración de Ezetimiba total (Ezetimiba + glucurónido de Ezetimiba). Esa interacción puede hacer que sea menor la disminución adicional del C-LDL debida a la coadministración de Zintrepid® y colestiramina.

Bloqueadores de los canales de calcio: El riesgo de miopatía/rabdomiólisis se incrementa por la administración concomitante de verapamilo, diltiazem, o amlodipino

Lomitapida: El riesgo de miopatía/rabdomiólisis puede ser incrementado por la administración concomitante de Lomitapida

Inhibidores moderados del CYP3A4: Los pacientes que toman otros medicamentos etiquetados como que tienen un efecto inhibitorio moderado en el CYP3A4 concomitantemente con Zintrepid®, particularmente en las dosis más altas, pueden tener un riesgo incrementado de miopatía.

Inhibidores del Transportador de Proteína OATP1B1: Simvastatina ácida es un sustrato del transportador de proteína OATP1B1. La administración concomitante

de medicamentos que son inhibidores del transportador de proteína OATP1B1 puede llevar a elevación de las concentraciones plasmáticas de simvastatina ácida y un riesgo aumentado de miopatía.

Inhibidores de la proteína resistente al Cáncer de mama (BCRP): La simvastatina es un sustrato de la proteína transportadora BCRP. La administración concomitante de productos que son inhibidores de BCRP (por ejemplo, elbasvir y grazoprevir) puede dar lugar a un aumento de las concentraciones plasmáticas de simvastatina y un aumento del riesgo de miopatía. Cuando se coadministra simvastatina con un inhibidor de BCRP, puede ser necesario un ajuste de la dosis de Zintrepid®

Niacina: En un estudio realizado en 15 sujetos sanos, la administración concomitante de Zintrepid® (10/20 mg/día por 7 días) provocó un aumento leve en el promedio de las ABCs de niacina (22%) y ácido nicotínúrico (19%) administrado como NIASPAN tabletas de liberación sostenida (1000 mg por 2 días y 2000 mg por 5 días después de un desayuno bajo en grasa). En el mismo estudio, la administración concomitante de NIASPAN aumento ligeramente el promedio de las ABCs de ezetimiba (9%), ezetimiba total (26%), simvastatina (20%) y simvastatina ácida (35%).

Han sido observados casos de miopatía/rabdomiólisis con simvastatina en administración concomitante con dosis modificantes de lípidos (≥ 1 g/día) de niacina

Colchicina: Han habido reportes de miopatía y rabdomiólisis con la administración concomitante de colchicina y Zintrepid® en pacientes con insuficiencia renal. Se recomienda hacer un monitoreo cercano de los pacientes que toman esta combinación.

Otras interacciones

El jugo de toronja contiene uno o más componentes que inhiben la CYP3A4 y pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de los medicamentos metabolizados por la CYP3A4. El efecto del consumo típico de jugo de toronja (250 ml al día) es mínimo (aumento de 13% de la actividad inhibidora de la HMG-CoA reductasa en el plasma, medida por el ABC) y no tiene ninguna importancia clínica. Sin embargo, dado que grandes cantidades de jugo de toronja aumentan significativamente la actividad inhibidora de la HMG-CoA reductasa en el plasma, el jugo de toronja se debe evitar durante el tratamiento con Zintrepid®

Anticoagulantes

En dos estudios clínicos, uno en voluntarios sanos y el otro en pacientes hipercolesterolémicos, 20-40 mg diarios de simvastatina potenciaron ligeramente el efecto de anticoagulantes cumarínicos. El tiempo de protrombina, reportado como la Razón Normalizada Internacional (INR), aumentó sus valores iniciales de 1.7 a 1.8 en los voluntarios sanos y de 2.6 a 3.4 en los pacientes con hipercolesterolemia. En los pacientes que están tomando anticoagulantes cumarínicos se debe determinar el tiempo de protrombina antes de iniciar el tratamiento con Zintrepid® y con suficiente frecuencia durante el principio del tratamiento para asegurarse de que no ocurra ninguna alteración significativa del tiempo de protrombina. Una vez que se haya comprobado que el tiempo de protrombina es estable, se puede seguir vigilando a los intervalos usualmente recomendados en los pacientes tratados con anticoagulantes cumarínicos. Si se cambia la dosificación o se suspende la administración de Zintrepid® se debe repetir ese mismo procedimiento. El tratamiento con simvastatina no se ha asociado con sangrado o con cambios del tiempo de protrombina en pacientes que no están tomando anticoagulantes.

La administración concomitante de ezetimiba (10 mg una vez al día) no tuvo efecto significativo en la biodisponibilidad de warfarina y el tiempo de protombina en un estudio de 12 hombres adultos sanos. Ha habido reportes post-comercialización de un Rango Internacional Normalizado elevado en pacientes a quienes se les adicionó ezetimiba con warfarina o fluindiona. La mayoría de estos pacientes también estaban tomando otros medicamentos

El efecto de Zintrepid® sobre el tiempo de protrombina no ha sido estudiado.

Antiácidos: La administración concomitante de antiácidos disminuyó la tasa de absorción de ezetimiba, pero no tuvo ningún efecto sobre su biodisponibilidad. Esa disminución de la tasa de absorción de ezetimiba no se considera clínicamente importante

3.1.9.10. TOBI® SOLUCIÓN PARA NEBULIZACIÓN 300 mg/5 mL

Expediente : 20054910
Radicado : 2017047274
Fecha : 05/04/2017
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición:

Cada ampolla por 5 mL contiene 300 mg de tobramicina

Forma Farmacéutica: Solución para inhalación

Indicaciones:

- Indicado para el cuidado a largo plazo de los pacientes con fibrosis quística infectados con p. aeruginosa.
- Usada conjuntamente con terapias estándar está indicado para mejorar la función pulmonar
- Reducción de la carga bacteriana y mantener en salud los pacientes con fibrosis quística infectados con p. aeruginosa.

Contraindicaciones:

- Contraindicado en pacientes con una hipersensibilidad a conocida a cualquier aminoglucósido.
- Algunos aminoglucósidos pueden causar daño fetal cuando son administrados a una mujer embarazada.
- Algunos aminoglucósidos atraviesan la placenta y la estreptomycin ha sido asociada con varios informes de sordera total irreversible, bilateral, congénita de niños expuesta in útero.
- Presenta un potencial inherente para causar ototoxicidad.

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

- Modificación de Posología
- Aprobación del Inserto, Información Para Prescribir y Declaración Sucinta de 19 de Enero de 2017.

Nueva Posología:

Tobi solo debe administrarse por inhalación oral. No debe administrarse por ninguna otra vía.

La dosis de Tobi es la misma para todos los pacientes, con independencia de su edad y su peso. La dosis recomendada para los adultos y pacientes pediátricos (a partir de los 6 años de edad) es una ampolla de uso único (300 mg de tobramicina en 5 ml de solución) administrada dos veces al día durante 28 días. TOBI se usa en ciclos alternos de 28 días de medicación seguidos de 28 días sin medicación. El intervalo entre dosis inhaladas sucesivas debe ser lo más próximo posible a 12 horas y no inferior a 6 horas.

No se ha comprobado la seguridad ni la eficacia del producto en los menores de 6 años, en los pacientes con un FEV1 (volumen espiratorio máximo en el primer segundo) <25% o >75% del teórico, ni en los pacientes colonizados por Burkholderia cepacia.

Posología en poblaciones especiales

Pacientes pediátricos (menores de 6 años)

No se pueden ofrecer recomendaciones posológicas para los pacientes pediátricos menores de 6 años, ya que el uso de Tobi no está indicado.

Pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años)

No hay datos suficientes en esta población para respaldar una recomendación a favor o en contra del ajuste posológico. Al utilizar Tobi en pacientes ancianos debe tenerse en cuenta la función renal.

Pacientes con disfunción renal

La tobramicina se elimina fundamentalmente inalterada en la orina, y cabe esperar que la función renal afecte la exposición a la tobramicina. En los estudios clínicos no se han incluido pacientes con concentraciones de creatinina sérica de 2 mg/dl o superiores ni pacientes con concentraciones de nitrógeno ureico en sangre (BUN) de 40 mg/dl o superiores, y no se dispone de datos en esta población que justifiquen una recomendación a favor o en contra del ajuste de la dosis de TOBI.

Pacientes con disfunción hepática

No se han realizado estudios en pacientes con disfunción hepática. No se prevé que la disfunción hepática afecte la exposición a la tobramicina, pues esta sustancia no se metaboliza.

Pacientes receptores de un trasplante de órgano

No existen datos suficientes sobre el uso de Tobi después de un trasplante de órgano.

Modo de administración

Tobi se suministra en ampollas de plástico monodosis, listas para usar. Cada ampolla contiene 300 mg de tobramicina. Las ampollas (cuyo número puede diferir de un país a otro) se suministran dentro de un sobre de aluminio. TOBI se administra por inhalación durante 15 minutos, aproximadamente, mediante el nebulizador de mano reutilizable PARI LC PLUS™ y un compresor adecuado. El compresor es adecuado si al conectarlo al nebulizador PARI LC PLUS™ proporciona un flujo de 4 a 6 litros/minuto o una contrapresión de 110 a 217 kPa. No se ha estudiado suficientemente el uso de Tobi con nebulizadores distintos de PARI LC PLUS™.

En los pacientes que estén recibiendo varios tratamientos respiratorios distintos, se recomienda administrarlos en el siguiente orden: broncodilatador, fisioterapia torácica, otros medicamentos inhalados y, por último, Tobi.

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

- **Modificación de Posología**
- **Aprobación del Inserto, Información Para Prescribir y Declaración Sucinta de 19 de Enero de 2017.**

Nueva Posología:

Tobi solo debe administrarse por inhalación oral. No debe administrarse por ninguna otra vía.

La dosis de Tobi es la misma para todos los pacientes, con independencia de su edad y su peso. La dosis recomendada para los adultos y pacientes pediátricos (a partir de los 6 años de edad) es una ampolla de uso único (300 mg de tobramicina en 5 ml de solución) administrada dos veces al día durante 28 días. TOBI se usa en ciclos alternos de 28 días de medicación seguidos de 28 días sin medicación. El intervalo entre dosis inhaladas sucesivas debe ser lo más próximo posible a 12 horas y no inferior a 6 horas.

No se ha comprobado la seguridad ni la eficacia del producto en los menores de 6 años, en los pacientes con un FEV1 (volumen espiratorio máximo en el primer segundo) <25% o >75% del teórico, ni en los pacientes colonizados por *Burkholderia cepacia*.

Posología en poblaciones especiales

Pacientes pediátricos (menores de 6 años)

No se pueden ofrecer recomendaciones posológicas para los pacientes pediátricos menores de 6 años, ya que el uso de Tobi no está indicado.

Pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años)

No hay datos suficientes en esta población para respaldar una recomendación a favor o en contra del ajuste posológico. Al utilizar Tobi en pacientes ancianos debe tenerse en cuenta la función renal.

Pacientes con disfunción renal

La tobramicina se elimina fundamentalmente inalterada en la orina, y cabe esperar que la función renal afecte la exposición a la tobramicina. En los estudios clínicos no se han incluido pacientes con concentraciones de creatinina sérica de 2 mg/dl o superiores ni pacientes con concentraciones de nitrógeno ureico en sangre (BUN) de 40 mg/dl o superiores, y no se dispone de datos en esta

población que justifiquen una recomendación a favor o en contra del ajuste de la dosis de TOBI.

Pacientes con disfunción hepática

No se han realizado estudios en pacientes con disfunción hepática. No se prevé que la disfunción hepática afecte la exposición a la tobramicina, pues esta sustancia no se metaboliza.

Pacientes receptores de un trasplante de órgano

No existen datos suficientes sobre el uso de Tobi después de un trasplante de órgano.

Modo de administración

Tobi se suministra en ampollas de plástico monodosis, listas para usar. Cada ampolla contiene 300 mg de tobramicina. Las ampollas (cuyo número puede diferir de un país a otro) se suministran dentro de un sobre de aluminio. TOBI se administra por inhalación durante 15 minutos, aproximadamente, mediante el nebulizador de mano reutilizable PARI LC PLUS™ y un compresor adecuado. El compresor es adecuado si al conectarlo al nebulizador PARI LC PLUS™ proporciona un flujo de 4 a 6 litros/minuto o una contrapresión de 110 a 217 kPa. No se ha estudiado suficientemente el uso de Tobi con nebulizadores distintos de PARI LC PLUS™.

En los pacientes que estén recibiendo varios tratamientos respiratorios distintos, se recomienda administrarlos en el siguiente orden: broncodilatador, fisioterapia torácica, otros medicamentos inhalados y, por último, Tobi.

3.1.9.11. REVOLADE® TABLETAS 25mg REVOLADE® TABLETAS 50mg

Expediente : 20019167/ 20019264
Radicado : 2017009823/ 2017009824
Fecha : 27/01/2017
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición:

- Cada tableta recubierta contiene 25mg de eltrombopag olamina equivalente a eltrombopag como ácido libre de eltrombopag
- Cada tableta recubierta contiene 50mg de eltrombopag olamina equivalente a eltrombopag como ácido libre de eltrombopag

Forma Farmacéutica: Tabletas Recubiertas

Indicaciones:

Revolade® está indicado en el tratamiento de pacientes con púrpura trombocitopénica idiopática crónica (ITP, por sus siglas en inglés) a fin de incrementar el recuento plaquetario y reducir o prevenir hemorragias en pacientes que han tenido una respuesta insuficiente al tratamiento con corticoides o inmunoglobulinas o que han presentado eventos adversos serios con estos.

Revolade® está indicado en pacientes con hepatitis crónica por infección viral c (HCV, por sus siglas en inglés) que cursen con trombocitopenia para:

- Permitir el inicio de la terapia basada en interferón
- Optimizar la terapia basada en interferón.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al medicamento.
- Embarazo.
- Lactancia.
- No se recomienda en niños menores de 18 años por no contar con suficientes datos de seguridad y eficacia.

Precauciones y advertencias:

No se han establecido la eficacia y la seguridad del eltrombopag en otros trastornos trombocitopénicos, como la trombocitopenia secundaria a quimioterapia y los síndromes mielodisplásicos (smd).

Supervisión hepática: el tratamiento con eltrombopag puede causar anomalías analíticas hepatobiliares. En los estudios clínicos que se llevaron a cabo en pacientes adultos y con pti crónica tratados con eltrombopag se observaron aumentos en los valores séricos de alanina-aminotransferasa (alt), aspartato-aminotransferasa (ast) y bilirrubina indirecta.

Estas anomalías fueron en su mayoría leves (grado 1-2) y reversibles, y no se acompañaron de síntomas de importancia clínica que indicaran un deterioro de la función hepática. En dos estudios comparativos con placebo en adultos con pti crónica se notificaron eventos adversos de elevación de la alt en el 5,7% de los pacientes del grupo del eltrombopag y en el 4,0% de los pacientes del grupo del placebo.

En dos estudios clínicos comparativos en pacientes trombocitopénicos con infección por el hcv se notificaron valores de ALT o Ast = 3 x Isn en el 34% de los pacientes del grupo del eltrombopag y en el 38% del grupo del placebo. la administración de eltrombopag en combinación con peginterferón/ribavirina se asocia a hiperbilirrubinemia indirecta. En

total, se notificaron valores de bilirrubina total = $1,5 \times \text{lsn}$ en el 76% de los pacientes del grupo del eltrombopag y en el 50% del grupo del placebo.

Deben medirse las concentraciones séricas de ALT, AST y bilirrubina antes de iniciar el tratamiento con eltrombopag, cada dos semanas durante la fase de ajuste de dosis y mensualmente una vez alcanzada una dosis estable. en presencia de hiperbilirrubinemia, se debe analizar la bilirrubina fraccionada. en caso de anomalías en las pruebas de función hepática, es necesario repetir los análisis en el plazo de tres a cinco días. si las alteraciones se confirman, se harán pruebas de función hepática de control hasta que los resultados se normalicen, se estabilicen o vuelvan a los valores iniciales. se debe interrumpir el tratamiento con eltrombopag si aumentan los valores de alt (= 3 x lsn en pacientes con función hepática normal o = 3 x valor inicial en pacientes con elevación de las transaminasas antes del tratamiento) y si el aumento cumple cualquiera de las siguientes condiciones:

- Es progresivo.
- Persiste durante al menos cuatro semanas.
- Se acompaña de hiperbilirrubinemia directa.
- Se acompaña de síntomas de hepatopatía o signos de descompensación hepática.

La administración de eltrombopag a pacientes con hepatopatía debe hacerse con precaución. En los pacientes con pti o aas y disfunción hepática, el tratamiento con el eltrombopag debe comenzar con una dosis más baja.

Descompensación hepática (administración junto con interferón):

Durante el tratamiento con interferón alfa, los pacientes con infección crónica por el hcv y cirrosis corren el riesgo de sufrir descompensación hepática, que en algunos casos puede llegar a ser mortal. en dos estudios clínicos comparativos en pacientes trombocitopénicos con infección por el hcv que recibieron eltrombopag para conseguir el recuento de plaquetas necesario para el tratamiento antiviral, las observaciones toxicológicas indicativas de descompensación hepática fueron más frecuentes en el grupo del eltrombopag (13%) que en el grupo del placebo (7%). el riesgo de descompensación hepática fue mayor en los pacientes con hipoalbuminemia ($< 3,5$ g/l) o una puntuación inicial ≥ 10 en el índice meld (model for end-stage liver disease). los pacientes con estas características deben ser objeto de una vigilancia estrecha para detectar signos y síntomas de descompensación hepática. consúltense los criterios de suspensión del tratamiento en la información general para la prescripción del interferón. en caso de que se suspenda el tratamiento antiviral por descompensación hepática, deberá suspenderse también el tratamiento con eltrombopag.

Complicaciones trombóticas o tromboembólicas:

Una cifra de plaquetas por encima del intervalo normal supone un riesgo teórico de complicaciones trombóticas o tromboembólicas. En los ensayos clínicos en pacientes con pti se han observado eventos tromboembólicos con cifras bajas y normales de plaquetas.

En los pacientes con factores de riesgo conocidos de tromboembolia (como el factor v leiden, la deficiencia de atiii o el síndrome antifosfolipídico), la administración de eltrombopag debe hacerse con precaución. se hará un seguimiento estrecho del recuento de plaquetas y, si supera los valores deseados, se valorará la posibilidad de reducir la dosis o suspender el tratamiento con eltrombopag.

En estudios en adultos con pti se observaron 21 eventos trombóticos o tromboembólicos (ete) en 17 de 446 pacientes (3,8%). Estos ete consistieron en: embolia (incluida la embolia pulmonar), trombosis venosa profunda, accidente isquémico transitorio, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular (acv) isquémico y sospecha de déficit neurológico prolongado y reversible de origen isquémico.

El eltrombopag no debe usarse en pacientes con disfunción hepática (puntuación = 5 en la escala de child-pugh) a menos que el beneficio esperado justifique el riesgo identificado de trombosis venosa portal. Cuando el tratamiento se considere oportuno, la administración de eltrombopag a pacientes con disfunción hepática debe hacerse con precaución.

en dos estudios comparativos en pacientes trombocitopénicos con infección por el hcv que recibieron tratamiento con interferón, presentaron ete 31 de los 955 pacientes (3%) tratados con eltrombopag y 5 de los 484 pacientes (1%) del grupo del placebo. el ete más frecuente en los dos grupos de tratamiento fue la trombosis venosa portal (1% de los pacientes del grupo del eltrombopag y menos del 1% de los pacientes del grupo del placebo). no se observó una relación temporal específica entre el comienzo del tratamiento y la aparición de los ete. la mayoría de los ete se resolvieron y no motivaron la suspensión del tratamiento antiviral.

En un estudio comparativo en pacientes con trombocitopenia y hepatopatía crónica (n = 288, población de seguridad) sometidos a procedimientos invasivos programados, el riesgo de trombosis venosa portal aumentó en los pacientes tratados con 75 mg de eltrombopag una vez al día durante 14 días. Presentaron ete seis de los 143 adultos (4%) con hepatopatía crónica que recibieron eltrombopag (todos en el sistema venoso portal) y dos de los 145 pacientes (1%) del grupo del placebo (uno en el sistema venoso portal y el otro un infarto de miocardio). cinco pacientes tratados con eltrombopag presentaron un ete en los 14 días siguientes a la última dosis de eltrombopag y con un recuento de plaquetas > 200.000/μl.

El eltrombopag no está indicado para el tratamiento de la trombocitopenia en pacientes con hepatopatía crónica que se estén preparando para un procedimiento invasivo.

Hemorragia después de suspender el tratamiento con eltrombopag:

En la mayoría de los pacientes, el recuento de plaquetas vuelve a los valores iniciales en el plazo de dos semanas desde la suspensión del tratamiento con eltrombopag, lo cual aumenta el riesgo de hemorragia y en algunos casos provoca efectivamente hemorragias. tras la interrupción del tratamiento con eltrombopag se debe hacer un seguimiento semanal del recuento de plaquetas durante cuatro semanas.

Neoplasias malignas y progresión de neoplasias malignas:

Existe la preocupación teórica de que los agonistas del tpor puedan estimular la progresión de neoplasias malignas hematopoyéticas preexistentes, como los smd. En los ensayos clínicos en adultos con pti (n = 493) o infección por el hcv (n = 1439) no se detectaron diferencias en cuanto a la incidencia de neoplasias malignas en general, y hematológicas en particular, entre los pacientes tratados con placebo y los tratados con eltrombopag. Esto coincide con la información de las investigaciones preclínicas en las que la incubación de líneas celulares de smd, de diversas leucemias y de tumores sólidos (colon, próstata, ovario y pulmón) con eltrombopag no dio lugar a una proliferación de células malignas.

Cataratas:

En los estudios toxicológicos del eltrombopag en roedores se observaron cataratas. Se recomienda vigilar la posible aparición de cataratas.

En estudios comparativos en pacientes trombocitopénicos con infección por el hcv que recibieron tratamiento con interferón (n = 1439), el 8% de los pacientes del grupo del eltrombopag y el 5% de los del grupo del placebo presentaron cataratas de nueva aparición o empeoramiento de cataratas ya existentes al inicio.

El interesado presenta ante la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos la aprobación de los siguientes puntos para los productos de la referencia:

- Modificación de Dosificación
- Modificación de Reacciones Adversas

Nueva Modificación

Pacientes pediátricos de 1 a 5 años:

La dosis inicial recomendada de Revolade es de 25 mg una vez al día.

En los pacientes pediátricos de 1 a 5 años con PTI y de ascendencia asiática oriental (como chinos, japoneses, taiwaneses, coreanos o tailandeses), la dosis inicial de Revolade será de 25 mg diariamente

Nuevas Reacciones Adversas:

Reacciones adversas identificadas: población de los estudios sobre PTI (adultos)

Infecciones e infestaciones	
Frecuentes	Faringitis, infección urinaria
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	Náuseas, diarrea
Frecuentes	Sequedad de boca, vómitos
Trastornos oculares	
Frecuentes	Cataratas
Trastornos hepato biliares	
Frecuentes	Aspartato-aminotransferasa elevada, alanina-aminotransferasa elevada
Infrecuentes	Lesión hepática inducida por el medicamento (farmacógena)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes	Alopecia, exantema
Trastornos osteomusculares musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Frecuentes	Dolor de espalda, dolor torácico osteomuscular, dolor osteomuscular, mialgia

Reacciones adversas identificadas: Población de los estudios sobre hepatitis C (Revolade en combinación con tratamiento antiviral con interferón)

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Muy frecuentes	Anemia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuentes	Falta de apetito
Trastornos psiquiátricos	
Muy frecuentes	Insomnio
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes	Cefalea
Trastornos oculares	
Frecuentes	Cataratas
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Muy frecuentes	Tos
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	Náuseas, diarrea
Trastornos hepato biliares	
Frecuentes	Hiperbilirrubinemia
Frecuentes	Lesión hepática farmacológica
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuentes	Prurito, alopecia
Frecuentes	Exantema
Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo	
Muy frecuentes	Mialgia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes	Cansancio, pirexia, escalofríos, astenia, edema periférico, síndrome pseudogripal

Reacciones adversas identificadas: población de los estudios sobre AAS:

Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes	Cefalea
Trastornos oculares	
Frecuente	Cataratas
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Muy frecuentes	Tos, disnea, dolor bucofaríngeo, rinorrea
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	Dolor abdominal, diarrea, náuseas
Trastornos hepatobiliares	
Muy frecuentes	Aminotransferasas elevadas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuentes	Equimosis
Frecuentes	Exantema
Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo	
Muy frecuentes	Artralgia, espasmos musculares, dolor en las extremidades
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes	Mareos, cansancio, neutropenia febril, pirexia

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

3.1.9.12. NUVARING® ANILLO VAGINAL

Expediente : 19987333
 Radicado : 2017038901
 Fecha : 22/03/2017
 Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S.

Composición: Cada anillo contiene 11.7mg de Etonogestrel + 2.7mg de Etinilestradiol

Forma farmacéutica: Anillo Vaginal

Indicaciones: Anticonceptivo

Contraindicaciones: Nuvaring® no deberá ser utilizado en presencia de cualquiera de las condiciones que se enumeran a continuación. En el caso de aparecer por primera vez cualquiera de estas condiciones durante el uso de nuvaring®, se lo deberá extraer de inmediato.

- no debe utilizarse en mujeres fumadoras mayores de 35 años
- presencia o antecedentes de trombosis venosa, con o sin embolismo pulmonar.
- presencia o antecedentes de trombosis arterial (por ejemplo accidente cerebrovascular, infarto del miocardio) o pródromos de una trombosis (por ejemplo angina de pecho o ataque isquémico transitorio).
- predisposición conocida a la trombosis venosa o arterial, con o sin afectación hereditaria tal como la resistencia a la proteína c activada (pca), la deficiencia de antitrombina-iii, deficiencia de proteína c, deficiencia de proteína s, hiperhomocisteinemia y anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico).
- cirugía mayor con inmovilización prolongada
- antecedentes de migraña con síntomas neurológicos focales.
- diabetes mellitus con compromiso vascular.
- la presencia de un factor de riesgo severo o de múltiples factores de riesgo para trombosis venosa o arterial también puede constituir una contraindicación
- pancreatitis o antecedentes de la misma si está asociada con hipertrigliceridemia severa.
- presencia o antecedentes de enfermedad hepática severa en la medida en que los valores de la función hepática no se hayan normalizado.
- presencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos).
- conocimiento o sospecha de malignidades de los órganos genitales o las mamas influenciadas por los esteroides sexuales sangrado vaginal no diagnosticado.
- conocimiento o sospecha de embarazo.
- hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los componentes de nuvaring®
- nuvaring® está contraindicado para uso con el régimen de combinación de medicamentos contra virus de la hepatitis c (vcu) ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con o sin dasabuvir

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

- Modificación en el modo de administración
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de interacciones
- Inserto versión 01-2017
- Información para prescribir versión 01-2017

Modificación en el modo de administración

Como utilizar Nuvaring®

Nuvaring® puede ser insertado en la vagina por la misma mujer. El médico deberá informar a la mujer respecto de la forma de insertar y extraer Nuvaring®. La mujer deberá elegir la posición que le sea más cómoda para su inserción, por ejemplo, de pie con una pierna levantada, en cuclillas o recostada. Deberá comprimir el anillo Nuvaring® e insertarlo en la vagina hasta que lo sienta cómodo. La posición exacta de Nuvaring® en la vagina no es decisiva para el efecto anticonceptivo del anillo.

Una vez que Nuvaring® haya sido insertado (ver 'Cómo iniciar el uso de Nuvaring®') se deja en la vagina en forma continua durante 3 semanas. Recomiende a las pacientes verificar regularmente la presencia de Nuvaring® en la vagina (por ejemplo antes y después de una relación sexual). Si Nuvaring® es expulsado accidentalmente, la mujer deberá seguir las instrucciones dadas en la sección 4.2.3 “¿Qué hacer si el anillo estuvo temporalmente fuera de la vagina?” (Para más información ver también la sección 4.4.7 “Expulsión”).

Nuvaring® debe ser extraído después de 3 semanas de uso el mismo día de la semana en el que el anillo fue insertado. Después de un período de una semana sin usar el anillo, se inserta otro anillo (por ejemplo, si NUVARING® se inserta un miércoles alrededor de las 22 horas, el anillo deberá ser extraído también un miércoles, 3 semanas después, aproximadamente a las 22 horas. El miércoles siguiente se deberá insertar un nuevo anillo). Nuvaring® puede ser extraído enganchando el anillo con el dedo índice o sujetando el anillo entre los dedos índice y medio y tirando del mismo (Figura 5). El anillo usado deberá ser colocado en el sobre (mantener fuera del alcance de los niños y mascotas) y ser desechado como se describe en el Punto 6.6. El sangrado por supresión usualmente comienza dos a tres días después de la extracción de Nuvaring® y puede no haber finalizado completamente antes de insertar el siguiente anillo.

Uso con otros productos vaginales

Nuvaring® puede interferir con la colocación y posición correctas de ciertos métodos de barrera femeninos como diafragma, capuchón cervical o condón femenino. Estos métodos no deben utilizarse como métodos de respaldo con Nuvaring®.

Nuevas advertencias:

Si se presentan cualquiera de las condiciones/factores de riesgo mencionados a continuación, se deberán considerar los beneficios del uso de NUVARING® frente a los posibles riesgos para cada mujer en particular y discutirlos con la paciente antes de que decida comenzar a utilizarlo. En el caso de que se agrave, exacerbe o aparezca por primera vez cualquiera de estas condiciones o factores de riesgo, la mujer deberá consultar al médico. El médico deberá, entonces, decidir si se debe discontinuar su uso.

1. Trastornos circulatorios

- El uso de anticonceptivos hormonales combinados (AHCs) ha sido asociado con la ocurrencia de trombosis venosa (trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar) y trombosis arterial y complicaciones asociadas, algunas veces con consecuencias fatales. El uso de AHCs conlleva mayor riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) en comparación con el no uso. El mayor riesgo de TEV es más elevado durante el primer año de uso de un AHC. Los datos de un gran estudio de seguridad prospectivo, de cohorte de varios anticonceptivos orales combinados (AOCs) sugiere que el riesgo incrementado en comparación con el de las no usuarias de AOCs es mayor durante los primeros 6 meses de uso de los AOC y está presente después de iniciar un AOC o reiniciar (Seguido de un intervalo libre de píldoras, de 4 semanas o mayor) el mismo AOC o un AOC diferente. Este riesgo aumentado de TEV, es inferior al riesgo en el embarazo, el cual se calcula que es de 5 a 20 casos cada 10.000 años-mujer (WY, por sus siglas en inglés). El TEV es fatal en el 1-2% de los casos.

- La figura a continuación muestra el riesgo de desarrollar un TEV para mujeres que no están embarazadas y que no usan AHCs, para mujeres que utilizan AHC, mujeres embarazadas, y para mujeres en período de postparto. Para poner en perspectiva el riesgo de desarrollar TEV: Si 10.000 mujeres que no están embarazadas y que no utilizan AHCs son seguidas durante un año, entre 1 y 5 de estas mujeres desarrollarán un TEV.

- En estudios requeridos o patrocinados por agencias regulatorias, las usuarias de NUVARING® tuvieron un riesgo de TEV similar a las usuarias de AOCs (Ver tabla a continuación sobre tasas de riesgo ajustadas). El estudio Transatlántico de Vigilancia Activa en Seguridad Cardiovascular de Nuvaring® (TASC, por sus siglas en inglés), un gran estudio prospectivo observacional, investigó el riesgo de TEV para nuevas usuarias, en intercambio de otros métodos, y aquellas que reinician Nuvaring® y AOCs en una población que es representativa de las usuarias clínicas de rutina. Las mujeres fueron monitoreadas por 24 a 28 meses. Los resultados mostraron un riesgo similar de TEV entre usuarias de NUVARING® (Incidencia de TEV de 8.3 por 10.000 WY) y mujeres utilizando AOCs (Incidencia de TEV de 9.2 por 10.000 WY). Para mujeres utilizando AOCs, excluyendo desogestrel (DSG), gestodeno (GSD) y drospirenona (DRSP), la incidencia de TEV fue de 8.5 por 10.000 WY.

- Un estudio retrospectivo de cohorte utilizando datos de los 4 planes de salud en los Estados Unidos (“Estudio financiado por la FDA”) mostró una incidencia de TEV para nuevas usuarias de Nuvaring® de 11.4 eventos por 10.000 WY y para nuevas usuarias de un AOC que contenía levonogestrel (LNG) de 9.2 eventos por 10.000 WY.

Riesgo Estimado de Tromboembolismo Venoso (Riesgo Relativo) en Usuarias de NUVARING® en Comparación con Usuarias de Anticonceptivos Orales Combinados (AOCs).

- Muy raramente se han informado casos de trombosis en otros vasos sanguíneos, por ej. venas y arterias hepáticas, mesentéricas, renales, cerebrales o retinales, en las usuarias de AHCs.
- Los síntomas de eventos tromboticos/tromboembólicos venosos o arteriales o de un accidente cerebrovascular pueden incluir: dolor y/o edema unilateral en miembros inferiores; dolor torácico severo repentino, con o sin irradiación al brazo izquierdo; dificultad respiratoria repentina; tos de comienzo súbito; cualquier cefalea inusual, severa, prolongada; pérdida repentina de la visión en forma parcial o total; diplopia; disartria o afasia, vértigo, síncope con o sin epilepsia focal, debilidad o entumecimiento muy marcado que afecta repentinamente un lado o una parte del cuerpo, trastornos motores, abdomen 'agudo'.
- El riesgo de tromboembolismo venoso aumenta con:
 - Aumento de la edad;
 - Antecedentes familiares positivos (es decir, un hermano o progenitor que alguna vez haya tenido tromboembolismo venoso a una edad relativamente joven), Si se sospecha predisposición hereditaria, la mujer deberá ser derivada a un especialista para asesoramiento antes de que ella tome una decisión sobre el uso de cualquier anticonceptivo hormonal;
 - Inmovilización prolongada, cirugía mayor, cualquier cirugía de miembros inferiores, o trauma mayor. En estos casos, se recomienda interrumpir el uso de anticonceptivos hormonales (en el caso de cirugía electiva por lo menos con cuatro semanas de anticipación) y no reanudarlo hasta dos semanas después de recuperar la movilidad por completo.
 - Obesidad (índice de masa corporal superior a 30 kg/m²);
 - Y posiblemente también con tromboflebitis superficial y venas varicosas. No hay consenso sobre el posible papel de estas condiciones en la etiología de la trombosis venosa.
- El riesgo de complicaciones tromboembólicas arteriales aumenta con:
 - Aumento de la edad;
 - El tabaquismo (el riesgo es mayor cuanto mayor sea el consumo de tabaco y la edad, especialmente en mujeres mayores de 35 años)
 - dislipoproteinemia;
 - obesidad (índice de masa corporal superior a 30 kg/m²);
 - hipertensión
 - migraña;
 - cardiopatía valvular;
 - fibrilación auricular;
 - antecedentes familiares positivos (es decir, un hermano o progenitor que alguna vez haya tenido tromboembolismo venoso a una edad relativamente joven), Si se sospecha predisposición hereditaria, la mujer deberá ser derivada a un especialista para asesoramiento antes de que ella tome una decisión sobre el uso de cualquier anticonceptivo hormonal;

- Los factores bioquímicos que pueden ser indicio de predisposición hereditaria o adquirida para trombosis venosa o arterial incluyen resistencia a la Proteína C Activada (PCA), hiperhomocisteinemia, deficiencia de antitrombina-III, deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S, anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico).

Otras condiciones médicas que han sido asociadas con eventos adversos circulatorios incluyen diabetes mellitus, lupus eritematoso sistémico, síndrome urémico hemolítico, enfermedad intestinal inflamatoria crónica (enfermedad de Crohn o colitis ulcerativa) y enfermedad de células falciformes.

- Debe considerarse el aumento de riesgo de tromboembolismo en el puerperio (Ver Sección 4.6 para Embarazo y Lactancia)

- Un aumento de la frecuencia o la severidad de la migraña durante el uso de anticonceptivos hormonales (que puede ser prodrómico de un evento cerebrovascular) puede ser una razón para interrumpir de inmediato el uso de anticonceptivos hormonales.

- Debe advertirse a las mujeres que estén utilizando anticonceptivos hormonales combinados (AHC sobre contactar a su médico en caso de posibles síntomas de trombosis. En caso de trombosis sospechada o confirmada, el uso de AHC debe ser discontinuado. Debe iniciarse anticoncepción adecuada debido a la teratogenicidad de la terapia anticoagulante (cumarinas),

2. Tumores

- El factor de riesgo más importante para cáncer de cuello de útero es la infección por VPH (Virus del papiloma humano) persistente. Algunos estudios epidemiológicos han indicado que el uso de AOCs a largo plazo puede contribuir aún más a este aumento del riesgo pero todavía existe controversia acerca del grado en el cual este hallazgo es atribuible a efectos confusos, por ej. screening cervical y conducta sexual, incluido el uso de anticonceptivos de barrera. Se desconoce la relación entre este efecto y Nuvaring®.

- Un meta-análisis de 54 estudios epidemiológicos informó que existe un ligero aumento del riesgo relativo ($RR = 1,24$) de que se diagnostique cáncer de mama en mujeres que actualmente emplean AOCs. Este aumento del riesgo desaparece gradualmente durante el curso de los 10 años posteriores al cese del uso de AOCs. Debido a que el cáncer de mama es raro en mujeres de menos de 40 años, el aumento en el número de diagnósticos de cáncer de mama en usuarias actuales y recientes de AOCs es bajo en relación con el riesgo global de cáncer de mama. Los casos de cáncer de mama diagnosticados en usuarias de AOCs tienden a ser clínicamente menos avanzados que los diagnosticados en mujeres que nunca los utilizaron. El patrón observado de riesgo aumentado puede deberse a un diagnóstico más precoz de cáncer de mama entre las usuarias de AOCs, los efectos biológicos de los mismos o a una combinación de ambos.

- En raros casos, se han observado tumores hepáticos benignos y, aún más raramente, malignos, en usuarias de AOCs. En casos aislados, estos tumores han causado

hemorragias intraabdominales con riesgo de vida. Por lo tanto, en el diagnóstico diferencial de usuarias de NUVARING® que presentaran dolor severo en abdomen alto, hepatomegalia o signos de hemorragia intraabdominal, se deberá considerar la existencia de un tumor hepático.

3. Hepatitis C

Durante los ensayos clínicos con el régimen de combinación de medicamentos contra hepatitis C (VHC) ombitasvir / paritaprevir / ritonavir con y sin dasabuvir, las elevaciones de ALT superiores a 5 veces el límite superior normal (LSN) fueron significativamente más frecuentes en las mujeres que utilizan medicamentos que contienen etinilestradiol tales como los anticonceptivos hormonales combinados. Nuvaring® debe suspenderse antes de iniciar el tratamiento con el régimen de combinación de fármacos ombitasvir / paritaprevir / ritonavir con o sin dasabuvir. Nuvaring® puede reiniciarse aproximadamente 2 semanas después de la finalización del tratamiento con el régimen de combinación de medicamentos.

4. Otras condiciones

- Las mujeres con hipertrigliceridemia, o antecedentes familiares de la misma, pueden tener mayor riesgo de pancreatitis durante el uso de anticonceptivos hormonales.
- Si bien en muchas mujeres que usan anticonceptivos hormonales se han observado pequeños aumentos de la presión arterial, rara vez estos son clínicamente relevantes. No ha sido establecida una relación definitiva entre el uso de anticonceptivos hormonales y la hipertensión clínica. Sin embargo, si durante el uso de Nuvaring® se presenta hipertensión clínicamente significativa de manera sostenida, es prudente que el médico suspenda el uso del anillo y trate la hipertensión. Cuando se considere apropiado, se puede reanudar el uso de Nuvaring® si se logran valores normales de la presión arterial con el tratamiento antihipertensivo.
- Se ha informado la manifestación o agravamiento de las siguientes condiciones tanto durante el embarazo como durante el uso de anticonceptivos hormonales, aunque no se ha demostrado en forma concluyente una asociación con su uso: ictericia y/o prurito relacionado con colestasis; formación de cálculos biliares; porfiria; lupus eritematoso sistémico; síndrome urémico hemolítico; corea de Sydenham; herpes gestacional; pérdida de la audición por otosclerosis, angioedema (hereditario).
- Las alteraciones agudas o crónicas de la función hepática pueden requerir la interrupción del uso de Nuvaring® hasta que los marcadores de la función hepática se normalicen. La recurrencia de ictericia colestática y/o prurito relacionado con colestasis, que aparecieron por primera vez durante el embarazo o coincidieron con el uso previo de esteroides sexuales requiere la discontinuación del anillo.
- Si bien los estrógenos y los progestágenos pueden tener un efecto sobre la resistencia periférica a la insulina y la tolerancia a la glucosa, no se ha demostrado la necesidad de alterar el régimen terapéutico en pacientes con diabetes que utilizan anticonceptivos hormonales en dosis bajas. Sin embargo, las mujeres con diabetes que usan Nuvaring®

deberán ser monitoreadas con cuidado, especialmente durante los primeros meses de uso.

- La enfermedad de Crohn y la colitis ulcerativa han sido reportadas en asociación con el uso de anticonceptivos hormonales.
- Ocasionalmente, puede presentarse cloasma, en especial en mujeres con antecedentes de cloasma gravídico. Las mujeres con tendencia al cloasma deberán evitar la exposición al sol o a los rayos ultravioleta durante el uso de Nuvaring®.
- Si una mujer padece cualquiera de las siguientes condiciones no podrá insertarse NUVARING® en forma correcta o podrá de hecho perder el anillo: prolapso uterino, cistocele y/o rectocele, constipación severa o crónica.

En muy raras ocasiones se ha reportado que Nuvaring® es insertado de forma inadvertida en la uretra y que posiblemente termine en la vejiga. Por tanto, la inserción incorrecta debe considerarse en el diagnóstico diferencial en caso de síntomas de cistitis.

- Durante el uso de Nuvaring®, las mujeres ocasionalmente pueden experimentar vaginitis. No existen indicios de que la eficacia de Nuvaring® se vea afectada por el tratamiento de la vaginitis, ni que el uso de Nuvaring® afecte el tratamiento de la vaginitis.
- En muy raras ocasiones ha sido reportado que el anillo se adhiera al tejido vaginal, necesitando remoción por un profesional de la salud. En algunos casos, cuando el tejido había crecido sobre el anillo, la eliminación fue lograda cortando el anillo sin incisión del tejido vaginal suprayacente.
- Observe cuidadosamente a las mujeres con historia de depresión y discontinúe NuvaRing si la depresión recurre o se empeora.
- Efectos sobre las globulinas transportadoras: El componente estrógeno puede elevar las concentraciones de globulina transportadora de tiroxina, globulina transportadora de hormonas sexuales y la globulina transportadora de cortisol. La terapia de reemplazo con hormonas tiroideas o cortisol puede necesitar reajuste.
- Síndrome de Shock Tóxico (SST): Casos de SST se han reportado por las usuarias de NuvaRing. El SST se ha asociado con los tampones y ciertos anticonceptivos de barrera, y, en algunos casos en los que las usuarias de NuvaRing también estaban usando tampones. No se ha establecido una relación causal entre el uso de NuvaRing y SST. Si una paciente exhibe signos o síntomas de SST, consideren la posibilidad de este diagnóstico e iniciar una evaluación médica adecuada y el tratamiento.

Nuevas interacciones: Interacciones con otros medicamentos

Nota: La información para prescribir de medicamentos concomitantes deberá ser consultada para identificar interacciones potenciales.

Las interacciones entre anticonceptivos hormonales y otros medicamentos pueden dar lugar a hemorragia inesperada y/o falla anticonceptiva. Se han comunicado las siguientes interacciones en la literatura.

Metabolismo hepático: pueden producirse interacciones con medicamentos o herbales que inducen enzimas microsomales, específicamente enzimas citocromo P450 (CYP)

los cuales pueden dar como resultado un aumento de la depuración que reduce las concentraciones plasmáticas de las hormonas sexuales y podrían reducir la efectividad de anticonceptivos hormonales combinados, incluyendo NUVARING®. Estos productos incluyen fenitoína, fenobarbital, primidona, bosentan, carbamazepina, rifampicina, y posiblemente también oxcarbazepina, topiramato, felbamato, griseofulvina, algunos inhibidores de proteasa de VIH (por ejemplo ritonavir) e inhibidores de transcriptasa reversa (por ejemplo efavirenz) y productos que contienen hierba de San Juan).

La inducción enzimática puede ocurrir después de unos pocos días de tratamiento. La inducción enzimática máxima es generalmente observada dentro de unas pocas semanas. Después de la discontinuación de la terapia con medicamentos, la inducción enzimática puede durar alrededor de 28 días.

Cuando son coadministrados con anticonceptivos hormonales, muchas combinaciones de inhibidores de proteasa de VIH (por ejemplo nelfinavir) e inhibidores de transcriptasa reversa no nucleósidos (por ejemplo nevirapina) y/o combinaciones con medicamentos para tratamiento contra virus de Hepatitis C (VHC) (por ejemplo boceprevir, telaprevir) pueden incrementar o reducir concentraciones plasmáticas de progestinas, incluyendo etonogestrel, o estrógeno. El efecto neto de estos cambios podría ser clínicamente relevante en algunos casos. Las mujeres que reciben algunos de los productos inductores de la actividad enzimática hepática o productos herbales deberán ser informadas sobre la posible reducción de la eficacia de Nuvaring®. Un método anticonceptivo de barrera deberá ser usado junto con Nuvaring® durante la administración de medicamentos inductores de enzimas hepáticas y por 28 días después de su discontinuación. Nota: Nuvaring® no debe usarse con diafragma, capuchón cervical o condón femenino. Nota: Nuvaring® no deberá ser usado con un condón femenino.

Si la administración concomitante del fármaco se extiende más allá de las 3 semanas de un ciclo con anillo, se debe insertar el siguiente anillo de inmediato sin dejar el período habitual sin uso del anillo.

Para mujeres en terapia de largo plazo con medicamentos inductores enzimáticos, debe ser considerado un método alternativo de anticoncepción que no sea afectado por medicamentos inductores enzimáticos. En un estudio de interacción farmacocinética, la administración oral de amoxicilina (875 mg, dos veces al día) o doxiciclina (200 mg el día 1, seguidos por 100 mg diarios) durante 10 días con el uso de Nuvaring®, no afectó significativamente la farmacocinética del etonogestrel y el EE.

Los efectos de otros antibióticos en las concentraciones de etonogestrel o etinilestradiol no han sido evaluados.

La administración concomitante de inhibidores fuertes de CYP3A4 (por ejemplo ketoconazol, itraconazol, claritromicina) o inhibidores moderados de CYP3A4 (por ejemplo fluconazol, diltiazem, eritromicina) podrían incrementar las concentraciones séricas de estrógenos o progestinas, incluyendo etonogestrel. Basados en datos farmacocinéticos, es improbable que la administración vaginal de antimicóticos y espermicidas afecte la eficacia anticonceptiva y la seguridad de Nuvaring®. Durante el uso concomitante de óvulos antimicóticos, el riesgo de rotura del anillo puede aumentar ligeramente.

Los anticonceptivos hormonales pueden interferir con el metabolismo de otros medicamentos. Por consiguiente, las concentraciones plasmáticas y tisulares pueden aumentar (por ej., la ciclosporina) o disminuir (p.ej, lamotrigina).

Durante los ensayos clínicos con el régimen de combinación de medicamentos contra hepatitis C (VHC) ombitasvir / paritaprevir / ritonavir con y sin dasabuvir, las elevaciones de ALT superiores a 5 veces el límite superior normal (LSN) fueron significativamente más frecuentes en las mujeres que utilizan medicamentos que contienen etinilestradiol tales como los anticonceptivos hormonales combinados. Nuvaring® debe suspenderse antes de iniciar el tratamiento con el régimen de combinación de fármacos ombitasvir / paritaprevir / ritonavir con o sin dasabuvir. Nuvaring® puede reiniciarse aproximadamente 2 semanas después de la finalización del tratamiento con el régimen de combinación de medicamentos.

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

- **Modificación en el modo de administración**
- **Modificación de precauciones y advertencias**
- **Modificación de interacciones**
- **Inserto versión 01-2017**
- **Información para prescribir versión 01-2017**

Modificación en el modo de administración

Como utilizar Nuvaring®

Nuvaring® puede ser insertado en la vagina por la misma mujer. El médico deberá informar a la mujer respecto de la forma de insertar y extraer Nuvaring®. La mujer deberá elegir la posición que le sea más cómoda para su inserción, por ejemplo, de pie con una pierna levantada, en cuclillas o recostada. Deberá comprimir el anillo Nuvaring® e insertarlo en la vagina hasta que lo sienta cómodo. La posición exacta de Nuvaring® en la vagina no es decisiva para el efecto anticonceptivo del anillo.

Una vez que Nuvaring® haya sido insertado (ver ‘Cómo iniciar el uso de Nuvaring®’) se deja en la vagina en forma continua durante 3 semanas. Recomiende a las pacientes verificar regularmente la presencia de Nuvaring® en la vagina (por ejemplo antes y después de una relación sexual). Si Nuvaring® es expulsado accidentalmente, la mujer deberá seguir las instrucciones dadas en la sección 4.2.3 “¿Qué hacer si el anillo estuvo temporalmente fuera de la vagina?” (Para más información ver también la sección 4.4.7 “Expulsión”).

Nuvaring® debe ser extraído después de 3 semanas de uso el mismo día de la semana en el que el anillo fue insertado. Después de un período de una semana sin usar el anillo, se inserta otro anillo (por ejemplo, si NUVARING® se inserta un miércoles alrededor de las 22 horas, el anillo deberá ser extraído también un miércoles, 3 semanas después, aproximadamente a las 22 horas. El miércoles siguiente se deberá insertar un nuevo anillo). Nuvaring® puede ser extraído enganchando el anillo con el dedo índice o sujetando el anillo entre los dedos índice y medio y tirando del mismo (Figura 5). El anillo usado deberá ser colocado en el sobre (mantener fuera del alcance de los niños y mascotas) y ser desechado como se describe en el Punto 6.6. El sangrado por supresión usualmente comienza dos a tres días después de la extracción de Nuvaring® y puede no haber finalizado completamente antes de insertar el siguiente anillo.

Uso con otros productos vaginales

Nuvaring® puede interferir con la colocación y posición correctas de ciertos métodos de barrera femeninos como diafragma, capuchón cervical o condón femenino. Estos métodos no deben utilizarse como métodos de respaldo con Nuvaring®.

Nuevas advertencias:

Si se presentan cualquiera de las condiciones/factores de riesgo mencionados a continuación, se deberán considerar los beneficios del uso de NUVARING® frente a los posibles riesgos para cada mujer en particular y discutirlos con la paciente antes de que decida comenzar a utilizarlo. En el caso de que se agrave, exacerbe o aparezca por primera vez cualquiera de estas condiciones o factores de riesgo, la mujer deberá consultar al médico. El médico deberá, entonces, decidir si se debe discontinuar su uso.

1. Trastornos circulatorios

- El uso de anticonceptivos hormonales combinados (AHCs) ha sido asociado con la ocurrencia de trombosis venosa (trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar) y trombosis arterial y complicaciones asociadas, algunas veces con consecuencias fatales. El uso de AHCs conlleva mayor riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) en comparación con el no uso. El mayor riesgo de TEV es más elevado durante el primer año de uso de un AHC. Los datos de un

gran estudio de seguridad prospectivo, de cohorte de varios anticonceptivos orales combinados (AOCs) sugiere que el riesgo incrementado en comparación con el de las no usuarias de AOCs es mayor durante los primeros 6 meses de uso de los AOC y está presente después de iniciar un AOC o reiniciar (Seguido de un intervalo libre de píldoras, de 4 semanas o mayor) el mismo AOC o un AOC diferente. Este riesgo aumentado de TEV, es inferior al riesgo en el embarazo, el cual se calcula que es de 5 a 20 casos cada 10.000 años-mujer (WY, por sus siglas en inglés). El TEV es fatal en el 1-2% de los casos.

- La figura a continuación muestra el riesgo de desarrollar un TEV para mujeres que no están embarazadas y que no usan AHCs, para mujeres que utilizan AHC, mujeres embarazadas, y para mujeres en período de postparto. Para poner en perspectiva el riesgo de desarrollar TEV: Si 10.000 mujeres que no están embarazadas y que no utilizan AHCs son seguidas durante un año, entre 1 y 5 de estas mujeres desarrollarán un TEV.
- En estudios requeridos o patrocinados por agencias regulatorias, las usuarias de NUVARING® tuvieron un riesgo de TEV similar a las usuarias de AOCs (Ver tabla a continuación sobre tasas de riesgo ajustadas). El estudio Transatlántico de Vigilancia Activa en Seguridad Cardiovascular de Nuvaring® (TASC, por sus siglas en inglés), un gran estudio prospectivo observacional, investigó el riesgo de TEV para nuevas usuarias, en intercambio de otros métodos, y aquellas que reinician Nuvaring® y AOCs en una población que es representativa de las usuarias clínicas de rutina. Las mujeres fueron monitoreadas por 24 a 28 meses. Los resultados mostraron un riesgo similar de TEV entre usuarias de NUVARING® (Incidencia de TEV de 8.3 por 10.000 WY) y mujeres utilizando AOCs (Incidencia de TEV de 9.2 por 10.000 WY). Para mujeres utilizando AOCs, excluyendo desogestrel (DSG), gestodeno (GSD) y drospirenona (DRSP), la incidencia de TEV fue de 8.5 por 10.000 WY.
- Un estudio retrospectivo de cohorte utilizando datos de los 4 planes de salud en los Estados Unidos (“Estudio financiado por la FDA”) mostró una incidencia de TEV para nuevas usuarias de Nuvaring® de 11.4 eventos por 10.000 WY y para nuevas usuarias de un AOC que contenía levonogestrel (LNG) de 9.2 eventos por 10.000 WY.

Riesgo Estimado de Tromboembolismo Venoso (Riesgo Relativo) en Usuarias de NUVARING® en Comparación con Usuarias de Anticonceptivos Orales Combinados (AOCs).

- Muy raramente se han informado casos de trombosis en otros vasos sanguíneos, por ej. venas y arterias hepáticas, mesentéricas, renales, cerebrales o retinales, en las usuarias de AHCs.
- Los síntomas de eventos trombóticos/tromboembólicos venosos o arteriales o de un accidente cerebrovascular pueden incluir: dolor y/o edema unilateral en

miembros inferiores; dolor torácico severo repentino, con o sin irradiación al brazo izquierdo; dificultad respiratoria repentina; tos de comienzo súbito; cualquier cefalea inusual, severa, prolongada; pérdida repentina de la visión en forma parcial o total; diplopia; disartria o afasia, vértigo, síncope con o sin epilepsia focal, debilidad o entumecimiento muy marcado que afecta repentinamente un lado o una parte del cuerpo, trastornos motores, abdomen 'agudo'.

• El riesgo de tromboembolismo venoso aumenta con:

- Aumento de la edad;
- Antecedentes familiares positivos (es decir, un hermano o progenitor que alguna vez haya tenido tromboembolismo venoso a una edad relativamente joven), Si se sospecha predisposición hereditaria, la mujer deberá ser derivada a un especialista para asesoramiento antes de que ella tome una decisión sobre el uso de cualquier anticonceptivo hormonal;
- Inmovilización prolongada, cirugía mayor, cualquier cirugía de miembros inferiores, o trauma mayor. En estos casos, se recomienda interrumpir el uso de anticonceptivos hormonales (en el caso de cirugía electiva por lo menos con cuatro semanas de anticipación) y no reanudarlo hasta dos semanas después de recuperar la movilidad por completo.
- Obesidad (índice de masa corporal superior a 30 kg/m²);
- Y posiblemente también con tromboflebitis superficial y venas varicosas. No hay consenso sobre el posible papel de estas condiciones en la etiología de la trombosis venosa.

• El riesgo de complicaciones tromboembólicas arteriales aumenta con:

- Aumento de la edad;
- El tabaquismo (el riesgo es mayor cuanto mayor sea el consumo de tabaco y la edad, especialmente en mujeres mayores de 35 años)
- dislipoproteinemia;
- obesidad (índice de masa corporal superior a 30 kg/m²);
- hipertensión
- migraña;
- cardiopatía valvular;
- fibrilación auricular;
- antecedentes familiares positivos (es decir, un hermano o progenitor que alguna vez haya tenido tromboembolismo venoso a una edad relativamente joven), Si se sospecha predisposición hereditaria, la mujer deberá ser derivada a un especialista para asesoramiento antes de que ella tome una decisión sobre el uso de cualquier anticonceptivo hormonal;
- Los factores bioquímicos que pueden ser indicio de predisposición hereditaria o adquirida para trombosis venosa o arterial incluyen resistencia a la Proteína C Activada (PCA), hiperhomocisteinemia, deficiencia de antitrombina-III, deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S, anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico).

Otras condiciones médicas que han sido asociadas con eventos adversos circulatorios incluyen diabetes mellitus, lupus eritematoso sistémico, síndrome urémico hemolítico, enfermedad intestinal inflamatoria crónica (enfermedad de Crohn o colitis ulcerativa) y enfermedad de células falciformes.

- Debe considerarse el aumento de riesgo de tromboembolismo en el puerperio (Ver Sección 4.6 para Embarazo y Lactancia)
- Un aumento de la frecuencia o la severidad de la migraña durante el uso de anticonceptivos hormonales (que puede ser prodrómico de un evento cerebrovascular) puede ser una razón para interrumpir de inmediato el uso de anticonceptivos hormonales.
- Debe advertirse a las mujeres que estén utilizando anticonceptivos hormonales combinados (AHC sobre contactar a su médico en caso de posibles síntomas de trombosis. En caso de trombosis sospechada o confirmada, el uso de AHC debe ser discontinuado. Debe iniciarse anticoncepción adecuada debido a la teratogenicidad de la terapia anticoagulante (cumarinas),

2. Tumores

- El factor de riesgo más importante para cáncer de cuello de útero es la infección por VPH (Virus del papiloma humano) persistente. Algunos estudios epidemiológicos han indicado que el uso de AOCs a largo plazo puede contribuir aún más a este aumento del riesgo pero todavía existe controversia acerca del grado en el cual este hallazgo es atribuible a efectos confusos, por ej. screening cervical y conducta sexual, incluido el uso de anticonceptivos de barrera. Se desconoce la relación entre este efecto y Nuvaring®.
- Un meta-análisis de 54 estudios epidemiológicos informó que existe un ligero aumento del riesgo relativo ($RR = 1,24$) de que se diagnostique cáncer de mama en mujeres que actualmente emplean AOCs. Este aumento del riesgo desaparece gradualmente durante el curso de los 10 años posteriores al cese del uso de AOCs. Debido a que el cáncer de mama es raro en mujeres de menos de 40 años, el aumento en el número de diagnósticos de cáncer de mama en usuarias actuales y recientes de AOCs es bajo en relación con el riesgo global de cáncer de mama. Los casos de cáncer de mama diagnosticados en usuarias de AOCs tienden a ser clínicamente menos avanzados que los diagnosticados en mujeres que nunca los utilizaron. El patrón observado de riesgo aumentado puede deberse a un diagnóstico más precoz de cáncer de mama entre las usuarias de AOCs, los efectos biológicos de los mismos o a una combinación de ambos.
- En raros casos, se han observado tumores hepáticos benignos y, aún más raramente, malignos, en usuarias de AOCs. En casos aislados, estos tumores han causado hemorragias intraabdominales con riesgo de vida. Por lo tanto, en el diagnóstico diferencial de usuarias de NUVARING® que presentaran dolor severo en abdomen alto, hepatomegalia o signos de hemorragia intraabdominal, se deberá considerar la existencia de un tumor hepático.

3. Hepatitis C

Durante los ensayos clínicos con el régimen de combinación de medicamentos contra hepatitis C (VHC) ombitasvir / paritaprevir / ritonavir con y sin dasabuvir, las elevaciones de ALT superiores a 5 veces el límite superior normal (LSN) fueron significativamente más frecuentes en las mujeres que utilizan medicamentos que contienen etinilestradiol tales como los anticonceptivos hormonales combinados. Nuvaring® debe suspenderse antes de iniciar el tratamiento con el régimen de combinación de fármacos ombitasvir / paritaprevir / ritonavir con o sin dasabuvir. Nuvaring® puede reiniciarse aproximadamente 2 semanas después de la finalización del tratamiento con el régimen de combinación de medicamentos.

4. Otras condiciones

- Las mujeres con hipertrigliceridemia, o antecedentes familiares de la misma, pueden tener mayor riesgo de pancreatitis durante el uso de anticonceptivos hormonales.
- Si bien en muchas mujeres que usan anticonceptivos hormonales se han observado pequeños aumentos de la presión arterial, rara vez estos son clínicamente relevantes. No ha sido establecida una relación definitiva entre el uso de anticonceptivos hormonales y la hipertensión clínica. Sin embargo, si durante el uso de Nuvaring® se presenta hipertensión clínicamente significativa de manera sostenida, es prudente que el médico suspenda el uso del anillo y trate la hipertensión. Cuando se considere apropiado, se puede reanudar el uso de Nuvaring® si se logran valores normales de la presión arterial con el tratamiento antihipertensivo.
- Se ha informado la manifestación o agravamiento de las siguientes condiciones tanto durante el embarazo como durante el uso de anticonceptivos hormonales, aunque no se ha demostrado en forma concluyente una asociación con su uso: ictericia y/o prurito relacionado con colestasis; formación de cálculos biliares; porfiria; lupus eritematoso sistémico; síndrome urémico hemolítico; corea de Sydenham; herpes gestacional; pérdida de la audición por otoesclerosis, angioedema (hereditario).
- Las alteraciones agudas o crónicas de la función hepática pueden requerir la interrupción del uso de Nuvaring® hasta que los marcadores de la función hepática se normalicen. La recurrencia de ictericia colestática y/o prurito relacionado con colestasis, que aparecieron por primera vez durante el embarazo o coincidieron con el uso previo de esteroides sexuales requiere la discontinuación del anillo.
- Si bien los estrógenos y los progestágenos pueden tener un efecto sobre la resistencia periférica a la insulina y la tolerancia a la glucosa, no se ha demostrado la necesidad de alterar el régimen terapéutico en pacientes con diabetes que utilizan anticonceptivos hormonales en dosis bajas. Sin embargo,

las mujeres con diabetes que usan Nuvaring® deberán ser monitoreadas con cuidado, especialmente durante los primeros meses de uso.

- La enfermedad de Crohn y la colitis ulcerativa han sido reportadas en asociación con el uso de anticonceptivos hormonales.
- Ocasionalmente, puede presentarse cloasma, en especial en mujeres con antecedentes de cloasma gravídico. Las mujeres con tendencia al cloasma deberán evitar la exposición al sol o a los rayos ultravioleta durante el uso de Nuvaring®.
- Si una mujer padece cualquiera de las siguientes condiciones no podrá insertarse NUVARING® en forma correcta o podrá de hecho perder el anillo: prolapso uterino, cistocele y/o rectocele, constipación severa o crónica. En muy raras ocasiones se ha reportado que Nuvaring® es insertado de forma inadvertida en la uretra y que posiblemente termine en la vejiga. Por tanto, la inserción incorrecta debe considerarse en el diagnóstico diferencial en caso de síntomas de cistitis.
- Durante el uso de Nuvaring®, las mujeres ocasionalmente pueden experimentar vaginitis. No existen indicios de que la eficacia de Nuvaring® se vea afectada por el tratamiento de la vaginitis, ni que el uso de Nuvaring® afecte el tratamiento de la vaginitis.
- En muy raras ocasiones ha sido reportado que el anillo se adhiera al tejido vaginal, necesitando remoción por un profesional de la salud. En algunos casos, cuando el tejido había crecido sobre el anillo, la eliminación fue lograda cortando el anillo sin incisión del tejido vaginal suprayacente.
- Observe cuidadosamente a las mujeres con historia de depresión y discontinúe NuvaRing si la depresión recurre o se empeora.
- Efectos sobre las globulinas transportadoras: El componente estrógeno puede elevar las concentraciones de globulina transportadora de tiroxina, globulina transportadora de hormonas sexuales y la globulina transportadora de cortisol. La terapia de reemplazo con hormonas tiroideas o cortisol puede necesitar reajuste.
- Síndrome de Shock Tóxico (SST): Casos de SST se han reportado por las usuarias de NuvaRing. El SST se ha asociado con los tampones y ciertos anticonceptivos de barrera, y, en algunos casos en los que las usuarias de NuvaRing también estaban usando tampones. No se ha establecido una relación causal entre el uso de NuvaRing y SST. Si una paciente exhibe signos o síntomas de SST, consideren la posibilidad de este diagnóstico e iniciar una evaluación médica adecuada y el tratamiento.

Nuevas interacciones: Interacciones con otros medicamentos

Nota: La información para prescribir de medicamentos concomitantes deberá ser consultada para identificar interacciones potenciales.

Las interacciones entre anticonceptivos hormonales y otros medicamentos pueden dar lugar a hemorragia inesperada y/o falla anticonceptiva. Se han comunicado las siguientes interacciones en la literatura.

Metabolismo hepático: pueden producirse interacciones con medicamentos o herbales que inducen enzimas microsomales, específicamente enzimas citocromo P450 (CYP) los cuales pueden dar como resultado un aumento de la depuración que reduce las concentraciones plasmáticas de las hormonas sexuales y podrían reducir la efectividad de anticonceptivos hormonales combinados, incluyendo NUVARING®. Estos productos incluyen fenitoína, fenobarbital, primidona, bosentan, carbamazepina, rifampicina, y posiblemente también oxcarbazepina, topiramato, felbamato, griseofulvina, algunos inhibidores de proteasa de VIH (por ejemplo ritonavir) e inhibidores de transcriptasa reversa (por ejemplo efavirenz) y productos que contienen hierba de San Juan).

La inducción enzimática puede ocurrir después de unos pocos días de tratamiento. La inducción enzimática máxima es generalmente observada dentro de unas pocas semanas. Después de la discontinuación de la terapia con medicamentos, la inducción enzimática puede durar alrededor de 28 días.

Cuando son coadministrados con anticonceptivos hormonales, muchas combinaciones de inhibidores de proteasa de VIH (por ejemplo nelfinavir) e inhibidores de transcriptasa reversa no nucleósidos (por ejemplo nevirapina) y/o combinaciones con medicamentos para tratamiento contra virus de Hepatitis C (VHC) (por ejemplo boceprevir, telaprevir) pueden incrementar o reducir concentraciones plasmáticas de progestinas, incluyendo etonogestrel, o estrógeno. El efecto neto de estos cambios podría ser clínicamente relevante en algunos casos. Las mujeres que reciben algunos de los productos inductores de la actividad enzimática hepática o productos herbales deberán ser informadas sobre la posible reducción de la eficacia de Nuvaring®. Un método anticonceptivo de barrera deberá ser usado junto con Nuvaring® durante la administración de medicamentos inductores de enzimas hepáticas y por 28 días después de su discontinuación. Nota: Nuvaring® no debe usarse con diafragma, capuchón cervical o condón femenino. Nota: Nuvaring® no deberá ser usado con un condón femenino.

Si la administración concomitante del fármaco se extiende más allá de las 3 semanas de un ciclo con anillo, se debe insertar el siguiente anillo de inmediato sin dejar el período habitual sin uso del anillo.

Para mujeres en terapia de largo plazo con medicamentos inductores enzimáticos, debe ser considerado un método alternativo de anticoncepción que no sea afectado por medicamentos inductores enzimáticos. En un estudio de interacción farmacocinética, la administración oral de amoxicilina (875 mg, dos

veces al día) o doxiciclina (200 mg el día 1, seguidos por 100 mg diarios) durante 10 días con el uso de Nuvaring®, no afectó significativamente la farmacocinética del etonogestrel y el EE.

Los efectos de otros antibióticos en las concentraciones de etonogestrel o etinilestradiol no han sido evaluados.

La administración concomitante de inhibidores fuertes de CYP3A4 (por ejemplo ketoconazol, itraconazol, claritromicina) o inhibidores moderados de CYP3A4 (por ejemplo fluconazol, diltiazem, eritromicina) podrían incrementar las concentraciones séricas de estrógenos o progestinas, incluyendo etonogestrel. Basados en datos farmacocinéticos, es improbable que la administración vaginal de antimicóticos y espermicidas afecte la eficacia anticonceptiva y la seguridad de Nuvaring®. Durante el uso concomitante de óvulos antimicóticos, el riesgo de rotura del anillo puede aumentar ligeramente.

Los anticonceptivos hormonales pueden interferir con el metabolismo de otros medicamentos. Por consiguiente, las concentraciones plasmáticas y tisulares pueden aumentar (por ej., la ciclosporina) o disminuir (p.ej, lamotrigina).

Durante los ensayos clínicos con el régimen de combinación de medicamentos contra hepatitis C (VHC) ombitasvir / paritaprevir / ritonavir con y sin dasabuvir, las elevaciones de ALT superiores a 5 veces el límite superior normal (LSN) fueron significativamente más frecuentes en las mujeres que utilizan medicamentos que contienen etinilestradiol tales como los anticonceptivos hormonales combinados. Nuvaring® debe suspenderse antes de iniciar el tratamiento con el régimen de combinación de fármacos ombitasvir / paritaprevir / ritonavir con o sin dasabuvir. Nuvaring® puede reiniciarse aproximadamente 2 semanas después de la finalización del tratamiento con el régimen de combinación de medicamentos.

3.1.9.13. TEMPRA® JARABE TEMPRA® GOTAS

Expediente :33656 / 33657
Radicado :2016091375 / 2016091382/ 2017020375 / 2017020386
Fecha :16/02/2017
Interesado :Bristol-Myers Squibb de Colombia S.A.

Composición:
Cada 100mL contiene 3.2g de Acetaminofén (Paracetamol)
Cada mL contiene 100mg de Acetaminofén (Paracetamol)

Forma farmacéutica: Solución Oral

Indicaciones: Analgésico, antipirético.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al acetaminofén o para-clorhidrato de propacetamol (profármaco de acetaminofén) o cualquiera de los excipientes, insuficiencia hepatocelular severa o enfermedad hepática activa descompensada.

Precauciones y advertencias:

Con el fin de evitar el riesgo de sobredosis, verificar que otras medicinas administradas (incluso los medicamentos con fórmula médica y de venta libre) no contengan acetaminofén.

La administración de dosis de acetaminofén mayores a aquellas recomendadas trae consigo el riesgo de daño hepático muy serio. Los síntomas clínicos de daño hepático se observan usualmente primero después de 1 a 2 días tras la sobredosis de acetaminofén. Los síntomas de daño hepático máximo usualmente se observa después de 3 a 4 días. El tratamiento con el antídoto debe administrarse lo más pronto posible

Acetaminofén puede causar reacciones cutáneas graves como pustolosis exantemática aguda generalizada (peag), síndrome de stevenjohnson (ssj) y necrosis epidemológica tóxica (net), que puede ser fatal. Los pacientes deben ser informados acerca de los signos de reacciones graves de la piel, y el uso de la droga debe suspenderse a la primera aparición de erupción cutánea o cualquier otro signo de hipersensibilidad.

Acetaminofén debe utilizarse con precaución en casos de:

- Insuficiencia hepática.
- Insuficiencia renal severa (depuración de creatinina 30 ml/min)
- Deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa (g6pd) (puede conducir anemia hemolítica)
- Alcoholismo crónico, ingesta de alcohol excesiva (3 o más bebidas alcoholicas cada día)
- Anorexia, bulimia o caquexia; desnutrición crónica (baja reserva de glutatión hepático).
- Deshidratación, hipovolemia

Embarazo y lactancia:

La experiencia clínica del uso de acetaminofén durante el embarazo y lactancia es limitada.

Embarazo:

Los datos epidemiológicos del uso de dosis terapéuticas orales de acetaminofén no indican efectos no deseados en las mujeres embarazadas o en la salud del feto o infante recién nacido.

Los estudios reproductivos con acetaminofén oral no mostraron ninguna malformación o efectos feto tóxicos. Los datos prospectivos en mujeres embarazadas expuestas a las sobredosis de paracetamol no mostraron un aumento en el riesgo de malformaciones.

No obstante acetaminofén solo debe utilizarse durante el embarazo después de una evaluación cuidadosa del riesgo- beneficio. En pacientes embarazadas, se tiene que observar estrictamente la posología y duración recomendada.

Lactancia:

Después de la administración oral, acetaminofén se excreta en la leche materna en pequeñas cantidades. Se ha informado de erupción cutánea en infantes lactantes, sin embargo acetaminofén se considera compatible con la lactancia. No obstante, se considera compatible con la lactancia. No obstante, se debe tener cuidado cuando se administra acetaminofén oral a mujeres que están dando de lactar.

En el ítem de interacción con otros productos médicos y otras formas de interacción, efecto de acetaminofén, efecto de acetaminofén en otros fármacos. Adicionar:

El acetaminofén oral puede aumentar la posibilidad de efectos no deseados con otros fármacos.

Anticoagulantes: el uso de concomitante de acetaminofén con cumarinas incluyendo wafarina puede conducir a ligeras variaciones de los valores de inr. Durante este periodo de uso concomitante y por una semana después de discontinuar el tratamiento de acetaminofén.

El interesado presenta ante la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016013920 y Auto No. 2016014620 emitido de acuerdo al concepto en el Acta No. 22 de 2016 numeral 3.1.9.1., con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para los productos de la referencia:

- Modificación de dosificación y posología.
- Información para prescribir CCDS versión de 15 de enero de 2014

Nueva dosificación:

Nueva Posología:

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. 14 de 2017 SEMPB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V0 01/04/2015



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1

La dosis debe ser determinada por el peso del paciente. Los rangos de edad aproximados en relación al peso se dan únicamente como guía. Para evitar el riesgo de sobredosis de aproximadas en relación al peso se dan únicamente como guía. Para evitar el riesgo de sobredosis, comprobar que otros medicamentos (incluyendo medicamentos con y sin receta médica) no contienen acetaminofén.

Tempra (Acetaminofén oral) debe administrarse como 10 a 15 mg/ kg/dosis, cada 6 a 8 horas, hasta una dosis diaria total máxima de 60 mg/kg/día. La dosis diaria máxima no debe exceder 3 gramos.

Dosis recomendada:

Tempra 160 mg / 5 mL (32 mg / mL)

Atención: utilice únicamente el dispositivo de dosificación adjunta (copia) diseñado específicamente para uso con este producto. No utilice ningún otro tipo de dosificador.

Peso (kg)	Edad aproximada* (años)	Acetaminofén por dosis (mg)	Número de mL por dosis	Intervalo mínimo de dosificación (horas)	Dosis máxima diaria (mL)
< 11	< 2	Pregúntele a un médico			
11 - < 16	2 - < 3	160	5	6	20 (640 mg)
16 - < 22	3 - < 5	240	7.5	6	30 (960 mg)
22 - < 27	5 - < 8	320	10	6	40 (1280 mg)
27 - < 32	8 - < 11	400	12.5	6	50 (1600 mg)
32 - < 42	≥ 11	480	15	6	60 (1920 mg)

* Los rangos de edad aproximadas en relación al peso se dan únicamente como guía.

Tempra 100 mg/mL gotas concentradas

Atención: Utilice únicamente el dispositivo de dosificación adjunta (gotero) diseñado específicamente para uso con este producto. No utilice ningún otro tipo de dosificador.

Peso (kg)	Edad aproximada* (meses)	Acetaminofen por dosis (mg)	Número de mL por dosis	Intervalo mínimo de dosificación (horas)	Dosis máxima diaria (mL)
≤ 3	< 2	Pregúntele a un médico			
3 - < 4	2 - < 3	40	0.4	6	1.6 (160 mg)
4 - < 6	3 - < 4	60	0.6	6	2.4 (240 mg)
6 - < 7	4 - < 6	80	0.8	6	3.2 (320 mg)
7 - < 8	6 - < 12	100	1.0	6	4.0 (400 mg)
8 - < 10	12 - < 18	120	1.2	6	4.8 (480 mg)
10 - < 11	18 - < 24	140	1.4	6	5.6 (560 mg)
11 - < 12	24 - < 36	160	1.6	6	6.4 (640 mg)
≥ 12	≥ 36	Utilice una presentación oral alternativa			

* Los rangos de edad aproximadas en relación al peso se dan únicamente como guía.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado no presentó respuesta satisfactoria al concepto emitido mediante Acta No. 22 de 2016, numeral 3.1.9.1., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar la modificación puesto que el interesado debe ajustar el esquema de la tabla de dosificación propuesta dado que la dosis se desfasa en algunos de los grupos de peso, de acuerdo a lo establecido en el Acta No. 02 de 2015, numeral 3.1.9.7..

3.5. MODIFICACIÓN DE CONDICIÓN DE VENTA

3.5.1 SINALERGYN® 2,5 mg/5 mL JARABE.

Expediente : 20099035
Radicado : 2017035343
Fecha : 15/03/2017
Interesado : Laboratorios Bussié S.A.

Composición: Cada 100mL de jarabe contiene 0.05g de desloratadina

Forma farmacéutica: Jarabe

Indicaciones: Antihistamínico no sedante de dosis única diaria

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto. Embarazo, lactancia y pacientes con glaucoma e hipertrofia prostática. Producto de uso

delicado, puede producir somnolencia. Se recomienda no conducir vehículos ni operar maquinaria, úsese por prescripción y bajo vigilancia médica.

Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa, no deben consumir las formulaciones que contienen sorbitol

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

Nueva condición de venta libre

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el cambio de condición de venta de venta con fórmula médica a venta sin fórmula médica para el producto de la referencia.

3.5.2 RIOPAN GEL

Expediente : 20087447
 Radicado : 2017013517
 Fecha : 03/02/2017
 Interesado : Takeda S.A.S.

Composición: Cada 100mL de gel contiene 8g de Magaldrato AL 10% + 1g de Dimeticona al 30% (Equivalente a 950mg de Dimetilpolisiloxano)

Forma farmacéutica: Gel oral

Indicaciones: Enfermedad ácido-péptica: esofagitis por reflujo, reflujo gastroesofágico; hernia hiatal, gastritis aguda y crónica, úlcera gástrica, úlcera duodenal. Gastritis alcalina, etílica y medicamentosa, dispepsia no ulcerosa, úlceras por stress. Medicación concomitante en el tratamiento con inhibidores de la bomba de protones o bloqueadores h2. Terapia de mantenimiento para los padecimientos ácido-pépticos.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula. No debe administrarse concomitantemente con tetraciclinas. Precauciones y advertencias: niños menores de 12 años. En pacientes con disfunción renal, se deberá monitorear los niveles séricos de magnesio y aluminio. Pacientes que requieren diálisis. En tratamientos a largo plazo se deberá monitorear la concentración de aluminio en sangre (no exceder de 40 mg / ml.).

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

- Modificación de la condición de venta
- Inserto versión 1
- Información para prescribir versión 1

Nueva condición de venta: Sin fórmula facultativa

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aceptar el cambio de condición de venta sin fórmula médica únicamente con la indicación de antiácido para uso de corta duración (1 ó 2 días).

Adicionalmente, el interesado debe ajustar el inserto y la información para prescribir al presente concepto.

3.2. ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD Y BIOEQUIVALENCIA

3.2.1 LAMIVUDINA/ZIDOVUDINA

Expediente : 19931927
 Radicado : 2017057999
 Fecha : 27/04/2017
 Interesado : Humax Pharmaceutical S.A
 Fabricante : Farmatech S.A

Composición: Cada tableta recubierta contiene 150mg de Lamivudina + 300mg de Zidovudina

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios in vitro con el fin de continuar con el proceso de renovación de registro sanitario incluyendo bioexención por “Muy rápida disolución” según Sistema de Clasificación Biofarmacéutica, para el producto de la referencia.

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

3.2.2 INVEGA SUSTENNA® SUSPENSIÓN DE LIBERACIÓN PROLONGADA DE 75 MG

Expediente : 20020732
Radicado : 2017045473
Fecha : 03/04/2017
Interesado : Janssen Cilag S.A.
Fabricante : Janssen Pharmaceutical

Composición: Cada jeringa prellenada de 0.75mL contiene 75mg de palmitato de paliperidona.

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de la adición del fabricante, para el producto de la referencia.

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

3.2.3 SIL - NORBORAL ® 5 MG / 1000 MG

Expediente : 20040262
Radicado : 2017047259
Fecha : 05/04/2017
Interesado : Laboratorios Silanes, S.A de C.V.
Fabricante : Laboratorios Silanes, S.A de C.V.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 100mg de Metformina Clohidrato + 5mg de Glibenclamida

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios de Biodisponibilidad con el fin de continuar con el proceso de Renovación de Registro sanitario para el producto de la referencia.

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

3.2.4 CARBAMAZEPINA

Expediente : 44969
Radicado : 2016005218 / 2016119746 / 2017033591
Fecha : 13/03/2017
Interesado : Laboratorios Laproff S.A.
Fabricante : Laboratorios Laproff S.A.

Composición: Cada tableta contiene 200 mg de Carbamazepina

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Anticonvulsivante, enfermedad maniaco depresiva, neuralgia del trigemino.

Contraindicaciones: Insuficiencia renal o hepática, embarazo, a menos que sea absolutamente necesario, lactancia. No debe administrarse concomitantemente con inhibidores de la MAO ni con alcohol. Adminístrese con precaución en pacientes con glaucoma, enfermedad cardiovascular y en pacientes con trastornos sanguíneos.

Puede producir ideas de auto lesiones o suicidio

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición con el fin de revocar la Resolución No. 2017007545 del 24/02/17 por medio de la cual el INVIMA decidió negar el estudio de Bioequivalencia in vivo del producto Carbamazepina Tabletas 200mg; para que en su lugar se expida el acto administrativo que ordene realizar el estudio de dicho trámite conforme a lo señalado en la resolución 1400 de 2001, norma que es la realmente aplicable, y se remita la actualización a la Sala Especializada de Medicamentos y productos Biológicos para que emita su concepto conforme a dicha disposición.

En caso de no poderse acceder a lo solicitado anteriormente, solicita como petición alterna, se proceda a dar aplicación a lo indicado en el Artículo 17 transitorio de la resolución No. 1124 de 2016y se conceda plazo para que se presenten los requisitos faltantes al estudio, los cuales solicitan sean indicados de forma expresa y explícita.

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

3.2.5 LAMETEC

Expediente : 19963317
Radicado : 2016004700 / 2016138915 / 2017034176
Fecha : 14/03/2017
Interesado : Vitalchem Laboratories de Colombia S.A.
Fabricante : Cipla Limited (Unit I)

Composición: Cada tableta contiene 200mg de Lamotrigina.

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Antiepiléptico indicado en niños y adultos, útil en epilepsia parcial con o sin convulsiones tónico-clónicas generalizadas secundarias y en convulsiones tónico-clónicas generalizadas primarias.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquier componente del producto, embarazo y lactancia, daño hepático. La suspensión repentina puede provocar convulsión de rebote, este riesgo puede evitarse con la reducción paulatina de la dosificación a lo largo de un periodo de dos semanas.

Precauciones y advertencias: este producto produce ideas de auto lesión o suicidio, con base en los reportes internacionales. Riesgo de trastorno de la densidad mineral ósea con el uso a largo plazo, que puede conducir al desarrollo de osteopenia, osteoporosis y fracturas. Durante el tratamiento a largo plazo se recomienda monitorear la densidad mineral ósea del paciente.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición con el fin de revocar el artículo segundo de la Resolución No. 2017007679 del 24 de febrero de 2017 que negó los perfiles de disolución comparativos para las concentraciones adicionales 25, 50 y 100 mg, y que en consecuencia, se proceda con la continuidad de la aprobación de los estudios de Bioequivalencia y perfiles de disolución comparativos para el producto Lametec Tabletas

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

3.2.6 CAPECITABINA 500 mg

Expediente : 20113698
Radicado : 2016114473 / 2017049531
Fecha : 10/04/2017
Interesado : Procaps S.A.
Fabricante : Intas Pharmaceuticals LTD.

Composición: Cada tableta contiene 500mg de Capecitabina

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Cáncer de mama. La biterapia con docetaxel está indicada 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 avanzada 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. 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: Contraindicada en pacientes alérgicos a la capecitabina o cualquier otro de sus componentes. Está contraindicada en pacientes con antecedentes de reacciones graves o inesperadas a las fluoropirimidinas o alérgicos al fluorouracilo. Al igual que sucede con otras fluoropirimidinas, está contraindicada en los pacientes con deficiencia conocida de dihidropirimidina-deshidrogenasa (DPD). Capecitabina no debe administrarse con la sorivudina o sus análogos químicamente afines, como brivudina. Capecitabina está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal grave. Las contraindicaciones del docetaxel se aplican también a la biterapia con este medicamento y docetaxel.

Precauciones y advertencias:

Deficiencia de la dihidropirimidina-deshidrogenasa (DPD): en raras ocasiones, efectos secundarios graves e imprevistos (como estomatitis, diarrea, inflamación de las mucosas, neutropenia y neurotoxicidad) asociados al 5-fluoruracilo se han atribuido a una deficiencia de dihidropirimidina-deshidrogenasa (DPD). Los pacientes con actividad baja o nula de DPD, una enzima que interviene en la degradación del fluorouracilo, tienen riesgo elevado de sufrir reacciones graves, potencialmente mortales causadas por el fluorouracilo. Los pacientes con mutaciones heterocigotas compuestas del locus

del gen DPYD que ocasionan la ausencia completa de actividad de la DPD tienen mayor riesgo de sufrir estas reacciones adversas; no se debe tratar tales pacientes con Capecitabina. Ninguna dosis ha demostrado ser segura en pacientes con ausencia completa de la actividad de la DPD. En pacientes con deficiencia parcial de la DPD en los que se considere que los beneficios del tratamiento con Capecitabina superan a los riesgos (teniendo en cuenta la idoneidad de un régimen alternativo de quimioterapia que no contenga una fluoropirimidina), se administrará el tratamiento con la máxima precaución, comenzando con una dosis sustancialmente reducida, vigilancia frecuente del paciente y ajustando la dosis según las reacciones adversas. En pacientes con deficiencia de la DPD no diagnosticada tratados con Capecitabina, pueden producirse reacciones adversas potencialmente mortales que se manifiestan como una sobredosis aguda. El tratamiento se suspenderá inmediatamente si se producen eventos adversos agudos de grado 2-4. La retirada permanente se planteará en función de la evaluación clínica del inicio, la duración y la gravedad de las reacciones observadas.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No.2017000723 emitido mediante Acta No. 28 de 2016, numeral 3.2.3 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Estudios farmacocinéticos.
- Información para prescribir allegada mediante Radicado No. 2016114473

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

3.2.7 BLIXIE 20 mg TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20103196
Radicado : 2015164729 / 2016101687
Fecha : 28/07/2016
Interesado : Altadis Farmacéutica S.A.S
Fabricante : Tecnimed S.A.

Composición: Cada comprimido contiene 20 mg de leflunomida

Forma farmacéutica: Comprimido recubierto

Indicaciones: Leflunomida está indicada para el tratamiento de pacientes adultos con artritis reumatoide activa como un “fármaco antirreumático modificador de la enfermedad” (FARME),

El tratamiento reciente o concomitante con FARMES hepatotóxicos o hematotóxicos (por ejemplo, metotrexato) puede producir un aumento del riesgo de aparición de reacciones adversas graves; por tanto, en estos casos, el inicio del tratamiento con leflunomida debe considerarse en función del balance beneficio/riesgo.

Más aún, el sustituir leflunomida por otro FARME sin realizar el procedimiento de lavado, puede incrementar el riesgo de aparición de reacciones adversas graves incluso durante un largo período de tiempo después del cambio

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo (especialmente con historial previo de síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme) o a alguno de los excipientes incluidos

- Pacientes con insuficiencia hepática.
- Pacientes con estados de inmunodeficiencia grave, por ejemplo, SIDA.
- Pacientes con afectación significativa de la función de la médula ósea o con anemia, leucopenia, neutropenia o trombocitopenia importante debida a causas distintas de la artritis reumatoide.
- Pacientes con infecciones graves.
- Pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave, debido a que la experiencia clínica de la que se dispone en este grupo de pacientes es insuficiente.
- Pacientes con hipoproteïnemia grave, por ejemplo en el síndrome nefrótico.
- Mujeres embarazadas o mujeres en edad fértil que no utilicen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con leflunomida y después de finalizar el mismo mientras los niveles plasmáticos del metabolito activo estén por encima de 0,02 mg/l. Antes de iniciar el tratamiento con leflunomida, debe descartarse el embarazo.
- Mujeres que se encuentren en periodo de lactancia.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición con el fin de revocar la Resolución No. 2017000224 del 4 de enero de 2017, en el sentido de aprobar los estudios clínicos y perfiles de disolución para el producto Blixilie tabletas recubiertas en sus presentaciones 10 y 20mg.

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

3.2.8. ABIRASUN

Expediente : 20120942

Radicado : 2016183297
Fecha : 20/12/2016
Interesado : Química Fina S.A.
Fabricante : Sun Pharmaceutical Industries Ltd.

Composición: Cada tableta contiene 250mg de Abiraterona

Forma farmacéutica: Tableta

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

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

3.2.9. FLUTAMIDA 250 MG TABLETAS

Expediente : 20121572
Radicado : 2016187969
Fecha : 27/12/2017
Interesado : Blau Farmacéutica Colombia S.A.S
Fabricante : Blau Farmacéutica S.A.

Composición: Cada tableta contiene 250mg de Flutamida

Forma farmacéutica: Tableta

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

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

3.2.10. TAMSULOSINA XR 0,4mg

Expediente : 20111463

Radicado : 2016086672 / 2017007594
Fecha : 24/01/2017
Interesado : Procaps S.A.
Fabricante : Macleods pharmaceuticals Limited

Composición: Cada cápsula dura de liberación prolongada contiene 0.4mg de Tamsulosina Clorhidrato.

Forma farmacéutica: Cápsula dura de liberación prolongada

Indicaciones: Tratamiento de los síntomas funcionales de la hiperplasia prostática benigna.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a otros componentes del producto. Antecedentes de hipotensión ortostática. Insuficiencia hepática severa. No se debe administrar junto con inhibidores potentes del CYP3a4, por ejemplo, ketoconazol.

Advertencias:

Durante el tratamiento con Tamsulosina 0.4 mg, al igual que con otros bloqueantes alfa-1, se puede presentar una reducción en la presión arterial en casos individuales durante el tratamiento, lo que en casos muy raros puede llevar al síncope. A los primeros signos de hipotensión ortostática (mareo, vértigo, sensación de inestabilidad) es conveniente que el paciente se siente o acueste hasta que los síntomas hayan desaparecido.

Antes de iniciar el tratamiento con Tamsulosina 0,4 mg se debe examinar al paciente para excluir la presencia de otras condiciones que pueden causar los mismos síntomas que la hiperplasia prostática benigna. Se debe realizar un examen digital rectal y, en caso necesario, determinación del antígeno específico de próstata (PSA) antes del tratamiento y a intervalos regulares durante el mismo. Se debe encarar con precaución este tratamiento en pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina de < 10 ml/min) ya que no se ha estudiado en estos pacientes. En algunos casos en pacientes tratados con tamsulosina se ha observado el síndrome de iris flácido intraoperatorio (IFIS [Intraoperative Floppy Iris Syndrome]: variante del síndrome de pupila pequeña) durante cirugía de cataratas y glaucoma. El IFIS puede aumentar el riesgo de complicación ocular durante la cirugía y posteriormente. La interrupción del tratamiento durante 1-2 semanas previas a la cirugía de cataratas o glaucoma se considera beneficiosa, pero el beneficio aún no se ha determinado. También se ha informado la presencia de IFIS en pacientes que habían interrumpido el tratamiento con tamsulosina mucho antes de la cirugía. No se recomienda el comienzo del tratamiento con tamsulosina en pacientes que van a someterse a una cirugía de cataratas o glaucoma. Durante la evaluación prequirúrgica los cirujanos y los equipos de oftalmólogos deben analizar si los pacientes programados para esa cirugía están o estuvieron en tratamiento con tamsulosina con el objeto tomar las medidas adecuadas

para controlar el IFIS durante la cirugía. Se debe tener prudencia al combinar clorhidrato de tamsulosina con los inhibidores moderados del CyP3A4, como eritromicina

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016014871 emitido mediante Acta No. 26 de 2016, con el fin de continuar con la aprobación del estudio clínico y perfiles de disolución para el producto de la referencia.

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

3.2.11. VAROXRED TAB 10 MG

Expediente : 20121065
Radicado : 2016184061
Fecha : 20/12/2017
Interesado : Dr. Reddy's Laboratories S.A.S.
Fabricante : Dr. Reddy's Laboratories Ltd

Composición: Cada tableta contiene 10mg de Ribaroxaban

Forma farmacéutica: Tableta

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios farmacocinéticos (incluyendo estudios in-vivo y estudios in-vitro), adicionalmente solicita la aprobación de inserto e información para prescribir allegado mediante radicado No. 2016184061, para el producto de las referencia.

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

3.2.12. TAMSULOSINA CLORHIDRATO SANDOZ® 0.4 MG

Expediente : 19961043
Radicado : 2017025097
Fecha : 24/02/2017
Interesado : Novartis de Colombia S.A.
Fabricante : Lek Pharmaceuticals D.D

Composición: Cada capsula contiene 0.4mg de Tamsulosina

Forma farmacéutica: Cápsula

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto 2016015238, para presentar estudios de bioequivalencia y de biodisponibilidad de acuerdo a la resolución 1124 de 2016. Se presentan los estudios No. 40347 y 403478 correspondientes a condiciones de ayuno y condiciones postprandiales respectivamente

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

3.2.13. RELSIS

Expediente : 20113399
 Radicado : 2016111481 / 2017032646
 Fecha : 10/03/2017
 Interesado : Laboratorios Legrand S.A.
 Fabricante : Almek Laboratories LTD

Composición: Cada cápsula contiene 0.5mg de Fingolimod

Forma Farmacéutica: Cápsula

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017000713 emitido mediante Acta No. 28 de 2016, numeral 3.2.2., con el fin de continuar con la aprobación de los estudios farmacocinéticos para el producto de la referencia.

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

3.2.14. IBUPROFENO 600 mg

Expediente : 20109150

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. 14 de 2017 SEMPB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V0 01/04/2015



GP 202 - 1

SC 7341 - 1

CO-SC-7341-1

Radicado : 2016067399 / 2017036728
Fecha : 17/03/2017
Interesado : Pfizer S.A.S
Fabricante : Pfizer Canada INC

Composición: Cada comprimido oblongo bicapa contiene 600 mg de ibuprofeno

Forma farmacéutica: Tabletas de liberación prolongada

Indicaciones: Analgésico y antipirético

Contraindicaciones: No ingerir este producto si usted presenta: úlcera péptica recurrente o activa; sangrado gastrointestinal (GI), enfermedad intestinal inflamatoria activa (como enfermedad de Crohn o colitis), pólipos nasales (inflamación interna de la nariz) o manifestaciones alérgicas tales como asma, anafilaxia (reacción alérgica severa y repentina, potencialmente mortal), urticaria, rinitis (congestión nasal o goteo nasal posiblemente debido a alergias), erupción cutánea u otros síntomas alérgicos, deshidratación (pérdida importante de fluidos) debida a vómitos, diarrea o escasa ingesta de líquidos, diagnóstico de hipertensión arterial severa o padecimiento de arteriopatía coronaria severa; hepatopatía o nefropatía severa; lupus eritematoso sistémico o si está embarazada o lactando; si está consumiendo ácido acetilsalicílico (ASA) o cualquier otro medicamento antiinflamatorio no esteroideo (AINE), lo que incluye cualquier otro producto con ibuprofeno; si presenta o ha presentado alergia/hipersensibilidad a ASA, ibuprofeno, otros salicilatos, u otros medicamentos AINE o cualquiera de sus ingredientes.

Advertencias: Antes de ingerir este producto consulte a su médico si padece lo siguiente: úlcera péptica actual o previa, diabetes, hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca, cardiopatía o enfermedad tiroidea, asma, nefropatía o hepatopatía, glaucoma, trastorno de coagulación sanguínea (como la hemofilia), cualquier otra enfermedad seria, o si está recibiendo atención médica por cualquier afección seria, está embarazada o lactando, o está tomando cualquier otro medicamento, incluidos los medicamentos de venta libre.

Administrar con cuidado en adultos mayores. El uso continuo y a largo plazo puede aumentar el riesgo de sufrir infarto de miocardio o evento cerebro vascular. Los efectos secundarios pueden minimizarse administrando la dosis mínima durante el menor período de tiempo. Consulte a su médico si la fiebre persiste por más de 3 días o el dolor persiste por más de 5 días.

Manténgase fuera del alcance de los niños. Este empaque contiene suficiente medicamento como para causarle daño a un niño. En caso de sobredosis, contacte a su

médico o al Centro de Control Toxicológico inmediatamente, incluso si no presenta síntomas.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017001716, emitido mediante Acta No.22 de 2011, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los estudios farmacocinéticos para el producto de la referencia.

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

3.2.15. METGLITAL 1000/4 mg

Expediente : 20039446
Radicado : 2017009717
Fecha : 27/01/2017
Interesado : Laboratorios Silanes, S.A DE C.V.
Fabricante : Laboratorios Silanes, S.A DE C.V.

Composición: Cada comprimido recubierto contiene 1000mg de Clorhidrato de Metformina + 4mg de Glimepirida.

Forma farmacéutica: Comprimido recubierto

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios de biodisponibilidad con el fin de renovar el registro sanitario para el producto de la referencia.

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

3.2.16. SIL-NORBORAL

Expediente : 20036175
Radicado : 2017008457
Fecha : 25/01/2017
Interesado : Laboratorios Silanes, S.A DE C.V.
Fabricante : Laboratorios Silanes, S.A DE C.V.

Composición: Cada comprimido recubierto contiene 500mg de Clorhidrato de Metformina + 5mg de Glimepirida.

Forma farmacéutica: Comprimido recubierto

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios de biodisponibilidad con el fin de renovar el registro sanitario para el producto de la referencia.

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

3.2.17. ENDOL® SR 40mg

Expediente : 20031937
Radicado : 2016173063
Fecha : 01/12/2016
Interesado : Laboratorios Legrand S.A.
Fabricante : Laboratorios Legrand S.A

Composición: Cada tableta de liberación prolongada contiene Oxidona Clorhidrato 40 mg

Forma farmacéutica: Tableta de liberación Prolongada

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios farmacocinéticos y los perfiles de disolución comparativos del producto Oxidona 10, 20 y 40 mg versus el producto de referencia Oxicontin® de Purdue Pharmaceutical.

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

3.2.18. ENDOL® SR 20 MG

Expediente : 20036387
Radicado : 2016173053
Fecha : 01/12/2016
Interesado : Laboratorios Legrand S.A.

Fabricante : Laboratorios Legrand S.A.

Composición: Cada tableta de liberación prolongada contiene Oxycodona Clorhidrato 20 mg.

Forma farmacéutica: tableta de liberación prolongada

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la Aprobación de los estudios farmacocinéticos y los perfiles de disolución comparativos del producto Oxycodona 10, 20 y 40 mg versus el producto de referencia Oxicontin® de Purdue Pharmaceutical.

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

3.2.19. ENDOL® SR 10 MG

Expediente : 20036388
 Radicado : 2016173024
 Fecha : 01/12/2016
 Interesado : Laboratorios Legrand S.A.
 Fabricante : Laboratorios Legrand S.A.

Composición: Cada tableta de liberación prolongada contiene Oxycodona Clorhidrato 10 mg

Forma farmacéutica: tableta de liberación prolongada.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora evaluación del producto de la referencia.

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

3.2.20. CATAPRESAN® COMPRIMIDOS

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. 14 de 2017 SEMPB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V0 01/04/2015



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1

Expediente : 20048027
 Radicado : 2016175920
 Fecha : 07/12/2016
 Fecha C.R : 01/06/2017
 Interesado : Boehringer Ingelhiem
 Fabricante : Boehringer Ingelhiem Do Brasil Quimica E Farmaceutica Ltda.

Composición: Cada tableta contiene 0.15mg de Clonidina Clorhidrato

Forma Farmacéutica: Tabletas

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 Evaluación de perfiles farmacocinéticos por cambio en proceso de fabricación.

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

3.2.21. GLUCOPHAGE 1000 mg TABLETAS

Expediente : 19926882
 Radicado : 2015128999
 Fecha : 30/09/2015
 Interesado : Merck S.A.

Composición: Cada tableta contiene 1000mg de Metformina clorhidrato.

Forma farmacéutica: Tableta cubierta con película.

Indicaciones: Coadyuvante en el manejo de diabetes mellitus tipo II que no ha respondido medidas generales de dieta, ejercicio y sulfonil-ureas. Coadyuvante en el manejo de diabetes tipo I (insulino dependiente) según criterio del especialista. Coadyuvante del síndrome de ovario poliquístico. Y coadyuvante en el manejo de la diabetes mellitus tipo II en pediatría que no responde a medidas generales de dieta, ejercicio y sulfonilurea.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la metformina clorhidrato / embonato o a alguno de los excipientes.

Cualquier tipo de acidosis metabólica (tales como acidosis láctica, cetoacidosis diabética)
Precoma diabético.

Enfermedad (especialmente enfermedad aguda, o empeoramiento de la enfermedad crónica) que puede causar hipoxia tisular, tales como insuficiencia cardíaca congestiva inestable, insuficiencia respiratoria, infarto de miocardio reciente o shock.
Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina menor 30ml/min o EGFR menor 30 ml/min/1.73m²).

Trastornos agudos que potencialmente puedan alterar la función renal, tales como deshidratación, infección grave o shock.

Insuficiencia hepática, intoxicación alcohólica aguda, alcoholismo.

La administración intravascular de materiales de contraste yodados en exámenes de radiodiagnóstico puede conducir a una insuficiencia renal. Esto puede inducir a la acumulación de metformina y puede exponer a la acidosis láctica.

Por lo tanto, la metformina debe discontinuarse 48 horas antes de la prueba en pacientes con aclaramiento de creatinina menor a 45 ml/min o EGFR menor a 45 ml/min/1.73m² en la administración intravenosa o en pacientes con aclaramiento de creatinina menor a 60 ml/min o EGFR menor a 60 ml/min/1.73m² e para la administración intra-arterial. La metformina no puede reanudarse hasta 48 horas después, y sólo luego de que la función renal haya sido re-evaluada y no se haya deteriorado.

La metformina debe suspenderse 48 horas antes de una intervención quirúrgica mayor programada y no puede reanudarse hasta 48 horas después, y sólo luego de que la función renal ha sido re-evaluada y se compruebe que no se ha deteriorado.

Advertencias y precauciones:

Acidosis láctica

La acidosis láctica es una muy rara pero grave (tiene alta mortalidad en ausencia de tratamiento inmediato) complicación metabólica. Factores de riesgo incluyen a la diabetes mal controlada, la cetosis, el ayuno prolongado, la ingesta excesiva de alcohol, infección grave, insuficiencia hepática y cualquier condición asociada con hipoxia (tales como insuficiencia cardíaca descompensada, infarto agudo de miocardio) o el uso concomitante con medicamentos pueden causar acidosis láctica (tales como NRTIs),

Acidosis láctica puede ocurrir debido a acumulación de metformina. Casos reportados de acidosis láctica en pacientes tratados con metformina han ocurrido primariamente en

pacientes diabéticos con insuficiencia renal aguda o empeoramiento agudo de la función renal.

Se debe tener especial cuidado a las situaciones donde la función renal se pueda dañar de forma aguda, por ejemplo en caso de deshidratación (diarrea severa o prolongada o vómitos) o cuando se comienza el uso de drogas que puedan dañar agudamente la función renal (tales como antihipertensivos, diuréticos o NSAIDs).

En las condiciones agudas listadas, metformina debe ser inmediata y temporalmente discontinuada.

Los siguientes síntomas no específicos pueden ser señales de acidosis láctica: por ejemplo calambres musculares, desórdenes digestivos, dolor abdominal y astenia grave.

Diagnóstico:

La acidosis está caracterizada por disnea acidótica, dolor abdominal e hipotermia seguida de coma. El diagnóstico de laboratorio consiste en un Ph sanguíneo disminuido (menor a 7.35), niveles de lactato plasmático mayores a de 5 mmol/l, y un aumento en el hiato aniónico y en la relación lactato/piruvato. En caso de acidosis láctica el paciente debe ser hospitalizado inmediatamente. Los médicos deben alertar a los pacientes en los riesgos y los síntomas de la acidosis láctica.

Los pacientes deben ser instruidos a buscar atención médica y dejar de tomar metformina.

Metformina debe ser inmediatamente discontinuada, al menos temporalmente hasta que la situación sea aclarada.

La reintroducción de metformina debe ser discutida tomando en cuenta la relación riesgo/beneficio de manera individual así como también la función renal.

Función renal:

Como la metformina se excreta por el riñón, se recomienda que el aclaramiento de creatinina (esto puede ser estimado mediante la creatinina usando la fórmula de cockcroft-gault) o EGFR se debe determinar antes de iniciar el tratamiento y periódicamente a partir de entonces:

Por lo menos anualmente en pacientes con función renal normal,

Al menos cada 3 a 6 meses en pacientes con aclaramiento de creatinina entre 45 y 59 ml/min o EGFR entre 45 y 59 ml/min/1.73m² y en sujetos de edad avanzada.

Al menos cada 3 meses en pacientes con aclaramiento de creatinina entre 30 y 44 ml/min o EGFR entre 30 y 44 ml/min/1.73m².

En el caso de que el aclaramiento de creatinina esté por debajo de 30 ml/min o EGFR esté por debajo de 30 ml/min/1.73 m², respectivamente, metformina está contraindicada.

La función renal disminuida es frecuente y asintomática en ancianos. Se requiere precaución especial en situaciones en las que la función renal pueda estar agudamente alterada, por ejemplo debido a, deshidratación (diarrea grave o prolongada o vómitos), o al inicio de un tratamiento con drogas que pueden dañar agudamente la función renal (tales como antihipertensivo, diuréticos o NSAIDs). En las condiciones agudas mencionadas, metformina debe ser discontinuada inmediata y temporalmente. En estos casos, también se recomienda comprobar la función renal antes de iniciar el tratamiento con metformina.

Función cardíaca:

Los pacientes con insuficiencia cardíaca tienen un mayor riesgo de hipoxia e insuficiencia renal. En los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica estable, metformina se puede usar con un control regular de la función cardíaca y renal.

En los pacientes con insuficiencia cardíaca aguda e inestable, la metformina está contraindicada.

Pacientes pediátricos:

El diagnóstico de la diabetes mellitus tipo 2 debe estar confirmado antes de iniciar el tratamiento con metformina.

No se ha detectado efecto de la metformina sobre el crecimiento y la pubertad durante estudios clínicos controlados de un año de duración, pero no hay datos disponibles a largo plazo sobre estos puntos específicos. Por lo tanto, se recomienda un seguimiento cuidadoso del efecto de la metformina en estos parámetros en los niños tratados con metformina, especialmente en los niños pre-púberes.

Solo se incluyó a 15 sujetos de edades comprendidas entre 10 y 12 años en los estudios clínicos controlados realizados en niños y adolescentes. Aunque la eficacia y seguridad de la metformina en niños menores de 12 no difiere de la eficacia y seguridad en niños mayores, se recomienda especial precaución cuando se prescriba a los niños de edades comprendidas entre 10 y 12 años.

Otras precauciones:

Se recomienda que todos los pacientes que siguen su dieta con una distribución regular de la ingesta de carbohidratos durante el día, y que los pacientes con sobrepeso continúen con su dieta restringida en calorías.

Se recomienda que las pruebas de laboratorio habituales para el control de la diabetes, se realicen regularmente.

La metformina sola nunca causa hipoglicemia, aunque se recomienda precaución cuando se usa en combinación con insulina, sulfonilureas o meglitinidas.

Efectos sobre la capacidad de conducir o utilizar máquinas:

La monoterapia con metformina no causa hipoglicemia y por lo tanto no tiene efecto sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Sin embargo, se recomienda que los pacientes sean alertados sobre el riesgo de hipoglicemia cuando metformina se utiliza en combinación con otros agentes antidiabéticos tales como sulfonilureas, insulina o meglitinidas.

El grupo técnico de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar acerca de la comparación de los perfiles de disolución entre el proceso propuesto y el actual proceso (folios 123, 140 y 157), los cuales fueron allegados con la solicitud de adición de tres nuevos equipos de manufactura y cambio en las especificaciones para los controles en proceso (humedad) y producto terminado.

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

3.3. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

A) PRODUCTOS BIOLÓGICOS

3.3.1. ACTEMRA

Expediente : 20062328 / 20002627 / 20002629
Radicado : 2016040124 / 2016040126 / 2016040127/2017032628
Fecha : 10/03/2017
Interesado : Productos Roche S.A

Composición:

- Cada jeringa prellenada con 0.9mL contiene 162mg de Tocilizumab
- Cada jeringa prellenada con 10mL contiene 200mg de Tocilizumab
- Cada jeringa prellenada con 4mL contiene 80mg de Tocilizumab

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

Tocilizumab, en combinación con metotrexato está indicado para el tratamiento de artritis reumatoidea activa moderada a severa en pacientes adultos que respondieron en forma inadecuada o que fueron intolerantes a terapia previa con uno o más modificadores de la enfermedad o antagonistas del factor de necrosis tumoral. En estos pacientes tocilizumab puede darse como monoterapia en caso de intolerancia al metotrexato, o cuando no puede continuarse el tratamiento con metotrexato.

Contraindicaciones:

- **Infecciones:** En pacientes tratados con inmunodepresores, el tocilizumab inclusive, se han descrito infecciones graves, a veces con un desenlace. el tratamiento con tocilizumab no debe iniciarse en pacientes con infecciones activas. si un paciente contrae una infección grave, debe suspenderse la administración de tocilizumab hasta que la infección esté controlada. los profesionales sanitarios deben ser prudentes ante la posibilidad de utilizar tocilizumab en pacientes con antecedentes de infecciones recurrentes o con enfermedades subyacentes (como diverticulitis o diabetes) que puedan predisponerlos a padecer infecciones. se recomienda estar alerta para detectar las infecciones graves en pacientes que reciban tratamientos biológicos para la AR, la AIJP o la AIJS moderada o grave, dado que pueden disminuir los signos y síntomas de inflamación aguda debido a la supresión de los reactantes de fase aguda. se indicará a los pacientes o padres/tutores de menores con AIJP o AIJS que contacten inmediatamente con el profesional sanitario que los atiende si aparece cualquier síntoma indicativo de infección, con el fin de conseguir una evaluación rápida y administrar el tratamiento apropiado. -complicaciones de una diverticulitis: Se han notificado episodios de perforación diverticular como complicación de una diverticulitis en pacientes con AR. el tocilizumab debe usarse con cautela en pacientes con antecedentes de úlcera intestinal o diverticulitis. los pacientes con síntomas potencialmente indicativos de diverticulitis complicada, como dolor abdominal, deben someterse a un pronto examen para la detección temprana de una posible perforación gastrointestinal.
- **Tuberculosis:** como se recomienda en otros tratamientos biológicos de la AR, la AIJS o la AIJP, antes de la administración de tocilizumab debe realizarse a los pacientes una prueba de infección tuberculosa latente. los pacientes con tuberculosis latente deben recibir tratamiento antimicobacteriano convencional antes de iniciar la administración de tocilizumab. -vacunas: no deben administrarse vacunas vivas ni vivas atenuadas durante el tratamiento con tocilizumab, ya que no se ha determinado la seguridad clínica. no se conocen datos sobre transmisión secundaria de infecciones de personas que hayan recibido vacunas vivas a pacientes en tratamiento con tocilizumab. se recomienda que, en la medida de lo posible, todos los pacientes, sobre todo los que padecen AIJS o AIJP, estén al día con todas sus vacunas, de acuerdo con las directrices

actuales sobre inmunización (vacunación), antes de que comience el tratamiento con tocilizumab. el intervalo de tiempo entre una vacuna viva y el inicio de la administración de tocilizumab debe respetar las directrices actuales sobre vacunación en lo que respecta a fármacos inmunodepresores. reacciones de hipersensibilidad: Se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves, incluida la anafilaxia con desenlace fatal, en asociación con la infusión de tocilizumab. tras la comercialización se han descrito episodios de hipersensibilidad y anafilaxia graves, incluidos algunos casos de desenlace fatal, en pacientes que habían recibido diversas dosis de tocilizumab, con o sin tratamientos concomitantes de la artritis, premedicación y/o una reacción previa de hipersensibilidad. en algún caso, estos acontecimientos adversos se han producido ya con la primera infusión de tocilizumab. debe estar disponible el tratamiento adecuado para el uso inmediato en caso de reacción anafiláctica durante la administración de tocilizumab. en caso de reacción anafiláctica o de otras reacciones alérgicas graves, se detendrá inmediatamente la administración de tocilizumab y se suspenderá su uso definitivamente.

- Hepatopatía activa e insuficiencia hepática: El tratamiento con tocilizumab, particularmente si se administra metotrexato a la vez, puede asociarse a aumentos de las transaminasas hepáticas; por ello, se requiere especial precaución ante la administración a pacientes con una hepatopatía activa o insuficiencia hepática.
- Reactivación vírica: Se ha descrito reactivación vírica (p. ej.: virus de la hepatitis b) con tratamientos biológicos de la AR. en los estudios clínicos de tocilizumab se excluyó a los pacientes con un resultado positivo en las pruebas de cribado de hepatitis.-trastornos desmielinizantes: los médicos deben estar atentos a posibles síntomas de trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central de nueva aparición. actualmente se desconoce el potencial de desmielinización central por el tocilizumab.
- Pruebas de laboratorio: *neutropenia: El tratamiento con tocilizumab se ha asociado con un aumento de la incidencia de neutropenia. la neutropenia relacionada con el tratamiento no se acompañó de infección grave en los estudios clínicos. se procederá con especial cautela cuando se considere el tratamiento con tocilizumab de pacientes con cifras bajas de neutrófilos, por ejemplo con un $\text{ran} < 2 \times 10^9/\text{l}$. No se recomienda el tratamiento de pacientes con un $\text{ran} < 0,5 \times 10^9/\text{l}$. La cifra de neutrófilos en la AR debe controlarse a las 4 - 8 semanas de iniciado el tratamiento y posteriormente según las buenas prácticas clínicas. para las modificaciones posológicas recomendadas según los resultados analíticos del RAN. en la AIJP y la AIJS, el recuento de neutrófilos debe controlarse en el momento de la segunda infusión y posteriormente según las buenas prácticas clínicas. *trombocitopenia: el tratamiento con tocilizumab se

ha asociado con una reducción del número de plaquetas. La reducción del recuento plaquetario relacionada con el tratamiento no se acompañó de episodios graves de hemorragia en los estudios clínicos. se procederá con especial cautela cuando se considere el tratamiento con tocilizumab de pacientes con un recuento plaquetario $< 100 \times 10^3/\text{ml}$. no se recomienda el tratamiento de pacientes con un recuento plaquetario $< 50 \times 10^3/\text{ml}$. la cifra de plaquetas en la AR debe controlarse a las 4 - 8 semanas de iniciado el tratamiento y posteriormente según las buenas prácticas clínicas. para las modificaciones posológicas recomendadas según el recuento plaquetario. En la AIJP y la AIJS, la cifra de plaquetas debe controlarse en el momento de la segunda infusión y posteriormente según las buenas prácticas clínicas. *elevación de las transaminasas hepáticas: En los estudios clínicos se han observado aumentos leves y moderados de las transaminasas hepáticas durante el tratamiento con tocilizumab sin progresión a lesión hepática. la frecuencia de estos aumentos fue mayor cuando se utilizaron medicamentos potencialmente hepatotóxicos (p. ej.: MTX) en combinación con tocilizumab. se procederá con especial cautela cuando se considere el tratamiento con tocilizumab de pacientes con las transaminasas ALAT o ASAT elevadas > 1.5 veces el LSN. En los pacientes con valores de ALAT o ASAT > 5 veces el LSN no está recomendado el tratamiento. las cifras de ALAT y ASAT deben controlarse en la AR a las 4 - 8 semanas de iniciado el tratamiento y posteriormente según las buenas prácticas clínicas. para las modificaciones posológicas recomendadas según las cifras de transaminasas, véase el apartado 2.2 posología y forma de administración. En la AIJP y la AIJS, las cifras de ALAT y ASAT deben controlarse en el momento de la segunda infusión y posteriormente según las buenas prácticas clínicas. *parámetros lipídicos: se han observado aumentos de parámetros lipídicos como colesterol total, triglicéridos o colesterol ligado a las ldl (lipoproteínas de baja densidad). los parámetros lipídicos deben evaluarse en la AR, la AIJP y la AIJS a las 4 - 8 semanas de iniciado el tratamiento con Tocilizumab. en caso de hiperlipidemia, se tomarán las medidas pertinentes según las directrices clínicas locales.

- Embarazo: No hay datos adecuados sobre la utilización del tocilizumab en mujeres embarazadas. un estudio en monas no reveló ningún potencial dismorfogenético, pero arrojó un número mayor de abortos espontáneos/muertes embriofetales con una dosis alta. No se conoce la relevancia de estos datos para el ser humano. No debe utilizarse el tocilizumab durante el embarazo, salvo que haya una clara necesidad médica.
- Lactancia: no se sabe si el tocilizumab pasa a la leche materna. aunque se secretan inmunoglobulinas endógenas del isotipo igg en la leche materna, la absorción sistémica de tocilizumab a través del amamantamiento es improbable, ya que estas proteínas son rápidamente degradadas por proteólisis en el tubo digestivo. La decisión entre continuar o suspender la lactancia materna y

continuar o suspender el tratamiento con tocilizumab debe tomarse teniendo en cuenta la importancia de la lactancia materna para el niño y el beneficio esperado del tratamiento con tocilizumab para la madre.

El interesado presenta ante la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017001408 emitido de acuerdo al Acta No. 15 de 2016 numeral 3.3.1., con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Nuevas indicaciones
- Aprobación de Inserto versión CDS 11.0 de Marzo de 2014
- Aprobación de la Información para prescribir versión CDS 11.0 de Marzo de 2014.

Nuevas Indicaciones:

Artritis reumatoide (AR) [formulaciones I.V. y S.C.]

Tocilizumab, en combinación con metotrexato está indicado para el tratamiento de la artritis reumatoide (AR) activa moderada a severa en pacientes adultos que respondieron en forma inadecuada o que fueron intolerantes a terapia previa con uno o más modificadores de la enfermedad o antagonistas del factor de necrosis tumoral. En estos pacientes tocilizumab puede darse como monoterapia en caso de intolerancia al metotrexato, o cuando no puede continuarse el tratamiento con metotrexato.

Actemra® (tocilizumab) en pacientes con artritis reumatoide precoz, moderada o grave que no habían recibido anteriormente tratamiento con MTX o con un producto biológico.

Artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJP) [solamente formulación I.V.]

Tocilizumab, en combinación con Metotrexato está indicado para el tratamiento de artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJP) en pacientes de dos o más años de edad que hayan respondido de manera insuficiente al tratamiento previo con Metotrexato. Puede administrarse en monoterapia en caso de intolerancia al Metotrexato o cuando sea inconveniente proseguir el tratamiento con el mismo.

Artritis idiopática juvenil sistémica (AIJS) [solamente formulación I.V.]

El tocilizumab está indicado para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil sistémica (AIJS) activa en pacientes de dos o más años de edad. Puede administrarse solo o en combinación con MTX.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no presentó respuesta satisfactoria al concepto emitido mediante Acta No. 15 de 2016, numeral 3.3.1., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora ratifica el concepto emitido en el Acta, ya que

en la información presentada por el interesado no se evidencian las ventajas que pueden existir a largo plazo como agente de primera elección frente a metotrexato, por tanto se recomienda negar la ampliación de las indicaciones.

3.3.2. HUMIRA®

Expediente : 19939766
Radicado : 2016118340/2017035456
Fecha : 16/03/2017
Interesado : AbbVie S.A.S.
Composición:
- Cada vial contiene 40mg de Adalimumab

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

Adultos:

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

Artritis psoriática y artritis temprana.

Espondilitis anquilosante.

Espondiloartritis axial no radiográfica (espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de ea). Humira está indicado para reducir los signos y síntomas en pacientes con espondiloartritis axial activa, no radiográfica, quienes tienen respuesta inadecuada, son intolerantes o tienen contraindicación para recibir aines

Tratamiento de la psoriasis en placa crónica moderada a severa.

Inhibición de la progresión del daño estructural y mejora en la función física en pacientes con artritis psoriática.

En pacientes con enfermedad de Crohn que no han respondido a la terapia convencional o han perdido respuesta o son intolerantes al infliximab. Humira® ha demostrado curación de la mucosa y cierre de la fístula en forma completa en pacientes con enfermedad de Crohn moderada a severa ileocolónica. Humira® induce y mantiene la respuesta clínica a largo plazo y la remisión en pacientes con la enfermedad de Crohn

moderada a severa, humira reduce el riesgo de re-hospitalización y cirugía relacionada con la enfermedad de crohn.

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

Pediatría:

Artritis idiopática juvenil

Artritis idiopática juvenil poliarticular

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

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

Artritis relacionada con entesitis:

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

Psoriasis en placa en pediatría

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

En adultos:

Hidradenitis supurativa: humira está indicado para el tratamiento de hidradenitis supurativa activa de moderada a severa (acné inverso) en pacientes adultos con respuesta inadecuada a la terapia sistémica convencional de la HS.

Contraindicaciones:

Advertencias y Precauciones: Riesgo de infección por legionella y listeria adicionales información para pacientes -los bloqueadores tnfa puede disminuir la capacidad del

sistema inmunológico para combatir infecciones. -los pacientes deben informar a su médico si está siendo tratado por una infección o si tienen infecciones que reaparecen. -los pacientes deben leer la guía del medicamento que acompaña a su receta para un bloqueador de tnfa. -los pacientes deben comunicarse con su profesional de la salud si tienen preguntas o inquietudes acerca de los bloqueadores de tnfa. · adicionales de información para profesionales de la salud -los pacientes tratados con bloqueadores de tnfa están en mayor riesgo de desarrollar infecciones graves que pueden afectar múltiples órganos produciendo así una hospitalización o incluso la muerte. - el riesgo de infección con los patógenos bacterianos legionella y listeria se debe añadir a las advertencias para toda la clase de los bloqueadores del tnf. -los riesgos y los beneficios de los bloqueadores tnf se deben considerar antes de iniciar el tratamiento en pacientes con infección crónica o recurrente y en pacientes con condiciones subyacentes que puedan predisponer a la infección. -pacientes mayores de 65 años de edad y los pacientes que toman inmunosupresores concomitantes pueden estar en mayor riesgo de infección. -antes de iniciar los bloqueadores de tnfa y periódicamente durante el tratamiento, los pacientes deben ser evaluados para la tuberculosis activa y prueba de la infección latente. -los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos y síntomas de las infecciones graves mientras está tomando bloqueadores tnfa. -la terapia empírica anti fúngica debe ser considerada en pacientes con riesgo de infecciones fúngicas invasivas que desarrollan una enfermedad sistémica grave. -los profesionales sanitarios deben animar a los pacientes a leer la guía del medicamento que acompaña a su receta para un bloqueador de tnf.

El interesado presenta ante la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017002295 emitido de acuerdo al Acta No. 28 de 2016 numeral 3.3.1., con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de dosificación.
- Modificación de indicaciones.
- Modificación de precauciones y advertencias.
- Inserto versión CCDS 03320716 + Uveítis; Julio/2016
- Información para prescribir versión CCDS 03320716 + Uveítis; Julio/2016

Nueva Dosificación:

La dosis recomendada de Humira para pacientes adultos con uveítis es una dosis inicial de 80 mg, seguido por 40 mg, administrados en semanas alternas, comenzando una semana después de la dosis inicial. Humira puede ser usado solo o en combinación con corticosteroides, los cuales pueden disminuirse gradualmente hasta retirarlos, de acuerdo a la práctica clínica, de la misma forma que otros agentes inmunomoduladores no biológicos.

Nueva Indicación:

Humira está indicado para el tratamiento de uveítis no infecciosa intermedia, posterior y panuveítis en pacientes adultos.

Nuevas Precauciones y Advertencias:

Advertencias y precauciones: Riesgo de infección por legionella y listeria. adicionales información para pacientes -los bloqueadores TNFA puede disminuir la capacidad del sistema inmunológico para combatir infecciones. -los pacientes deben informar a su médico si está siendo tratado por una infección o si tienen infecciones que reaparecen. -los pacientes deben leer la guía del medicamento que acompaña a su receta para un bloqueador de TNFA. -los pacientes deben comunicarse con su profesional de la salud si tienen preguntas o inquietudes acerca de los bloqueadores de TNFA. · adicionales de información para profesionales de la salud -los pacientes tratados con bloqueadores de TNFA están en mayor riesgo de desarrollar infecciones graves que pueden afectar múltiples órganos produciendo así una hospitalización o incluso la muerte. - el riesgo de infección con los patógenos bacterianos legionella y listeria se debe añadir a las advertencias para toda la clase de los bloqueadores del TNF. -los riesgos y los beneficios de los bloqueadores TNF se deben considerar antes de iniciar el tratamiento en pacientes con infección crónica o recurrente y en pacientes con condiciones subyacentes que puedan predisponer a la infección. -pacientes mayores de 65 años de edad y los pacientes que toman inmunosupresores concomitantes pueden estar en mayor riesgo de infección. -antes de iniciar los bloqueadores de TNFA y periódicamente durante el tratamiento, los pacientes deben ser evaluados para la tuberculosis activa y prueba de la infección latente. -los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos y síntomas de las infecciones graves mientras está tomando bloqueadores TNFA. -la terapia empírica anti fúngica debe ser considerada en pacientes con riesgo de infecciones fúngicas invasivas que desarrollan una enfermedad sistémica grave. -los profesionales sanitarios deben animar a los pacientes a leer la guía del medicamento que acompaña a su receta para un bloqueador de TNF.

Episodios Neurológicos

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

Hay una asociación conocida entre uveítis intermedia y trastornos centrales desmielinizantes. Una evaluación neurológica deber ser llevada a cabo en pacientes con uveítis intermedia no infecciosa antes de la iniciación de la terapia con Humira para evaluar trastornos centrales desmielinizantes pre-existentes.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado presentó respuesta satisfactoria al concepto emitido mediante Acta No. 28 de 2016, numeral 3.3.1, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la siguiente información únicamente así:

Nuevas Indicaciones:

Adultos:

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

Artritis psoriática y artritis temprana.

Espondilitis anquilosante.

Espondiloartritis axial no radiográfica (espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de ea). Humira está indicado para reducir los signos y síntomas en pacientes con espondiloartritis axial activa, no radiográfica, quienes tienen respuesta inadecuada, son intolerantes o tienen contraindicación para recibir aines

Tratamiento de la psoriasis en placa crónica moderada a severa.

Inhibición de la progresión del daño estructural y mejora en la función física en pacientes con artritis psoriática.

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

Humira® está indicado para el tratamiento de colitis ulcerativa activa, de moderada a severa, en pacientes adultos que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional, incluyendo corticosteroides y 6-

mercaptopurina (6-mp) o azatioprina (aza), o quienes son intolerantes a esas terapias o tienen contraindicaciones médicas para dichas terapias.

Pediatría:

Artritis idiopática juvenil

Artritis idiopática juvenil poliarticular

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

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

Artritis relacionada con entesitis:

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

Psoriasis en placa en pediatría

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

En adultos:

Hidradenitis supurativa: humira está indicado para el tratamiento de hidradenitis supurativa activa de moderada a severa (acné inverso) en pacientes adultos con respuesta inadecuada a la terapia sistémica convencional de la HS.

Humira está indicado para el tratamiento de uveítis no infecciosa intermedia, posterior y panuveitis en pacientes adultos, en pacientes adultos que no han respondido previamente a la terapia con corticoides.

Nuevas Precauciones y Advertencias:

Advertencias y precauciones: Riesgo de infección por legionella y listeria·adicionales información para pacientes -los bloqueadores TNFA puede disminuir la capacidad del sistema inmunológico para combatir infecciones. -los pacientes deben informar a su médico si está siendo tratado por una infección o si tienen infecciones que reaparecen.-los pacientes deben leer la guía del

medicamento que acompaña a su receta para un bloqueador de TNFA. -los pacientes deben comunicarse con su profesional de la salud si tienen preguntas o inquietudes acerca de los bloqueadores de TNFA. · adicionales de información para profesionales de la salud -los pacientes tratados con bloqueadores de TNFA están en mayor riesgo de desarrollar infecciones graves que pueden afectar múltiples órganos produciendo así una hospitalización o incluso la muerte. - el riesgo de infección con los patógenos bacterianos legionella y listeria se debe añadir a las advertencias para toda la clase de los bloqueadores del TNF. -los riesgos y los beneficios de los bloqueadores TNF se deben considerar antes de iniciar el tratamiento en pacientes con infección crónica o recurrente y en pacientes con condiciones subyacentes que puedan predisponer a la infección. -pacientes mayores de 65 años de edad y los pacientes que toman inmunosupresores concomitantes pueden estar en mayor riesgo de infección. -antes de iniciar los bloqueadores de TNFA y periódicamente durante el tratamiento, los pacientes deben ser evaluados para la tuberculosis activa y prueba de la infección latente. -los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos y síntomas de las infecciones graves mientras está tomando bloqueadores TNFA. -la terapia empírica anti fúngica debe ser considerada en pacientes con riesgo de infecciones fúngicas invasivas que desarrollan una enfermedad sistémica grave. -los profesionales sanitarios deben animar a los pacientes a leer la guía del medicamento que acompaña a su receta para un bloqueador de TNF.

Episodios Neurológicos

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

Hay una asociación conocida entre uveítis intermedia y trastornos centrales desmielinizantes. Una evaluación neurológica deber ser llevada a cabo en pacientes con uveítis intermedia no infecciosa antes de la iniciación de la terapia con Humira para evaluar trastornos centrales desmielinizantes pre-existentes.

Adicionalmente, el interesado debe ajustar el inserto y la información para prescribir al presente concepto.

3.3.3. GAZYVA® (OBINUTUZUMAB) CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN 1000 mg/40 mL (25 mg/mL)

Expediente : 20065694
Radicado : 2017055018
Fecha : 21/04/2017
Interesado : Productos Roche S.A.

Composición:
Cada vial por 40mL contiene 1000mg de Obinutuzumab

Forma Farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

Gazyva® en combinación con clorambucilo está indicado para el tratamiento de pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC) no tratada previamente.

Contraindicaciones:

Gazyva® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida (mediada por IGe) al obinutuzumab o a alguno de los excipientes.

Precauciones y Advertencias:

Debe registrarse (o identificarse) claramente en la historia clínica del paciente el nombre comercial del producto administrado con objeto de mejorar la trazabilidad de los biomedicamentos.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación del siguiente punto para el producto de la referencia: Modificación de Indicaciones

Nuevas Indicaciones:

- Leucemia linfocítica crónica
Gazyva® en combinación con clorambucilo está indicado para el tratamiento de pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC) no tratada previamente.
- Linfoma folicular
Gazyva en combinación con bendamustina, seguido por el tratamiento de mantenimiento con Gazyva, está indicado en el tratamiento de pacientes con linfoma folicular (LF) que no han respondido o han sufrido una progresión de la enfermedad durante el tratamiento con Rituximab o con un régimen que contuviera Rituximab o después del mismo.

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

Nuevas Indicaciones:

- **Leucemia linfocítica crónica**
Gazyva® en combinación con clorambucilo está indicado para el tratamiento de pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC) no tratada previamente.
- **Linfoma folicular**
Gazyva en combinación con bendamustina, seguido por el tratamiento de mantenimiento con Gazyva, está indicado en el tratamiento de pacientes con linfoma folicular (LF) que no han respondido o han sufrido una progresión de la enfermedad durante el tratamiento con Rituximab o con un régimen que contuviera Rituximab o después del mismo.

3.3.4. CIMZIA®

Expediente : 20014965
Radicado : 2017054931
Fecha : 21/04/2017
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.

Composición:
Cada vial por 1mL contiene 200mg de Certolizumab Pegol

Forma Farmacéutica:
Solución Inyectable

Indicaciones:

- **Artritis reumatoide:**
Cimzia está indicado para el tratamiento coadyuvante de adultos con artritis reumatoide moderada a severamente activa.
- **Espondilo-artritis axial:**
Cimzia está indicado para el tratamiento coadyuvante de pacientes adultos con espondilo-artritis axial activa, incluyendo aquellos pacientes con espondilitis anquilosante y pacientes con espondilo-artritis axial no-radiográfica

- Artritis psoriásica:

Cimzia está indicado en combinación con metotrexate para el tratamiento de pacientes adultos con artritis psoriásica activa cuando el tratamiento con fames (fármacos activos modificadores de enfermedad) ha sido inadecuado. Puede administrarse en monoterapia cuando no resulte apropiado el tratamiento con metotrexato.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes.

Tuberculosis activa u otras infecciones severas tales como sepsis, abscesos e infecciones por oportunistas. Embarazo y lactancia

Insuficiencia cardíaca moderada a severa (Clases III/IV según la clasificación de la NHYA).

Precauciones y Advertencias:

Infecciones serias:

Con el uso de bloqueadores del tnf se han reportado infecciones oportunistas debidas a patógenos bacterianos, micobacterianos, fúngicos invasivos, virales, parásitos u otros patógenos oportunistas, los cuales incluyen aspergilosis, blastomycosis, candidiasis, coccidioidomycosis, histoplasmosis, legionelosis, listeriosis, neumocistosis y tuberculosis. Con frecuencia, los pacientes han presentado la enfermedad diseminada en lugar de enfermedad localizada.

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

No inicie el tratamiento con cimzia en los pacientes con infecciones activas, incluyendo infecciones crónicas o localizadas. Se debe monitorear al paciente observando si existen signos y síntomas de infección durante o después del tratamiento con cimzia. Los pacientes que desarrollan una nueva infección durante o después del tratamiento con cimzia, deben ser monitoreados estrechamente. Suspender la administración de cimzia si un paciente desarrolla una infección grave. tenga precaución cuando considere el uso de cimzia en pacientes con antecedentes de infecciones recurrentes, terapia concomitante de inmunosupresores o condiciones subyacentes que puedan predisponerlos a infecciones, o en pacientes que hayan vivido y/o viajado a regiones donde son endémicas la tuberculosis y las micosis (histoplasmosis entre otras). Los beneficios y riesgos del tratamiento con cimzia deben considerarse cuidadosamente antes de iniciar la terapia con cimzia. Pacientes mayores de 65 años de edad y los

pacientes que toman inmunosupresores concomitantes pueden estar en mayor riesgo de infección.

La terapia empírica anti fúngica debe ser considerada en pacientes con riesgo de infecciones fúngicas invasivas que desarrollan una enfermedad sistémica grave.

Los pacientes con artritis reumatoide podrían no manifestar los síntomas típicos relacionados con la infección. Por lo tanto, la detección temprana de cualquier infección, incluyendo el reconocimiento de presentaciones atípicas de infecciones serias, es crítica para minimizar los retrasos en el diagnóstico e inicio del tratamiento.

Tuberculosis

Como se ha observado con otros antagonistas del tnf, se han reportado casos de reactivación o nuevas infecciones de tuberculosis (incluyendo las formas pulmonar, extrapulmonar y diseminada), en pacientes que recibieron cimzia, incluyendo muertes.

Antes de iniciar la terapia con cimzia, y periódicamente durante el tratamiento todos los pacientes deben ser evaluados para la tuberculosis activa y prueba de la infección latente.

Si se diagnostica tuberculosis activa, no debe iniciarse la terapia con cimzia.

Si se diagnostica una infección latente, iniciar el tratamiento apropiado de acuerdo con las recomendaciones locales.

Inicie el tratamiento de infecciones latentes de tuberculosis antes de iniciar la terapia con cimzia. Cuando se realice la prueba cutánea de la tuberculina para la evaluación de infección de tuberculosis latente, debe considerarse positiva una induración de 5 mm o mayor, aún si hubo una vacuna bcg (bacilo de calmette y guerín) previa.

Considerar la posibilidad de una tuberculosis latente no detectada, especialmente en pacientes que han inmigrado de o ha viajado a países con una alta prevalencia de tuberculosis o tuvieron contacto cercano con personas con tuberculosis activa. A todos los pacientes tratados con cimzia se les debe realizar una historia clínica minuciosa antes de iniciar la terapia.

Antes de iniciar el tratamiento con cimzia considerar la profilaxis antituberculosis en pacientes con antecedentes de tuberculosis latente o activa, en quienes no puede confirmarse que hayan recibido un curso de tratamiento adecuado. también debe considerarse la profilaxis antituberculosis antes de iniciar el tratamiento con cimzia en pacientes que tienen varios factores de riesgo o factores altamente significativos para la infección de tuberculosis, y tienen una prueba negativa para tuberculosis latente. la decisión de iniciar la profilaxis antituberculosis en estos pacientes, sólo debe tomarse después de tener en cuenta tanto el riesgo de una infección de tuberculosis latente

como los riesgos de profilaxis antituberculosis. si es necesario, consultar a un médico con experiencia en el tratamiento de la tuberculosis.

A pesar del tratamiento profiláctico previo o concomitante para la tuberculosis, han ocurrido casos de tuberculosis activa en pacientes tratados con antagonistas del tnf, incluyendo cimzia. Algunos pacientes que han recibido un tratamiento exitoso para tuberculosis activa han vuelto a desarrollar la tuberculosis mientras que están siendo tratados con antagonistas del tnf, incluyendo cimzia.

Se debe monitorear a los pacientes que reciben cimzia si existen signos y síntomas de tuberculosis activa, particularmente debido a que las pruebas para infección de tuberculosis latente pueden dar resultados falsos negativos. Indicar a los pacientes que consulten al médico si los signos/síntomas (tos persistente, debilidad, pérdida de peso, fiebre baja) sugestivos de una infección de tuberculosis. Si se diagnostica tuberculosis activa, se debe detener la terapia con cimzia e iniciar la terapia antituberculosis adecuada, de acuerdo con las recomendaciones locales.

Reactivación del virus de la hepatitis b (vhb)

Ha ocurrido reactivación de la hepatitis b en pacientes que reciben un antagonista del tnf, incluyendo cimzia, y son portadores crónicos de este virus (esto es, positivo al antígeno de superficie). en algunos casos, la reactivación del vhb que ocurre en forma conjunta con la terapia antagonista del tnf, ha sido fatal. la mayoría de los reportes han ocurrido en pacientes que reciben concomitantemente otros medicamentos que suprimen el sistema inmunológico, que también puede contribuir a la reactivación del vhb.

Se deben realizar pruebas de infección por hbv antes de iniciar el tratamiento con cimzia. Para los pacientes con un resultado positivo de la prueba para la infección por vhb, se recomienda la consulta con un médico con experiencia en el tratamiento de la hepatitis b. no se dispone de información adecuada sobre la seguridad y eficacia del tratamiento en pacientes que son portadores del vhb que reciben terapia antiviral en forma conjunta con la terapia antagonista del tnf, para prevenir la reactivación del vhb. Los pacientes que son portadores del vhb y requieren de tratamiento con cimzia, deben ser monitoreados estrechamente observando signos clínicos y de laboratorio de infección activa por vhb, a lo largo de la terapia y después de varios meses de terminar la misma.

En los pacientes que desarrollen una reactivación del vhb, se debe suspender la terapia con cimzia e iniciar la terapia antiviral efectiva con el tratamiento de soporte apropiado. La seguridad de reiniciar la terapia antagonista del tnf después de controlar la reactivación del vhb, es desconocida. Por lo tanto, se debe tener precaución cuando se considere reiniciar la terapia con cimzia en estos casos y se debe monitorear estrechamente al paciente.

Neoplasias

No se conoce el papel potencial de los antagonistas del tnf en el desarrollo de neoplasias. en los estudios clínicos con cimzia y otros antagonistas del tnf, se han reportado más casos de linfoma y otras neoplasias entre pacientes que recibieron antagonistas del tnf, en comparación a los pacientes del grupo control que recibieron placebo. El tamaño del grupo de control y la duración limitada de las fases controladas de los estudios, impiden obtener conclusiones determinantes.

No se han realizado estudios que incluyan a pacientes con antecedentes de neoplasias o que se continúe el tratamiento en pacientes que desarrollan neoplasia mientras reciben cimzia. Por tal motivo se debe tener particular precaución al considerar el tratamiento con cimzia en estos pacientes.

Los pacientes con artritis reumatoide, en particular aquellos con enfermedad altamente activa, tienen un riesgo mayor de desarrollar linfoma.

Se han reportado casos de leucemia aguda y crónica en asociación con el uso de un antagonista tnf en artritis reumatoide y otras indicaciones. Aún en ausencia de terapia antagonista de tnf, los pacientes con artritis reumatoide pueden estar en mayor riesgo (aproximadamente 2 veces) en comparación a la población general para el desarrollo de leucemia.

Con los conocimientos actuales, no puede excluirse un posible riesgo de desarrollar linfoma u otras neoplasias en pacientes tratados con antagonistas del tnfr.

Se han reportado neoplasias, algunas fatales, entre los niños, adolescentes y adultos jóvenes quienes recibieron el tratamiento con antagonistas del tnf (iniciación de la terapia < 18 años de edad), de los cuales cimzia es un miembro. Aproximadamente la mitad de los casos fueron linfomas, incluyendo el linfoma de Hodgkin y el linfoma no hodgkin. Los otros casos representaron una gran variedad de diferentes neoplasias e incluyeron neoplasias raras generalmente asociadas con inmunosupresión y neoplasias que generalmente no se observan en niños y adolescentes. Las neoplasias se presentaron después de un promedio de 30 meses de terapia (rango de 1 a 84 meses). La mayoría de los pacientes estaban recibiendo concomitantemente agentes inmunosupresores. Estos casos fueron reportados en el periodo de post-comercialización y se derivan de una gran variedad de fuentes, incluyendo registros y reportes espontáneos post-marketing. cimzia no está indicado para utilizarse en pacientes pediátricos.

En pacientes tratados con antagonistas del tnf se han reportado casos post-comercialización de linfoma hepatoesplénico de las células t (hstcl, por sus siglas en inglés), un tipo raro de linfoma de las células t que tiene un curso de la enfermedad muy

agresivo y usualmente es fatal. La mayoría de los casos de antagonistas del tnf reportados ocurrieron en adolescentes y adultos masculinos jóvenes con enfermedad de crohn o colitis ulcerosa. Casi la totalidad de dichos pacientes habían recibido tratamiento con los inmunosupresores azatioprina y/o 6-mercaptopurina de forma concomitante con un antagonista del tnf en el momento o previo al diagnóstico.

Cánceres de piel

Se ha reportado melanoma y carcinoma de las células de merckell en pacientes tratados con antagonistas del tnf, incluyendo cimzia. Se recomiendan exámenes periódicos en piel para todos los pacientes, en particular para aquellos con factores de riesgo a cáncer en piel.

En un estudio clínico exploratorio que evaluó el uso de otro antagonista del tnf en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (epoc) de moderada a grave, se reportaron más neoplasias, principalmente en pulmones o cabeza y cuello, en los pacientes con tratamiento activo en comparación con los pacientes del grupo control. Todos los pacientes tuvieron un historial de tabaquismo. Por lo tanto, se debe tener precaución cuando se utilice cualquier antagonista del tnf en pacientes con epoc, así como en pacientes con incremento en el riesgo de neoplasias debido a tabaquismo en exceso.

Insuficiencia cardiaca congestiva

Se han reportado casos de empeoramiento de la insuficiencia cardiaca congestiva (icc) así como el inicio de nuevos casos de icc con los antagonistas del tnf, incluyendo cimzia. cimzia no ha sido estudiado formalmente en pacientes con icc; sin embargo, en los estudios clínicos realizados en pacientes con icc tratados con otros antagonistas del tnf, se observó empeoramiento de la icc e incremento en la mortalidad debido a icc. Se debe tener precaución cuando se utilice cimzia en pacientes que tienen insuficiencia cardiaca y vigilarlos cuidadosamente.

Reacciones de hipersensibilidad

En raras ocasiones se han reportado los siguientes síntomas que pudieron ser compatibles con reacciones de hipersensibilidad, después de la administración de cimzia a los pacientes: angioedema, disnea, hipotensión, exantema, enfermedad del suero y urticaria. Algunas de estas reacciones ocurren después de la primera administración de cimzia. Si se presentan estas reacciones, se debe suspender la administración de cimzia e iniciar la terapia apropiada. no existe información sobre los riesgos del uso de cimzia en pacientes que han experimentado una severa reacción de hipersensibilidad a la terapia con otros antagonistas del tnf; en estos pacientes se debe tener precaución.

Reacciones Neurológicas

El uso de antagonistas del tnf se ha asociado en raras ocasiones con el inicio o exacerbación de síntomas clínicos y/o evidencia radiográfica de enfermedad desmielinizante, incluyendo esclerosis múltiple. Se debe tener precaución al considerar el uso de cimzia en pacientes con trastornos desmielinizantes preexistentes o afecciones de reciente inicio del sistema nervioso central. Se han reportado casos extraños de trastornos neurológicos, incluyendo trastornos convulsivos, neuritis de los nervios craneales, neuropatía periférica y mielitis transversa en pacientes tratados con cimzia; la relación causal con cimzia permanece poco clara.

Reacciones Hematológicas:

En raras ocasiones se han reportado casos de pancitopenia, incluyendo anemia aplásica, con los antagonistas del tnf. De forma poco frecuente, se han reportado reacciones adversas del sistema hematológico, incluyendo citopenia clínicamente significativa (leucopenia, pancitopenia, trombocitopenia) con cimzia. La relación causal de estos eventos con cimzia permanece poco clara.

Aunque no se ha identificado un grupo con alto riesgo, se debe tener precaución en los pacientes que son tratados con cimzia y que padecen o tienen antecedentes de anomalías hematológicas significativas. Se debe aconsejar a los pacientes que busquen inmediatamente atención médica si desarrollan signos y síntomas que sugieran discrasias sanguíneas o infección (por ej. fiebre persistente, hematomas, hemorragias, palidez) durante el tratamiento con cimzia. En pacientes que presenten anomalías hematológicas confirmadas significativas, se debe considerar la suspensión del tratamiento con cimzia.

Uso con fármacos biológicos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (fármacos biológicos) en estudios clínicos se observaron infecciones severas con el uso concomitante de anakinra (un antagonista de interleucina-1) y otro antagonista del tnf, etanercept, sin un beneficio adicional en comparación con el etanercept sólo. También se observó un riesgo mayor de infección con el uso combinado de los antagonistas del tnf, abatacept y rituximab. Debido a la naturaleza de los eventos adversos observados con esta terapia de combinación, se pueden producir toxicidades similares con el uso de cimzia en estas combinaciones. Por lo tanto, no se recomienda el uso de cimzia en combinación con otros fármacos biológicos.

Autoinmunidad

El tratamiento con cimzia puede resultar en la formación de autoanticuerpos y en forma poco común, el desarrollo de un síndrome tipo lupus. También se han reportado casos raros de sarcoidosis. Si un paciente desarrolla síntomas sugerentes al síndrome tipo lupus o sarcoidosis después de iniciar el tratamiento con cimzia, se debe suspender el tratamiento.

Inmunizaciones

Los pacientes en tratamiento con cimzia pueden recibir vacunas, con excepción de vacunas vivas o vivas atenuadas. No existe información disponible sobre la respuesta a las vacunas o la transmisión secundaria de infección por medio de vacunas vivas en pacientes que reciben cimzia. No administre vacunas vivas o vacunas atenuadas concomitantemente con cimzia. En un estudio clínico controlado con placebo en pacientes con artritis reumatoide, no se detectó diferencia en la respuesta de anticuerpos entre los grupos de tratamiento con cimzia y con placebo al aplicar la vacuna neumococcica polisacárida y la vacuna de la influenza de forma simultánea con cimzia. Proporciones similares de pacientes desarrollaron niveles protectores de anticuerpos entre los grupos en tratamiento con cimzia y con el placebo; sin embargo, los pacientes que recibieron cimzia y metotrexato concomitante, tuvieron una respuesta humoral menor en comparación con los pacientes que recibieron cimzia sólo. Se desconoce la significancia clínica de esto. cimzia no suprime la respuesta inmune humoral a la vacuna de polisacáridos de neumococo o a la vacuna de la influenza.

Inmunosupresión

Debido a que el factor de necrosis tumoral α (tnf α) interviene en el proceso de inflamación y modula las respuestas celulares inmunes, existe la posibilidad de que los antagonistas del tnf, incluyendo cimzia, puedan afectar las defensas del huésped en contra de infecciones y neoplasias. El impacto del tratamiento con cimzia en el desarrollo y curso de las neoplasias, así como de infecciones activas y/o crónicas, no está claramente entendido.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

No se han realizado estudios sobre los efectos en la capacidad para conducir y utilizar maquinaria.

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

- Modificación de Indicaciones
- Aprobación del Inserto Marzo 2017 (Current Content of Labeling 10-2015 CCDS c2015-015+ Enfermedad de Crohn g2017-113)
- Aprobación de la Información Para Prescribir Mar 2017 (CCDS Certolizumab pegol c2015-015+ Enfermedad de Crohn g2017-113)

Nuevas Indicaciones:

- Artritis reumatoide: Cimzia está indicado para el tratamiento coadyuvante de adultos con artritis reumatoide moderada a severamente activa.

- Espondilo-artritis axial: Cimzia está indicado para el tratamiento coadyuvante de pacientes adultos con espondilo-artritis axial activa, incluyendo aquellos pacientes con espondilitis anquilosante y pacientes con espondilo-artritis axial no-radiográfica.
- Artritis Psoriásica: Cimzia está indicado en combinación con metotrexate para el tratamiento de pacientes adultos con artritis psoriásica activa cuando el tratamiento con FAMES (fármacos activos modificadores de enfermedad) ha sido inadecuado. Puede administrarse en monoterapia cuando no resulte apropiado el tratamiento con metotrexato.
- Enfermedad de Crohn: Cimzia está indicado para reducir los signos y síntomas de la enfermedad de Crohn y mantener la respuesta clínica en pacientes adultos con enfermedad activa de moderada a severa y que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional.

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

Nuevas Indicaciones:

- Artritis reumatoide: Cimzia está indicado para el tratamiento coadyuvante de adultos con artritis reumatoide moderada a severamente activa.
- Espondilo-artritis axial: Cimzia está indicado para el tratamiento coadyuvante de pacientes adultos con espondilo-artritis axial activa, incluyendo aquellos pacientes con espondilitis anquilosante y pacientes con espondilo-artritis axial no-radiográfica.
- Artritis Psoriásica: Cimzia está indicado en combinación con metotrexate para el tratamiento de pacientes adultos con artritis psoriásica activa cuando el tratamiento con FAMES (fármacos activos modificadores de enfermedad) ha sido inadecuado. Puede administrarse en monoterapia cuando no resulte apropiado el tratamiento con metotrexato.
- Enfermedad de Crohn: Cimzia está indicado en en pacientes adultos con enfermedad de Crohn activa moderada o severa que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional y han perdido respuesta o son intolerantes al infliximab.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto y la información para prescribir al presente concepto.

3.3.5. ACTEMRA® SOLUCIÓN INYECTABLE 162mg/0.9mL

Expediente : 20062328
Radicado : 2017027406
Fecha : 01/03/2017
Interesado : Productos Roche S.A.

Composición:

Cada jeringa prellenada con 0.9 mL contiene 162 mg de tocilizumab.

Forma Farmacéutica:

Solución inyectable

Indicaciones:

Tocilizumab, en combinación con metotrexato está indicado para el tratamiento de artritis reumatoidea activa moderada a severa en pacientes adultos que respondieron en forma inadecuada o que fueron intolerantes a terapia previa con uno o más modificadores de la enfermedad o antagonistas del factor de necrosis tumoral. En estos pacientes tocilizumab puede darse como monoterapia en caso de intolerancia al metotrexato, o cuando no puede continuarse el tratamiento con metotrexato.

Contraindicaciones:

- Infecciones: En pacientes tratados con inmunodepresores, el tocilizumab inclusive, se han descrito infecciones graves, a veces con un desenlace. El tratamiento con tocilizumab no debe iniciarse en pacientes con infecciones activas. Si un paciente contrae una infección grave, debe suspenderse la administración de tocilizumab hasta que la infección esté controlada. los profesionales sanitarios deben ser prudentes ante la posibilidad de utilizar tocilizumab en pacientes con antecedentes de infecciones recurrentes o con enfermedades subyacentes (como diverticulitis o diabetes) que puedan predisponerlos a padecer infecciones. se recomienda estar alerta para detectar las infecciones graves en pacientes que reciban tratamientos biológicos para la ar, la aijp o la aijs moderada o grave, dado que pueden disminuir los signos y síntomas de inflamación aguda debido a la supresión de los reactantes de fase aguda. se indicará a los pacientes o padres/tutores de menores con aijp o aijs que contacten inmediatamente con el profesional sanitario que los atiende si aparece cualquier síntoma indicativo de infección, con el fin de conseguir una evaluación rápida y administrar el tratamiento apropiado.

- Complicaciones de una diverticulitis: Se han notificado episodios de perforación diverticular como complicación de una diverticulitis en pacientes con ar. el tocilizumab debe usarse con cautela en pacientes con antecedentes de úlcera intestinal o diverticulitis. los pacientes con síntomas potencialmente indicativos de diverticulitis complicada, como dolor abdominal, deben someterse a un pronto examen para la detección temprana de una posible perforación gastrointestinal.
- tuberculosis: como se recomienda en otros tratamientos biológicos de la ar, la aijs o la aijp, antes de la administración de tocilizumab debe realizarse a los pacientes una prueba de infección tuberculosa latente. los pacientes con tuberculosis latente deben recibir tratamiento antimicobacteriano convencional antes de iniciar la administración de tocilizumab.
- Vacunas: No deben administrarse vacunas vivas ni vivas atenuadas durante el tratamiento con tocilizumab, ya que no se ha determinado la seguridad clínica. no se conocen datos sobre transmisión secundaria de infecciones de personas que hayan recibido vacunas vivas a pacientes en tratamiento con tocilizumab. se recomienda que, en la medida de lo posible, todos los pacientes, sobre todo los que padecen aijs o aijp, estén al día con todas sus vacunas, de acuerdo con las directrices actuales sobre inmunización (vacunación), antes de que comience el tratamiento con tocilizumab. el intervalo de tiempo entre una vacuna viva y el inicio de la administración de tocilizumab debe respetar las directrices actuales sobre vacunación en lo que respecta a fármacos inmunodepresores. reacciones de hipersensibilidad: se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves, incluida la anafilaxia con desenlace fatal, en asociación con la infusión de tocilizumab. tras la comercialización se han descrito episodios de hipersensibilidad y anafilaxia graves, incluidos algunos casos de desenlace fatal, en pacientes que habían recibido diversas dosis de tocilizumab, con o sin tratamientos concomitantes de la artritis, premedicación y/o una reacción previa de hipersensibilidad. en algún caso, estos acontecimientos adversos se han producido ya con la primera infusión de tocilizumab. debe estar disponible el tratamiento adecuado para el uso inmediato en caso de reacción anafiláctica durante la administración de tocilizumab. en caso de reacción anafiláctica o de otras reacciones alérgicas graves, se detendrá inmediatamente la administración de tocilizumab y se suspenderá su uso definitivamente.
- Hepatopatía activa e insuficiencia hepática: el tratamiento con tocilizumab, particularmente si se administra metotrexato a la vez, puede asociarse a aumentos de las transaminasas hepáticas; por ello, se requiere especial precaución ante la administración a pacientes con una hepatopatía activa o insuficiencia hepática.
- Reactivación vírica: se ha descrito reactivación vírica (p. ej.: virus de la hepatitis b) con tratamientos biológicos de la ar. en los estudios clínicos de tocilizumab se excluyó a los pacientes con un resultado positivo en las pruebas de cribado de

hepatitis.-trastornos desmielinizantes: los médicos deben estar atentos a posibles síntomas de trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central de nueva aparición. actualmente se desconoce el potencial de desmielinización central por el tocilizumab. -pruebas de laboratorio: *neutropenia:el tratamiento con tocilizumab se ha asociado con un aumento de la incidencia de neutropenia. la neutropenia relacionada con el tratamiento no se acompañó de infección grave en los estudios clínicos. se procederá con especial cautela cuando se considere el tratamiento con tocilizumab de pacientes con cifras bajas de neutrófilos, por ejemplo con un $\text{ran} < 2 \times 10^9/\text{l}$. no se recomienda el tratamiento de pacientes con un $\text{ran} < 0,5 \times 10^9/\text{l}$. la cifra de neutrófilos en la ar debe controlarse a las 4 - 8 semanas de iniciado el tratamiento y posteriormente según las buenas prácticas clínicas. para las modificaciones posológicas recomendadas según los resultados analíticos del ran. en la aijp y la aijs, el recuento de neutrófilos debe controlarse en el momento de la segunda infusión y posteriormente según las buenas prácticas clínicas. *trombocitopenia: el tratamiento con tocilizumab se ha asociado con una reducción del número de plaquetas. la reducción del recuento plaquetario relacionada con el tratamiento no se acompañó de episodios graves de hemorragia en los estudios clínicos. se procederá con especial cautela cuando se considere el tratamiento con tocilizumab de pacientes con un recuento plaquetario $< 100 \times 10^3/\text{ml}$. No se recomienda el tratamiento de pacientes con un recuento plaquetario $< 50 \times 10^3/\text{ml}$. la cifra de plaquetas en la ar debe controlarse a las 4 - 8 semanas de iniciado el tratamiento y posteriormente según las buenas prácticas clínicas. para las modificaciones posológicas recomendadas según el recuento plaquetario. en la aijp y la aijs, la cifra de plaquetas debe controlarse en el momento de la segunda infusión y posteriormente según las buenas prácticas clínicas. *elevación de las transaminasas hepáticas:en los estudios clínicos se han observado aumentos leves y moderados de las transaminasas hepáticas durante el tratamiento con tocilizumab sin progresión a lesión hepática. la frecuencia de estos aumentos fue mayor cuando se utilizaron medicamentos potencialmente hepatotóxicos (p. ej.: mtx) en combinación con tocilizumab. se procederá con especial cautela cuando se considere el tratamiento con tocilizumab de pacientes con las transaminasas alat o asat elevadas > 1.5 veces el Isn. en los pacientes con valores de alat o asat > 5 veces el Isn no está recomendado el tratamiento. las cifras de alat y asat deben controlarse en la ar a las 4 - 8 semanas de iniciado el tratamiento y posteriormente según las buenas prácticas clínicas. para las modificaciones posológicas recomendadas según las cifras de transaminasas, véase el apartado 2.2 posología y forma de administración. en la aijp y la aijs, las cifras de alat y asat deben controlarse en el momento de la segunda infusión y posteriormente según las buenas prácticas clínicas. *parámetros lipídicos: se han observado aumentos de parámetros lipídicos como colesterol total, triglicéridos o colesterol ligado a las ldl (lipoproteínas de baja densidad). los parámetros lipídicos deben evaluarse en la ar, la aijp y la aijs a las 4 - 8 semanas de iniciado el tratamiento

con tocilizumab. en caso de hiperlipidemia, se tomarán las medidas pertinentes según las directrices clínicas locales. -embarazo: no hay datos adecuados sobre la utilización del tocilizumab en mujeres embarazadas. un estudio en monas no reveló ningún potencial dismorfogenético, pero arrojó un número mayor de abortos espontáneos/muertes embriofetales con una dosis alta. no se conoce la relevancia de estos datos para el ser humano. no debe utilizarse el tocilizumab durante el embarazo, salvo que haya una clara necesidad médica. -lactancia: no se sabe si el tocilizumab pasa a la leche materna. aunque se secretan inmunoglobulinas endógenas del isotipo igg en la leche materna, la absorción sistémica de tocilizumab a través del amamantamiento es improbable, ya que estas proteínas son rápidamente degradadas por proteólisis en el tubo digestivo. la decisión entre continuar o suspender la lactancia materna y continuar o suspender el tratamiento con tocilizumab debe tomarse teniendo en cuenta la importancia de la lactancia materna para el niño y el beneficio esperado del tratamiento con tocilizumab para la madre.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación del siguiente punto para el producto de la referencia:

- Modificación de Indicaciones

Nuevas Indicaciones:

- Tocilizumab, en combinación con metotrexato está indicado para el tratamiento de artritis reumatoidea activa moderada a severa en pacientes adultos que respondieron en forma inadecuada o que fueron intolerantes a terapia previa con uno o más modificadores de la enfermedad o antagonistas del factor de necrosis tumoral. En estos pacientes tocilizumab puede darse como monoterapia en caso de intolerancia al metotrexato, o cuando no puede continuarse el tratamiento con metotrexato.
- El tocilizumab está indicado para el tratamiento de la arteritis de células gigantes (ACG) en pacientes adultos.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe:

-Explicar que razones tuvieron en cuenta para no hacer el estudio principal en pacientes que no responden a corticoides

-Explicar cual es la argumentación para considerar que las diferencias encontradas en el estudio de soporte principal son debidas al tocilizumab y no a la reducción de corticoides que es la terapia estándar

-Presentar los valores basales de la escala usada para evaluar la calidad de vida y de esta manera ver el efecto absoluto en ella.

-Allegar estudios clínicos con comparador activo en paralelo.

3.3.6. XYNTHA® 250UI POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCION INYECTABLE
XYNTHA® 500UI POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE
XYNTHA® 1000UI POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCION INYECTABLE
XYNTHA® 2000UI POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCION INYECTABLE

Expediente : 20005015/20005016/20046518/20046519

Radicado : 2017044758/2017044763/2017044767/2017044771

Fecha : 31/03/2017

Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:

- Cada vial contiene Moroctocog alfa (factor VIII de coagulación recombinante) 250 UI
- Cada vial contiene Moroctocog alfa (factor VIII de coagulación recombinante) 500 UI
- Cada vial contiene Moroctocog alfa (factor VIII de coagulación recombinante) 1000 UI
- Cada vial contiene Moroctocog alfa (factor VIII de coagulación recombinante) 2000 UI

Forma Farmacéutica: Polvo Liofilizado para Reconstituir a Solución Inyectable

Indicaciones:

- Xyntha® está indicado para el control y prevención de episodios hemorrágicos y para la profilaxis quirúrgica en pacientes con hemofilia tipo a (deficiencia congénita del factor VIII o hemofilia clásica).
- Xyntha® no contiene el factor von willebrand, por lo tanto no está indicado para la enfermedad de von willebrand.

Contraindicaciones:

- Pacientes con hipersensibilidad a alguno de los componentes del producto.
- Pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a proteínas de hámster. Igual que con todos los productos de proteínas que se administran por vía intravenosa, se pueden presentar reacciones de hipersensibilidad alérgica.

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

Nuevas Indicaciones:

- Xyntha® está indicado para el control y prevención de episodios hemorrágicos y para la profilaxis de rutina y quirúrgica en pacientes con hemofilia tipo A (deficiencia congénita del factor VIII o hemofilia clásica).
- Xyntha® no contiene el factor Von Willebrand, por lo tanto no está indicado para la enfermedad de Von Willebrand

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la modificación de indicaciones para los productos de la referencia, así.

Nuevas Indicaciones:

- Xyntha® está indicado para el control y prevención de episodios hemorrágicos y para la profilaxis de rutina y quirúrgica en pacientes con hemofilia tipo A (deficiencia congénita del factor VIII o hemofilia clásica).
- Xyntha® no contiene el factor Von Willebrand, por lo tanto no está indicado para la enfermedad de Von Willebrand

B) SÍNTESIS QUÍMICA

3.3.7. VOLIBRIS® 5mg TABLETAS RECUBIERTAS VOLIBRIS® 10mg TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20001583/20001582
Radicado : 2016160204/2015160206/2016112365/2017036232
Fecha : 16/03/2017
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

Composición:

- Cada Tableta Recubierta contiene 5mg de Ambrisentan
- Cada Tableta Recubierta contiene 10mg de Ambrisentan

Forma Farmacéutica:

Tableta Recubierta

Indicaciones: Tratamiento de la hipertensión pulmonar (HTP) clasificada por la organización mundial de la salud como clase II y III para mejorar la capacidad del ejercicio, disminuir los síntomas HTTP y retrasar el empeoramiento clínico.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento o a cualquiera de sus componentes. No administrar a mujeres embarazadas porque puede causar daño fetal. Se ha observado disminución de hemoglobina en las primeras semanas. Se debe determinar valores de hemoglobina al inicio, al mes y después periódicamente. Se debe evaluar la función hepática antes de la iniciación de Ambrisentan. Se recomienda monitoreo mensual de las aminotransferasas. Moderado edema periférico. Menores de 18 años, lactancia y disfunción hepática.

El interesado presenta ante la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición en contra de la Resolución 2017006607 del 20 de Febrero de 2017 emitida de acuerdo al Acta No. 24 de 2016 primera parte numeral 3.10.2., en el que se solicita la revocación del Artículo Primero y segundo en donde se apruebe la siguiente indicación: “Ambrisentan está indicado para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (PAH) clasificada por la Organización Mundial de la Salud como clase II y III: Para mejorar la habilidad del ejercicio, disminuir los síntomas de la PAH, y retrasar el empeoramiento clínico y en combinación con Tadalafilo para reducir el riesgo de falla clínica (un compuesto de muerte, hospitalización por PAH, progresión de la enfermedad y respuesta clínica no satisfactoria) y para aumentar la respuesta clínica satisfactoria y la habilidad para ejercitarse” y adicionalmente se apruebe el inserto e información para prescribir Versión 14.0 del 29 de Noviembre de 2015.

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

3.3.8. TAMIFLU® CÁPSULAS DE 75 mg
TAMIFLU® CÁPSULAS DE 30 mg
TAMIFLU® CÁPSULAS DE 45 mg
TAMIFLU® POLVO PARA SUSPENSIÓN ORAL 6mg/mL

Expediente : 19905790/20006450/ 20006451/20080130
Radicado : 2017056039/2017056041/2017056042/ 2017056043
Fecha : 24/04/2017
Interesado : Productos Roche S.A

Composición:

- Cada Cápsula de gelatina dura contiene 75mg de Oseltamivir (En forma de Oseltamivir Fosfato)
- Cada Cápsula de gelatina dura contiene 30mg de Oseltamivir (En forma de Oseltamivir Fosfato)
- Cada Cápsula de gelatina dura contiene 45mg de Oseltamivir (En forma de Oseltamivir Fosfato)
- Cada gramo de Polvo para Suspensión Oral contiene 39.4mg

Forma Farmacéutica: Cápsulas de gelatina dura / Polvo Para Suspensión Oral

Indicaciones:

- Tamiflu está indicado para el tratamiento de infecciones causadas por el virus de la influenza tipo a y b, en niños, incluidos los neonatos a término, y en adultos.
- Tamiflu está indicado para la prevención (profilaxis) de la influenza en pacientes adultos y niños a partir de 1 año de edad.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al medicamento o algún otro de los componentes, embarazo y lactancia.

Nuevas Advertencias:

- No es útil para el tratamiento de la gripa común. · no es un sustituto de la vacunación anual de la influenza.
- La susceptibilidad a oseltamivir de las cepas circulantes del virus de la influenza ha demostrado ser muy variable. Por lo tanto los médicos a la hora de decidir si se debe utilizar oseltamivir, deben tener en cuenta la información más reciente disponible sobre los patrones de susceptibilidad a oseltamivir de los virus que circulan en ese momento.
- Se han reportado casos de anafilaxis y reacciones cutáneas serias como síndrome de stevens-johnson, necrólisis epidérmica tóxica y eritema multiforme. se debe suspender el oseltamivir e iniciar el tratamiento adecuado en caso que se presente o se sospeche de reacciones alérgicas.
- La eficacia no se ha establecido en pacientes que inician la terapia después de 48 horas de los síntomas.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto generado por concepto emitido

mediante Acta No. 12 de 2016 numeral 3.3.7., para continuar con la aprobación del inserto e información para prescribir versión CDS 14.0 de Abril de 2016

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al concepto emitido mediante Acta No. 12 de 2016, numeral 3.3.7., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el inserto y la información para prescribir versión CDS 14.0 de Abril de 2016 para los productos de la referencia.

**3.3.9. XIGDUO®XR 5mg/1000mg
XIGDUO®XR 10mg/1000mg**

Expediente : 20082695/20093349
Radicado : 2017055256/2017055260
Fecha : 21/04/2017
Interesado : AstraZeneca Colombia S.A.S.

Composición:

- Cada Tableta Recubierta contiene: 6.15 mg de dapagliflozina propanodiol monohidrato equivalente a 5 mg de dapagliflozina y 1000 mg de clorhidrato de metformina.
- Cada Tableta Recubierta contiene: 12.3 mg de dapagliflozina propanodiol monohidrato equivalente a 10 mg de dapagliflozina y 1000 mg de clorhidrato de metformina.

Forma Farmacéutica: Tableta Recubierta

Indicaciones:

Dapagliflozina y metformina HCl (de liberación prolongada) tabletas recubiertas está indicado en adultos de 18 años en adelante que padezcan de diabetes mellitus del tipo 2 como complemento de la dieta y del ejercicio para mejorar el control glucémico

- En pacientes que no están controlados de manera adecuada en sus dosis máximas toleradas de metformina sola
- En pacientes en sus dosis máximas toleradas de metformina junto con otros productos medicinales para reducir la glucosa, entre ellos la insulina, cuando estos no proporcionan un control adecuado de la glucemia.
- En pacientes que ya reciben el tratamiento con la combinación de dapagliflozina y metformina como tabletas separados.

Contraindicaciones:

- Pacientes con insuficiencia renal moderada a severa (niveles de creatinina sérica mayor o igual a 1,5 mg/dl (hombres), mayor o igual a 1,4 mg/dl (mujeres) o tfgc < 60 ml/min/ 1,73 m² o depcr <60 ml/min depuración anormal de creatinina).
- acidosis metabólica aguda o crónica, incluyendo cetoacidosis diabética, con o sin coma.
- hipersensibilidad a alguno de los principios activos o a cualquiera de los excipientes.
- menores de 18 años.

Precauciones y Advertencias:

- No debe usarse en pacientes con diabetes tipo 1 ni para tratar la cetoacidosis diabética.
- En caso de presentar síntomas de acidosis láctica durante el tratamiento, interrumpirlo de inmediato.
- Evaluar la función renal antes de iniciar el tratamiento y periódicamente durante el mismo.
- No usar en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (etet).
- Considerar la interrupción temporal del producto en pacientes que desarrollan hipovolemia.
- Puede ser necesario reducir la dosis de insulina y los secretagogos de insulina cuando se coadministra con dapagliflozina y metformina HCl (de liberación prolongada).
- No usar durante el 2° y 3er trimestre del embarazo. si se detecta un embarazo, suspender el tratamiento.
- No usar durante la lactancia.
- No recomendado en pacientes pediátricos.
- No recomendado en pacientes mayores de 75 años.
- No se recomienda ajuste de dosis en función de la edad.
- Si se presentan síntomas de infecciones del tracto urinario consultar con su médico.
- La experiencia en pacientes con falla cardíaca es limitada.
- No administrar en pacientes con enfermedad hepática.
- No consumir alcohol en exceso.
- Interrumpir temporalmente antes de cualquier estudio con medios de contraste intravasculares y antes de cualquier intervención quirúrgica.
- Suspender en presencia de cualquier afección asociada a hipoxemia, sepsis o deshidratación.
- Úsese con precaución en pacientes con factores predisponentes a la cetoacidosis.

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
- Aprobación de la Información Para Prescribir Clave: 2-2017, Fecha preparación de la versión: Abril 2017

Nuevas Indicaciones:

Dapagliflozina y Metformina HCl (de liberación prolongada) tabletas recubiertas está indicado en adultos de 18 años en adelante que padezcan de diabetes mellitus del tipo 2 como complemento de la dieta y del ejercicio para mejorar el control glucémico:

- Cuando el tratamiento con la combinación de Dapagliflozina y Metformina es apropiado.
- En pacientes que no están controlados de manera adecuada en sus dosis máximas toleradas de metformina sola
- En pacientes en sus dosis máximas toleradas de metformina junto con otros productos medicinales para reducir la glucosa, entre ellos la insulina, cuando estos no proporcionan un control adecuado de la glucemia.
- En pacientes que ya reciben el tratamiento con la combinación de Dapagliflozina y metformina como tabletas separados.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos recomienda aprobar las nuevas indicaciones así:

Nuevas Indicaciones:

Dapagliflozina y Metformina HCl (de liberación prolongada) tabletas recubiertas está indicado en adultos de 18 años en adelante que padezcan de diabetes mellitus del tipo 2 como complemento de la dieta y del ejercicio para mejorar el control glucémico:

- Cuando el tratamiento con la combinación de Dapagliflozina y Metformina es apropiado.
- En pacientes que no están controlados de manera adecuada en sus dosis máximas toleradas de metformina sola
- En pacientes en sus dosis máximas toleradas de metformina junto con otros productos medicinales para reducir la glucosa, entre ellos la insulina, cuando estos no proporcionan un control adecuado de la glucemia.

- En pacientes que ya reciben el tratamiento con la combinación de Dapagliflozina y metformina como tabletas separados.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar la información para prescribir al concepto emitido mediante Acta No. 10 de 2017 Primera Parte, numeral 3.7.1., y en el Acta No. 22 de 2016, numeral 3.6.2.

3.3.10. YONDELIS®

Expediente : 19997476
Radicado : 2017028451
Fecha : 02/03/2017
Interesado : Janssen Cilag S.A.

Composición:
Cada vial contiene 1mg de Trabectedina

Forma Farmacéutica: Polvo Liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Tratamiento alternativo para sarcomas de tejidos blandos, avanzado o metastático después del fallo de primera en línea con progresión o recaída con antraciclinas e ifosfamida. Combinado con doxorrubicina liposómica pegilada (pld) está indicado para el tratamiento de pacientes con recaída de cancer de ovario sensible a platino"

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al producto. Embarazo, lactancia y niños menores de 18 años. yondelis no debe administrarse a pacientes con infección activa severa o no controlada.

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:

- Ampliación de Indicaciones
- Aprobación del Inserto e Información Para Prescribir Versión CCDS19 de Octubre de 2016

Nuevas Indicaciones:

- Yondelis® está indicado para el tratamiento de pacientes con sarcoma avanzado de los tejidos blandos (STB), tras el fracaso de antraciclinas e ifosfamida, o que

no son elegibles para recibir estos agentes. Los datos de la eficacia se basan principalmente en pacientes con liposarcoma y leiomiomasarcoma.

- YondeliS® en combinación con hidroclicloruro de doxorubicina liposomal pegilada (DLP) está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de ovario recurrente

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

- Ampliación de Indicaciones
- Aprobación del Inserto e Información Para Prescribir Versión CCDS19 de Octubre de 2016

Nuevas Indicaciones:

- YondeliS® está indicado para el tratamiento de pacientes con sarcoma avanzado de los tejidos blandos (STB), tras el fracaso de antraciclinas e ifosfamida, o que no son elegibles para recibir estos agentes. Los datos de la eficacia se basan principalmente en pacientes con liposarcoma y leiomiomasarcoma.
- YondeliS® en combinación con hidroclicloruro de doxorubicina liposomal pegilada (DLP) está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de ovario recurrente

3.3.11. CITARABINA 100 mg CITARABINA 500 mg

Expediente : 19992722/19992721
 Radicado : 2017023194/2017023195
 Fecha : 22/02/2017
 Interesado : Fresenius Kabi Colombia S.A.S.

Composición:

- Cada vial contiene 100 mg de Citarabina
- Cada vial por 5mL contiene 500mg de Citarabina

Forma Farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

Solo o en combinación con otros agentes neoplásicos para la inducción de la remisión y/ o mantenimiento en pacientes con leucemia aguda mieloide de niños y adultos. Útil en el tratamiento de otras leucemias tales como leucemia linfocítica aguda, leucemia mielocítica crónica y eritroleucemia.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida a éste medicamento. Embarazo, adminístrese con precaución en pacientes con depresión de la medula ósea seguida a radio terapia o terapia o terapia con otros antineoplásicos, durante la terapia de inducción, deberá realizarse recuentos diarios de plaquetas y leucocitos y realizarse exámenes de médula ósea, después de que los blastos hayan desaparecido de la sangre periférica.

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 Precauciones y Advertencias
- Aprobación de la Información Para Prescribir Versión EXP/00/2016

Nuevas Indicaciones:

- Citarabina inyectable en combinación con otros medicamentos anti-cáncer aprobados está indicado para la inducción de la remisión en la leucemia no linfocítica aguda en adultos y en pacientes pediátricos. También se ha encontrado útil en el tratamiento de la leucemia no linfocítica aguda y la fase blástica de la leucemia mieloide crónica.
- Uso pediátrico específicamente en linfoma no Hodgkin B estados avanzados (Riesgo 3 y 4 incluye el estadio III del grupo de riesgo 2) con el protocolo BFM-90/95.
- Uso pediátrico específicamente en el linfoma No Hodgkin anaplásico de célula grande en estados I y II con protocolo BFM-90/95.
- Uso pediátrico específicamente en linfoma anaplásico en estados avanzados con el protocolo BFM-90/95.
- Uso pediátrico específicamente en linfoma no Hodgkin linfoblástico

Nuevas Precauciones y Advertencias:

Citarabina inyectable no debe administrarse por vía intratecal.

La citarabina es un poderoso supresor de la médula ósea. El tratamiento debe iniciarse con precaución en pacientes con supresión medular preexistente inducida por fármacos. Los pacientes que reciben este fármaco deben estar bajo estrecha supervisión médica y, durante la terapia de inducción, debe realizarse recuentos de leucocitos y plaquetas diariamente. Los exámenes de médula ósea se deben realizar

con frecuencia después de que la inyección haya desaparecido de la sangre periférica. Las instalaciones deben estar disponibles para el tratamiento de las complicaciones, posiblemente mortales, de la supresión de la médula ósea (infección resultante de granulocitopenia y deterioro de las defensas corporales y hemorragia secundaria a trombocitopenia). Se ha reportado un caso de anafilaxia que resultó en una falla cardiopulmonar aguda que requirió reanimación. Esto ocurrió inmediatamente después de la administración intravenosa de citarabina.

Se han notificado casos severos y a veces fatales de toxicidad del CNS, tracto GI y pulmonar (diferentes de los observados con los regímenes de terapia convencional de citarabina) después de algunos programas de dosis experimentales para la citarabina. Estas reacciones incluyen toxicidad corneal reversible y conjuntivitis hemorrágica, que pueden ser prevenidas o disminuidas mediante profilaxis con gotas oftálmicas de corticosteroides; Disfunción cerebral y cerebelosa, incluyendo cambios de personalidad, somnolencia y coma, usualmente reversibles; Ulceración gastrointestinal grave, incluyendo neumatosis cistoides intestinales que conducen a peritonitis; Sepsis y abscesos hepáticos; Edema pulmonar, daño hepático con hiperbilirrubinemia aumentada; Necrosis intestinal; y colitis necrotizante. Rara vez se ha reportado erupción cutánea severa, que conduce a la descamación. La alopecia completa se observa más comúnmente con la terapia de dosis alta experimental que con los programas de tratamiento estándar que usan citarabina inyectable. Si se utiliza una terapia con dosis altas, no utilice una preparación que contenga alcohol bencílico.

Se han notificado casos de cardiomiopatía con muerte posterior después de la terapia experimental de dosis altas con citarabina en combinación con ciclofosfamida cuando se usó para la preparación de un trasplante de médula ósea.

Se ha descrito un síndrome de dificultad respiratoria súbita que progresa rápidamente a edema pulmonar y cardiomegalia radiográficamente pronunciada después de la terapia experimental con dosis altas de citarabina para el tratamiento de reincidencia de leucemia en una institución en 16/72 pacientes. El resultado de este síndrome puede ser fatal.

Uso en el Embarazo (Categoría D)

La citarabina puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. La citarabina causa un desarrollo cerebeloso anormal en el hámster neonatal y es teratogénica para el feto de rata. No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Las mujeres en edad fértil deben ser advertidas para evitar quedar embarazadas.

Una revisión de la literatura ha mostrado 32 casos reportados en los que se administró citarabina durante el embarazo, solo o en combinación con otros agentes citotóxicos. Dieciocho niños fueron normales. Cuatro de ellos tuvieron una exposición en el primer

trimestre. Cinco niños fueron prematuros o de bajo peso al nacer. Doce de los 18 lactantes normales fueron seguidos en edades comprendidas entre seis semanas a siete años, y no mostraron anomalías. Un niño aparentemente normal murió a los 90 días de gastroenteritis.

Se han reportado dos casos de anomalías congénitas, uno con defectos distal superior e inferior de las extremidades y otro con deformidades de extremidades y oídos. Ambos casos tuvieron una exposición en el primer trimestre.

Hubo siete niños con diversos problemas en el período neonatal, incluyendo pancitopenia, depresión transitoria de glóbulos blancos, hematocrito o plaquetas; Anomalías electrolíticas; Eosinofilia transitoria; y un caso de aumento de los niveles de IgM e hiperpyrexia posiblemente debido a la sepsis. Seis de los siete bebés también eran prematuros. El niño con pancitopenia murió a los 21 días de sepsis.

Se realizaron abortos terapéuticos en cinco casos. Cuatro fetos eran gravemente normales, pero uno tenía un bazo agrandado y otro mostró trisomía del cromosoma C, anomalía en el tejido coriónico.

Debido a la posibilidad de anomalías con la terapia citotóxica, particularmente durante el primer trimestre, una paciente que está o puede quedar embarazada mientras está tomando citarabina debe ser informada del riesgo potencial para el feto y la conveniencia de continuar con el embarazo. Hay un riesgo definido, pero considerablemente reducido si la terapia se inicia durante el segundo o tercer trimestre. Aunque han nacido lactantes normales de pacientes tratadas en los tres trimestres del embarazo, sería recomendable el seguimiento de estos lactantes.

Precauciones Generales

Los pacientes que reciben citarabina deben ser monitoreados de cerca. Los recuentos frecuentes de plaquetas y leucocitos y los exámenes de médula ósea son obligatorios. Considere la posibilidad de suspender o modificar la terapia cuando la depresión medular inducida por fármacos ha dado como resultado un recuento de plaquetas inferior a 50.000 o un recuento de granulocitos polimorfonucleares inferior a 1000 / mm³. Los conteos de los elementos formados en la sangre periférica pueden seguir disminuyendo después de que el fármaco se detiene y alcanzan los valores más bajos después de intervalos libres de fármaco de 12 a 24 días. Cuando se indique, reinicie el tratamiento cuando aparezcan signos definitivos de recuperación de la médula ósea (en estudios sucesivos de médula ósea). Los pacientes cuyo fármaco se retiene hasta que se alcancen los valores normales de sangre periférica pueden escapar del control.

Cuando las dosis intravenosas grandes se dan demasiado rápido, los pacientes con frecuencia presentan náuseas y vómito durante varias horas después de la inyección. Este problema tiende a ser menos grave cuando se infunde el fármaco.

El hígado humano aparentemente desintoxica una fracción sustancial de una dosis administrada. En particular, los pacientes con deterioro de la función renal o hepática pueden tener una mayor probabilidad de toxicidad del SNC después del tratamiento con dosis altas de citarabina. Use el fármaco con precaución y, posiblemente, a dosis reducida en pacientes cuya función hepática o renal es deficiente.

Se deben realizar controles periódicos de la médula ósea, del hígado y de los riñones en pacientes que reciben citarabina. Al igual que otros fármacos citotóxicos, la citarabina puede inducir hiperuricemia secundaria a la lisis rápida de células neoplásicas. El clínico debe monitorear el nivel de ácido úrico en sangre del paciente y estar preparado para usar las medidas de apoyo y farmacológicas que sean necesarias para controlar este problema.

Se ha descrito que la pancreatitis aguda ocurre en un paciente que recibe citarabina por infusión continua y en pacientes tratados con citarabina que han tenido tratamiento previo con L-asparaginasa.

Carcinogénesis, Mutagenesis y deterioro de la fertilidad

Se han descrito daños cromosómicos extensos, incluyendo roturas cromatoides por citarabina y se ha reportado la transformación maligna de células de roedores en cultivo.

Madres lactantes

No se sabe si este fármaco se excreta en la leche humana. Debido a que muchos fármacos se excretan en la leche humana y debido a la posibilidad de reacciones adversas graves en los lactantes de la citarabina, debe tomarse la decisión de suspender la lactancia o suspender la droga, teniendo en cuenta la importancia de la droga para la madre.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora informa que la carta allegada por el INVIMA consistía en una invitación a instar a los titulares de productos con ciertos principios activos con el fin de recolectar información y soportes de las indicaciones mencionadas y surtir al trámite pertinente ante este instituto.

3.3.12. ELECTROLIT®

Expediente : 19993863
Radicado : 2017030564
Fecha : 07/03/2017

Interesado : Pisa Farmacéutica de Colombia S.A.

Composición:

Cada 100mL de Solución Oral Estéril contiene 0,01200g de Cloruro de Sodio, 0,14900g de Cloruro de Potasio, 0,03000g de Cloruro de Calcio Dihidratado, 0,04100g de Cloruro de Magnesio Hexahidratado, 0,31400g de Lactato de Sodio (se forma a partir de 0,252 g de ácido láctico y 0,090 g de hidróxido de sodio) y 5g de glucosa monohidratada (Equivalente a 5,5 g de glucosa)

Forma Farmacéutica: Solución Oral Estéril

Indicaciones:

Está indicado para prevención temprana de la deshidratación por pérdida de líquidos y electrolitos

Contraindicaciones:

Insuficiencia cardiaca o renal, hipertensión, edema pulmonar o periférica y toxemia.

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

- Modificación de Indicaciones

Nuevas Indicaciones:

Está indicado para prevención temprana de la deshidratación por pérdida de líquidos y electrolitos / coadyuvante para el manejo de los signos y síntomas de la resaca.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar la modificación de indicaciones por cuanto los estudios presentados no corresponden con la sustentación del uso solicitado. Adicionalmente, la resaca no corresponde a alguna patología definida.

3.3.13. AKINETON® TABLETAS

Expediente : 32998
 Radicado : 2017050011
 Fecha : 10/04/2017
 Interesado : Laboratorios Bago De Colombia S.A.S.

Composición:

Cada tableta contiene 2mg de Biperideno Clorhidrato

Forma Farmacéutica: Tabletas

Indicaciones:
Antiparkinsoniano

Contraindicaciones:

Hipertrofia prostática, glaucoma, íleo paralítico o estenosis pilórica, enfermedades cardiovasculares, insuficiencia renal. Adminístrese con precaución en pacientes con úlcera gástrica e hipertensión arterial.

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

- Modificación de Indicaciones

Nuevas Indicaciones:

- Se usa para controlar la enfermedad de Parkinson (enfermedad cerebral que afecta al movimiento), especialmente cuando cursa con rigidez y temblores.
- Se usa para controlar el parkinsonismo medicamentoso (fasciculaciones y espasmos musculares provocados por algunos medicamentos llamados neurolépticos que se usan para tratar trastornos mentales, como haloperidol, tioridazina, trifluoperazina, perfenazina, etc.).
- Se usa para controlar la discinesia temprana (movimientos musculares involuntarios), acatisia (sensación de excitabilidad) y estados de tipo parkinsonoide (combinaciones de síntomas de trastornos del movimiento, como temblores, movimientos lentos, etc.)

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

Nuevas Indicaciones:

- Se usa para controlar el parkinsonismo idiopático o medicamentoso

La sala considera que los cambios solicitados por el interesado no pueden ser aceptados por cuanto pueden prestarse a confusión y a un uso inadecuado para el manejo de situaciones que no corresponden a enfermedad de parkinson.

3.3.14. MACRODANTINA 100 mg CÁPSULAS
MACRODANTINA 100 mg CÁPSULAS
MACRODANTINA 50 mg CÁPSULAS
MACRODANTINA CÁPSULAS 50 mg

Expediente : 30211/ 20064093/ 37681/ 20067562
 Radicado : 2017050517/ 2017050521/2017050520/2017050524
 Fecha : 11/04/2017
 Interesado : Boehringer Ingelheim S.A.

Composición:

- Cada cápsula contiene 100mg de Nitrofurantoína en Macrocrisales
- Cada cápsula dura contiene 100mg de Nitrofurantoína en Macrocrisales
- Cada cápsula contiene 50mg de Nitrofurantoína en Macrocrisales
- Cada cápsula contiene 50mg de Nitrofurantoína en Macrocrisales

Forma Farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones:

Antiséptico Urinario

Contraindicaciones:

Macrofantina® está contraindicada en los siguientes casos:

Pacientes embarazadas a término (38-42 semanas de gestación), durante el parto y el trabajo de parto, o cuando el inicio del parto es inminente. Existe posibilidad de anemia hemolítica en el feto/neonato debido a la inmadurez de los sistemas de enzimas eritrocitarias (inestabilidad del glutatión).

Neonatos menores de un mes de edad, debido a la posibilidad de anemia hemolítica.

Mujeres en período de lactancia con neonatos menores de un mes de edad o durante la lactancia de bebés con deficiencia de enzimas eritrocitarias conocida o sospechada.

Anuria, oliguria y empeoramiento de la función renal (depuración de creatinina inferior a 60 ml por minuto o elevado nivel sérico de creatinina clínicamente significativo) debido al riesgo de toxicidad de la nitrofurantoína.

porfiria aguda por deficiencia de g6pd.

En pacientes con antecedentes de ictericia colestásica o disfunción hepática asociada a macrofantina®.

Pacientes con hipersensibilidad conocida a la nitrofurantoína o a alguno de los excipientes del producto.

macrodantina®, cápsulas está contraindicada en niños menores de 12 años.

Nuevas advertencias y precauciones especiales:

Precauciones:

Advertir a los pacientes de no utilizar preparaciones de antiácidos que contengan trisilicato de magnesio mientras toman macrodantina®

Informar a los pacientes que los medicamentos antibacterianos, inclusive macrodantina®, solo deben utilizarse para tratar infecciones bacterianas. macrodantina® no está indicada para tratar infecciones virales (por ejemplo, una gripe común). al recetar macrodantina® para tratar una infección bacteriana, se debe informar a los pacientes que si bien es habitual que se sienta mejor en las primeras etapas del tratamiento, el medicamento debe tomarse exactamente como se indica. Omitir dosis o no completar todo el curso del tratamiento puede disminuir la efectividad inmediata y aumentar la probabilidad de que las bacterias desarrollen resistencia y no puedan ser tratadas con macrodantina® u otros medicamentos antibacterianos en el futuro.

Puesto que las condiciones preexistentes pueden ocultar las reacciones adversas, macrodantina® debe administrarse con precaución en pacientes con enfermedad pulmonar, disfunción hepática, trastornos neurológicos y diátesis alérgica.

macrodantina® debe administrarse con precaución en los pacientes con anemia, diabetes mellitus, desequilibrio electrolítico, condiciones debilitantes y deficiencia de vitamina b (particularmente, de folato).

Los pacientes deben ser estrechamente monitoreados para detectar signos de hepatitis (en particular, con el uso a largo plazo). macrodantina® debe interrumpirse si se presentan síndromes hepáticos no explicables de otra manera.

La orina puede presentar un color amarillo o castaño después de tomar nitrofurantoína. Los pacientes tratados con nitrofurantoína son susceptibles a presentar valores falsos positivos de glucosa urinaria (en los análisis de sustancias reductoras).

Anemia hemolítica:

Se han presentado informes de anemia hemolítica debido a hipersensibilidad a la nitrofurantoína (aparentemente, la hemólisis es secundaria a una deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa de los eritrocitos de los pacientes afectados); anemia hemolítica, granulocitopenia, agranulocitosis, leucopenia, trombocitopenia, eosinofilia y anemia megaloblástica. macrodantina® debe interrumpirse ante la aparición de signos de hemólisis en las personas con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa sospechada. Luego de interrumpir el uso del medicamento, los valores del recuento hematológico recuperan los niveles normales.

Está contraindicada en los pacientes con hipersensibilidad a la nitrofurantoína así como en los pacientes con deficiencia de g6pd

Neuropatía periférica:

Se han presentado neuropatía periférica y susceptibilidad a la neuropatía periférica, que pueden tornarse graves o irreversibles, en los pacientes tratados con nitrofurantoína. Esta condición puede ser potencialmente mortal. por lo tanto, el tratamiento debe interrumpirse ante los primeros signos de afección neural (parestesia).

La existencia de anemia previa aumenta el riesgo de neuropatía periférica potencialmente fatal.

Reacciones pulmonares:

Se han observado reacciones pulmonares agudas, subagudas y crónicas en pacientes tratados con nitrofurantoína.

En general, las reacciones pulmonares agudas se presentan dentro de la primera semana de tratamiento y se revierten con la interrupción del tratamiento. las reacciones pulmonares agudas comúnmente se manifiestan mediante fiebre, escalofríos, tos, dolor torácico, disnea, infiltración pulmonar con consolidación o derrame pleural en las radiografías de tórax y eosinofilia. en las reacciones pulmonares subagudas, la fiebre y la eosinofilia se presentan con menor frecuencia que en las reacciones agudas.

Las reacciones pulmonares crónicas rara vez se presentan en los pacientes que han recibido tratamiento continuo durante seis meses o más, y son más comunes en los pacientes de edad avanzada. Se han presentado alteraciones en los ecg asociadas a reacciones pulmonares. Los síntomas menores, como fiebre, escalofríos, tos y disnea, pueden ser significativos. Rara vez se han informado colapso y cianosis. la gravedad de las reacciones pulmonares crónicas y el grado de resolución parecen estar relacionados con la duración del tratamiento después de la aparición de los primeros signos clínicos. Es importante reconocer los síntomas tan pronto como sea posible. La función pulmonar puede verse afectada de manera permanente, incluso después de interrumpir la terapia.

Función renal:

Existe una relación lineal entre el porcentaje de excreción y la depuración de creatinina; por lo tanto, se debe monitorear la velocidad de filtración glomerular (gfr) del paciente. El medicamento está contraindicado en pacientes con anuria, oliguria o disminución de la función renal

Colitis pseudomembranosa:

Se han presentado informes esporádicos de colitis pseudomembranosa con el uso de nitrofurantoína. Los síntomas de colitis pseudomembranosa pueden aparecer durante el tratamiento antimicrobiano o después de finalizarlo.

Interferencia con los análisis de laboratorio:

la nitrofurantoína puede causar una reacción falso positiva o valores elevados de bilirubina, nitrógeno ureico en sangre, nitrógeno no proteico, así como valores elevados en la determinación de creatina y creatinina, glucosa (técnica de benedict), fosfatasa alcalina, cefalina colesterol, turbidez DEL TIMOL, SGOT Y SGPT.

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
- Aprobación de Inserto Nro.20151118

Nuevas Indicaciones:

- Tratamiento y profilaxis específicos de infecciones del tracto urinario agudas no complicadas causadas por cepas sensibles de organismos patógenos grampositivos y gramnegativos
- Infecciones del tracto urinario no complicadas
- Cistitis y cistouretritis no complicadas
- Tratamiento de bacteriuria asintomática
- Tratamiento de infecciones del tracto urinario en embarazadas
- Tratamiento de infecciones del tracto urinario asociadas a catéter vesical
- Profilaxis antibiótica por trastornos anatómicos o funcionales del tracto urinario
- Profilaxis antibiótica para cirugía de prolapso pélvico o incontinencia urinaria"

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la modificación de indicaciones para los productos de la referencia, únicamente así:

Nuevas Indicaciones:

- Tratamiento y profilaxis específicos de infecciones del tracto urinario agudas no complicadas de tracto urinario bajo causadas por cepas sensibles de organismos patógenos grampositivos y gramnegativos
- Tratamiento de bacteriuria asintomática en embarazadas
- Tratamiento de infecciones del tracto urinario bajo en embarazadas
- Tratamiento de infecciones del tracto urinario bajo asociadas a catéter vesical

- Profilaxis antibiótica por trastornos anatómicos o funcionales del tracto urinario
- Profilaxis antibiótica para cirugía de prolapso pélvico o incontinencia urinaria

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

3.3.15. FEMARA® 2.5 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Expediente : 223139
Radicado : 2017044717
Fecha : 31/03/2017
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición:
Cada comprimido contiene 2.5mg de Letrozol

Forma Farmacéutica: Tableta

Indicaciones:

- Tratamiento adyuvante en mujeres postmenopáusicas que sufren cáncer de mama incipiente con receptores hormonales.
- Tratamiento adyuvante de continuación del cáncer de mama incipiente en mujeres postmenopáusicas que han recibido previamente tratamiento adyuvante de referencia con tamoxifeno.
- Tratamiento de primera línea en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama hormono-dependiente avanzado. tratamiento del cáncer de mama avanzado en mujeres que se encuentran en un estado postmenopáusico natural o inducido artificialmente y que han recibido con anterioridad tratamiento con antiestrógenos.
- Tratamiento preoperatorio en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama con receptores hormonales localizado, a fin de permitir la posterior cirugía conservadora de la mama en pacientes a las que originalmente no se considera idóneas para este tipo de intervención. el tratamiento postquirúrgico ulterior debe adjuntarse al tratamiento de referencia.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad conocida al principio activo o a cualquiera de los excipientes.
- Estado endocrino premenopáusico, embarazo, lactancia.

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

- Modificación de Indicaciones
- Modificación de Advertencias y Precauciones
- Modificación de Reacciones Adversas
- Modificación de Interacciones
- Modificación en Embarazo, Lactancia, varones y mujeres con capacidad de procrear
- Aprobación del Inserto Versión NPI Ref. No. 2016-PSB/GLC-0857-s de fecha de distribución 15 de Diciembre de 2016
- Aprobación de la Declaración Sucinta (NSS) Ref. No. 2016-PSB/GLC-0857-s de fecha de distribución 15 de Diciembre de 2016.

Nuevas Indicaciones:

El letrozol está indicado en:

- El tratamiento adyuvante en mujeres postmenopáusicas afectas de cáncer de mama incipiente invasivo con receptores hormonales.
- El tratamiento adyuvante de continuación en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama incipiente invasivo que han recibido previamente tratamiento adyuvante convencional con tamoxifeno durante 5 años.
- El tratamiento de primera línea en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado hormonodependiente.
- El tratamiento del cáncer de mama avanzado, después de la recidiva o la progresión de la enfermedad, en mujeres en un estado endocrino posmenopáusico natural o inducido artificialmente y que han recibido con anterioridad tratamiento con antiestrógenos.
- El tratamiento neoadyuvante de mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama HER-2 negativo con presencia de receptores hormonales en las que no es adecuada la quimioterapia y no está indicada la intervención quirúrgica inmediata.

Nuevas Advertencias y Precauciones:

Disfunción renal

No se han investigado los efectos de Femara en pacientes con una depuración de creatinina < 10 ml/min. Antes de administrar Femara se deben sopesar detenidamente los posibles riesgos y beneficios.

Disfunción hepática

En pacientes con disfunción hepática grave (clase C de la escala de Child-Pugh), la exposición sistémica y la vida media terminal son aproximadamente dos veces mayores

que las observadas en voluntarias sanas. En consecuencia, tales pacientes deben someterse a una supervisión rigurosa

Efectos óseos

Se han registrado casos de osteoporosis y fracturas óseas con el uso de Femara. Por consiguiente, se recomienda vigilar la salud ósea general durante el tratamiento

Estado menopáusico

En pacientes cuyo estado menopáusico no se conoce, se medirán las concentraciones de hormona luteinizante (lutropina [LH]), hormona foliculoestimulante (FSH) o estradiol antes de comenzar el tratamiento con Femara. Solo deben recibir Femara las mujeres con un estado endocrino posmenopáusico confirmado.

Fecundidad

La acción farmacológica del letrozol es la reducción de la producción de estrógenos por inhibición de la aromatasas. En las mujeres premenopáusicas, la inhibición de la síntesis de estrógenos comporta un aumento, por retroalimentación, de las concentraciones de gonadotropinas (LH, FSH). A su vez, las concentraciones elevadas de FSH estimulan el crecimiento folicular y pueden inducir la ovulación.

Interacciones

Se evitará la administración simultánea de Femara con tamoxifeno u otras terapias que contengan antiestrógenos o estrógenos, dado que estos medicamentos pueden disminuir la actividad farmacológica del letrozol. No se sabe cómo se produce esta interacción.

Manejo y uso de máquinas

Durante el tratamiento con Femara, se han registrado casos de fatiga y mareos, y también somnolencia de forma ocasional, por lo que se aconseja tener cautela al conducir o utilizar máquinas.

Nuevas Reacciones Adversas:

Resumen del perfil toxicológico

En general, Femara se ha tolerado bien en todos los estudios como tratamiento de primera y de segunda línea del cáncer de mama avanzado, como tratamiento adyuvante del cáncer de mama incipiente y como tratamiento adyuvante de continuación en mujeres que habían recibido previamente tratamiento adyuvante de referencia con tamoxifeno. Sufrieron reacciones adversas aproximadamente una tercera parte de las pacientes que recibieron Femara en el marco del tratamiento de las metástasis y de la terapia neoadyuvante, cerca del 81% de las pacientes en el contexto del tratamiento adyuvante (tanto en el grupo de Femara como en el del tamoxifeno) al cabo de una mediana de 60 meses de tratamiento y aproximadamente el 80% de las pacientes en el contexto de la terapia adyuvante de continuación (tanto en el grupo de

Femara como en el del placebo, al cabo de una mediana de 60 meses de tratamiento). Por lo general, las reacciones adversas observadas fueron de naturaleza leve o moderada, y muchas guardaban relación con la privación de estrógenos.

Las reacciones adversas referidas con mayor frecuencia en los estudios clínicos fueron los sofocos, las artralgias, las náuseas y la fatiga. Muchas reacciones adversas pueden atribuirse a las consecuencias farmacológicas normales de la privación de estrógenos (por ejemplo, los sofocos, la alopecia y la hemorragia vaginal). Las reacciones adversas que se enumeran en la Tabla 1 se registraron en los estudios clínicos y en la experiencia desde la comercialización de Femara.

Tabla 1 Resumen tabulado de las reacciones adversas procedentes de los ensayos clínicos y de la experiencia desde la comercialización de Femara

Las reacciones adversas se clasifican en orden decreciente de frecuencia, aplicando la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 10\%$), frecuentes ($\geq 1\%$ a $< 10\%$), infrecuentes ($\geq 0,1\%$ a $< 1\%$), raras ($\geq 0,01\%$ a $< 0,1\%$), muy raras ($< 0,01\%$), de frecuencia desconocida (no se puede calcular la frecuencia a partir de los datos disponibles).

Tabla 1 Reacciones adversas

Infecciones e infestaciones	
Infrecuentes	Infección urinaria
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos los quistes y los pólipos)	
Infrecuentes	Dolor de origen tumoral ¹
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Infrecuentes	Leucopenia
Trastornos del sistema inmunitario	
De frecuencia desconocida	Reacción anafiláctica
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuentes	Hipercolesterolemia
Frecuentes	Pérdida de apetito, aumento del apetito
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes	Depresión
Infrecuentes	Ansiedad (incluido el nerviosismo), irritabilidad
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	Cefalea, mareos, vértigo
Infrecuentes	Somnolencia, insomnio, memoria deficiente, disestesia (incluidas las parestesias y la hipoestesia), disgeusia, accidente cerebrovascular, síndrome del túnel carpiano
Trastornos oculares	
Infrecuentes	Cataratas, irritación ocular, visión borrosa
Trastornos cardíacos	
Frecuentes	Palpitaciones
Infrecuentes	Taquicardia, eventos cardíacos isquémicos (incluidos la angina de reciente aparición, el empeoramiento de la angina, la angina que precisa tratamiento quirúrgico, el infarto de miocardio y la isquemia miocárdica)

Trastornos vasculares	
Muy frecuentes	Sofocos
Frecuentes	Hipertensión arterial
Infrecuentes	Tromboflebitis (incluidas la tromboflebitis superficial y la profunda)
Raras	Embolia pulmonar, trombosis arterial, infarto cerebral
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Infrecuentes	Disnea, tos
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes	Náuseas, vómitos, dispepsia, estreñimiento, diarrea, dolor abdominal
Infrecuentes	Estomatitis, sequedad bucal
Trastornos hepatobiliares	
Infrecuentes	Elevación de las enzimas hepáticas, hiperbilirrubinemia, ictericia
Muy raras	Hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuentes	Hiperhidrosis
Frecuentes	Alopecia, sequedad cutánea, exantema (incluidos el exantema eritematoso, maculopapular, psoriasiforme y vesicular)
Infrecuentes	Prurito, urticaria
De frecuencia desconocida	Angioedema, necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Muy frecuentes	Artralgia
Frecuentes	Mialgia, dolor óseo, osteoporosis, fracturas óseas, artritis, dorsalgia
De frecuencia desconocida	Dedo en resorte
Trastornos renales y urinarios	
Infrecuentes	Polaquiuria
Trastornos del sistema reproductor y de la mama	
Frecuentes	Hemorragia vaginal
Infrecuentes	Flujo vaginal, sequedad vulvovaginal, mastalgia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes	Fatiga (incluidos la astenia y el malestar general)
Frecuentes	Edema periférico, dolor torácico
Infrecuentes	Edema general, pirexia, sequedad de mucosas, sed
Exploraciones complementarias	
Frecuentes	Aumento de peso
Infrecuentes	Pérdida de peso
Traumatismos, intoxicaciones y complicaciones quirúrgicas	
Frecuentes ²	Caídas ³

¹ Reacciones adversas registradas solo en la indicación del cáncer metastásico.

² Frecuencia determinada a partir de los datos del estudio FACE

³ En algunos casos «caídas» se notificó como consecuencia de otros eventos adversos como mareos o vértigo.

Descripción de reacciones adversas específicas

Reacciones adversas cardíacas

En el contexto del tratamiento adyuvante, además de los datos que se presentan en la Tabla 6, se han notificado los siguientes eventos adversos con Femara y con el tamoxifeno, respectivamente (mediana de la duración del tratamiento de 5 años): angina de pecho con necesidad de intervención quirúrgica (1,0% frente al 1,0%); insuficiencia cardíaca (1,1% frente al 0,6%); hipertensión arterial (5,6% frente al 5,7%); accidente cerebrovascular o accidente isquémico transitorio (2,1% frente al 1,9%).

En el contexto del tratamiento adyuvante de continuación con Femara (mediana de la duración del tratamiento de 5 años) y el placebo (mediana de la duración del tratamiento de 3 años), respectivamente, se registraron las siguientes reacciones adversas: angina de pecho con necesidad de intervención quirúrgica (0,8% frente al 0,6%); angina de pecho de reciente aparición o agravada (1,4% frente al 1,0%); infarto de miocardio (1,0% frente al 0,7%); evento tromboembólico* (0,9% frente al 0,3%); accidente cerebrovascular o accidente isquémico transitorio* (1,5% frente al 0,8%).

Se indican con un asterisco (*) los eventos con una diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos de tratamiento.

Reacciones adversas óseas

En la Tabla 6 pueden consultarse los datos sobre los eventos adversos óseos en el contexto del tratamiento adyuvante.

En el marco del tratamiento adyuvante de continuación, la proporción de pacientes que sufrieron fracturas óseas u osteoporosis fue significativamente mayor con Femara (fracturas óseas: 10,4%; osteoporosis: 12,2%) que con el placebo (5,8% y 6,4%, respectivamente). La mediana de la duración del tratamiento fue de 5 años con Femara y 3 años con el placebo.

Nuevas Interacciones:

Interacciones

El letrozol se metaboliza principalmente en el hígado. Las formas CYP3A4 y CYP2A6 del citocromo P450 intervienen en la depuración metabólica del letrozol, por lo que en la eliminación sistémica del letrozol pueden influir fármacos que afectan al CYP3A4 y al CYP2A6. El metabolismo del letrozol parece tener baja afinidad por el CYP3A4, dado que la enzima no puede saturarse a concentraciones más de 150 veces superiores a las concentraciones de letrozol observadas en el plasma en el estado de equilibrio en la situación clínica típica.

Fármacos que pueden aumentar la concentración sérica de letrozol

Los inhibidores de las actividades del CYP3A4 y del CYP2A6 pueden reducir el metabolismo del letrozol y, en consecuencia, aumentar su concentración plasmática. La administración simultánea de medicamentos que inhiben intensamente a estas enzimas (inhibidores potentes del CYP3A4: entre otros, el ketoconazol, el itraconazol, el voriconazol, el ritonavir, la claritromicina y la telitromicina; inhibidores del CYP2A6: como el metoxaleno) puede aumentar la exposición al letrozol. En consecuencia, se

recomienda tener cautela en las pacientes a las que se administran inhibidores potentes del CYP3A4 y del CYP2A6.

Fármacos que pueden reducir la concentración sérica de letrozol

Los inductores de la actividad del CYP3A4 pueden aumentar el metabolismo del letrozol y, por lo tanto, reducir su concentración plasmática. La administración simultánea de medicamentos que inducen al CYP3A4 (como la fenitoína, la rifampicina, la carbamazepina, el fenobarbital y la hierba de San Juan) pueden reducir la exposición al letrozol, por lo cual se recomienda tener cautela en el caso de pacientes a las que se administran inductores potentes del CYP3A4. No se conocen fármacos inductores del CYP2A6.

La administración simultánea de Femara en dosis de 2,5 mg y de tamoxifeno en dosis de 20 mg al día redujo la concentración plasmática del letrozol en un 38% por término medio. La experiencia clínica en los ensayos en el tratamiento de segunda línea del cáncer de mama indica que ni el efecto terapéutico de Femara ni la aparición de reacciones adversas aumenta cuando Femara se administra inmediatamente después del tamoxifeno. No se sabe cómo se produce esta interacción.

Nuevo ítem de Embarazo, Lactancia, varones y mujeres con capacidad de procrear:

Embarazo

Femara está contraindicado durante el embarazo. No obstante, desde la comercialización de Femara se han notificado casos de aborto espontáneo o de anomalías congénitas en hijos de mujeres que habían tomado este medicamento durante el embarazo.

Se han notificado casos aislados de defectos congénitos (fusión labial, genitales ambiguos) en neonatos cuyas madres recibieron Femara durante el embarazo para indicaciones no contempladas en la ficha técnica (tratamiento de la infertilidad, inducción de la ovulación).

Lactancia

Femara está contraindicado durante la lactancia

Mujeres y varones con capacidad de procrear

El médico ha de plantear la necesidad de utilizar métodos anticonceptivos adecuados a las mujeres que puedan quedarse embarazadas, incluidas las mujeres perimenopáusicas o las que han entrado recientemente en la posmenopausia, hasta que se haya establecido por completo el estado posmenopáusico.

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

- **Modificación de Indicaciones**
- **Modificación de Advertencias y Precauciones**
- **Modificación de Reacciones Adversas**
- **Modificación de Interacciones**
- **Modificación en Embarazo, Lactancia, varones y mujeres con capacidad de procrear**
- **Inserto Versión NPI Ref. No. 2016-PSB/GLC-0857-s de fecha de distribución 15 de Diciembre de 2016**
- **Declaración Sucinta (NSS) Ref. No. 2016-PSB/GLC-0857-s de fecha de distribución 15 de Diciembre de 2016.**

Nuevas Indicaciones:

El letrozol está indicado en:

- **El tratamiento adyuvante en mujeres postmenopáusicas afectas de cáncer de mama incipiente invasivo con receptores hormonales.**
- **El tratamiento adyuvante de continuación en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama incipiente invasivo que han recibido previamente tratamiento adyuvante convencional con tamoxifeno durante 5 años.**
- **El tratamiento de primera línea en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado hormonodependiente.**
- **El tratamiento del cáncer de mama avanzado, después de la recidiva o la progresión de la enfermedad, en mujeres en un estado endocrino posmenopáusico natural o inducido artificialmente y que han recibido con anterioridad tratamiento con antiestrógenos.**
- **El tratamiento neoadyuvante de mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama HER-2 negativo con presencia de receptores hormonales en las que no es adecuada la quimioterapia y no está indicada la intervención quirúrgica inmediata.**

Nuevas Advertencias y Precauciones:

Disfunción renal

No se han investigado los efectos de Femara en pacientes con una depuración de creatinina < 10 ml/min. Antes de administrar Femara se deben sopesar detenidamente los posibles riesgos y beneficios.

Disfunción hepática

En pacientes con disfunción hepática grave (clase C de la escala de Child-Pugh), la exposición sistémica y la vida media terminal son aproximadamente dos veces

mayores que las observadas en voluntarias sanas. En consecuencia, tales pacientes deben someterse a una supervisión rigurosa

Efectos óseos

Se han registrado casos de osteoporosis y fracturas óseas con el uso de Femara. Por consiguiente, se recomienda vigilar la salud ósea general durante el tratamiento

Estado menopáusico

En pacientes cuyo estado menopáusico no se conoce, se medirán las concentraciones de hormona luteinizante (lutropina [LH]), hormona foliculoestimulante (FSH) o estradiol antes de comenzar el tratamiento con Femara. Solo deben recibir Femara las mujeres con un estado endocrino posmenopáusico confirmado.

Fecundidad

La acción farmacológica del letrozol es la reducción de la producción de estrógenos por inhibición de la aromatasa. En las mujeres premenopáusicas, la inhibición de la síntesis de estrógenos comporta un aumento, por retroalimentación, de las concentraciones de gonadotropinas (LH, FSH). A su vez, las concentraciones elevadas de FSH estimulan el crecimiento folicular y pueden inducir la ovulación.

Interacciones

Se evitará la administración simultánea de Femara con tamoxifeno u otras terapias que contengan antiestrógenos o estrógenos, dado que estos medicamentos pueden disminuir la actividad farmacológica del letrozol. No se sabe cómo se produce esta interacción

Manejo y uso de máquinas

Durante el tratamiento con Femara, se han registrado casos de fatiga y mareos, y también somnolencia de forma ocasional, por lo que se aconseja tener cautela al conducir o utilizar máquinas.

Nuevas Reacciones Adversas:

Resumen del perfil toxicológico

En general, Femara se ha tolerado bien en todos los estudios como tratamiento de primera y de segunda línea del cáncer de mama avanzado, como tratamiento adyuvante del cáncer de mama incipiente y como tratamiento adyuvante de continuación en mujeres que habían recibido previamente tratamiento adyuvante de referencia con tamoxifeno. Sufrieron reacciones adversas aproximadamente una tercera parte de las pacientes que recibieron Femara en el marco del tratamiento de las metástasis y de la terapia neoadyuvante, cerca del 81% de las

pacientes en el contexto del tratamiento adyuvante (tanto en el grupo de Femara como en el del tamoxifeno) al cabo de una mediana de 60 meses de tratamiento y aproximadamente el 80% de las pacientes en el contexto de la terapia adyuvante de continuación (tanto en el grupo de Femara como en el del placebo, al cabo de una mediana de 60 meses de tratamiento). Por lo general, las reacciones adversas observadas fueron de naturaleza leve o moderada, y muchas guardaban relación con la privación de estrógenos.

Las reacciones adversas referidas con mayor frecuencia en los estudios clínicos fueron los sofocos, las artralgias, las náuseas y la fatiga. Muchas reacciones adversas pueden atribuirse a las consecuencias farmacológicas normales de la privación de estrógenos (por ejemplo, los sofocos, la alopecia y la hemorragia vaginal). Las reacciones adversas que se enumeran en la Tabla 1 se registraron en los estudios clínicos y en la experiencia desde la comercialización de Femara.

Tabla 1 Resumen tabulado de las reacciones adversas procedentes de los ensayos clínicos y de la experiencia desde la comercialización de Femara

Las reacciones adversas se clasifican en orden decreciente de frecuencia, aplicando la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 10\%$), frecuentes ($\geq 1\%$ a $< 10\%$), infrecuentes ($\geq 0,1\%$ a $< 1\%$), raras ($\geq 0,01\%$ a $< 0,1\%$), muy raras ($< 0,01\%$), de frecuencia desconocida (no se puede calcular la frecuencia a partir de los datos disponibles).

Tabla 1 Reacciones adversas

Infecciones e infestaciones	
Infrecuentes	Infección urinaria
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos los quistes y los pólipos)	
Infrecuentes	Dolor de origen tumoral ¹
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Infrecuentes	Leucopenia
Trastornos del sistema inmunitario	
De frecuencia desconocida	Reacción anafiláctica
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuentes	Hipercolesterolemia
Frecuentes	Pérdida de apetito, aumento del apetito
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes	Depresión
Infrecuentes	Ansiedad (incluido el nerviosismo), irritabilidad
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	Cefalea, mareos, vértigo
Infrecuentes	Somnolencia, insomnio, memoria deficiente, disestesia (incluidas las parestesias y la hipoestesia), disgeusia, accidente cerebrovascular, síndrome del túnel carpiano
Trastornos oculares	
Infrecuentes	Cataratas, irritación ocular, visión borrosa

Trastornos cardíacos	
Frecuentes	Palpitaciones Taquicardia, eventos cardíacos isquémicos (incluidos la angina de reciente aparición, el empeoramiento de la angina, la angina que precisa tratamiento quirúrgico, el infarto de miocardio y la isquemia miocárdica)
Infrecuentes	
Trastornos vasculares	
Muy frecuentes	Sofocos
Frecuentes	Hipertensión arterial
Infrecuentes	Tromboflebitis (incluidas la tromboflebitis superficial y la profunda)
Raras	Embolia pulmonar, trombosis arterial, infarto cerebral
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Infrecuentes	Disnea, tos
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes	Náuseas, vómitos, dispepsia, estreñimiento, diarrea, dolor abdominal
Infrecuentes	Estomatitis, sequedad bucal
Trastornos hepatobiliares	
Infrecuentes	Elevación de las enzimas hepáticas, hiperbilirrubinemia, ictericia
Muy raras	Hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuentes	Hiperhidrosis
Frecuentes	Alopecia, sequedad cutánea, exantema (incluidos el exantema eritematoso, maculopapular, psoriasiforme y vesicular)
Infrecuentes	Prurito, urticaria
De frecuencia desconocida	Angioedema, necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Muy frecuentes	Artralgia
Frecuentes	Mialgia, dolor óseo, osteoporosis, fracturas óseas, artritis, dorsalgia
De frecuencia desconocida	Dedo en resorte
Trastornos renales y urinarios	
Infrecuentes	Polaquiuria
Trastornos del sistema reproductor y de la mama	
Frecuentes	Hemorragia vaginal
Infrecuentes	Flujo vaginal, sequedad vulvovaginal, mastalgia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes	Fatiga (incluidos la astenia y el malestar general)
Frecuentes	Edema periférico, dolor torácico
Infrecuentes	Edema general, pirexia, sequedad de mucosas, sed
Exploraciones complementarias	
Frecuentes	Aumento de peso
Infrecuentes	Pérdida de peso
Traumatismos, intoxicaciones y complicaciones quirúrgicas	
Frecuentes²	Caídas ³

¹ Reacciones adversas registradas solo en la indicación del cáncer metastásico.

² Frecuencia determinada a partir de los datos del estudio FACE

³ En algunos casos «caídas» se notificó como consecuencia de otros eventos adversos como mareos o vértigo.

Descripción de reacciones adversas específicas

Reacciones adversas cardíacas

En el contexto del tratamiento adyuvante, además de los datos que se presentan en la Tabla 6, se han notificado los siguientes eventos adversos con Femara y con el tamoxifeno, respectivamente (mediana de la duración del tratamiento de 5 años): angina de pecho con necesidad de intervención quirúrgica (1,0% frente al 1,0%); insuficiencia cardíaca (1,1% frente al 0,6%); hipertensión arterial (5,6% frente al 5,7%); accidente cerebrovascular o accidente isquémico transitorio (2,1% frente al 1,9%).

En el contexto del tratamiento adyuvante de continuación con Femara (mediana de la duración del tratamiento de 5 años) y el placebo (mediana de la duración del tratamiento de 3 años), respectivamente, se registraron las siguientes reacciones adversas: angina de pecho con necesidad de intervención quirúrgica (0,8% frente al 0,6%); angina de pecho de reciente aparición o agravada (1,4% frente al 1,0%); infarto de miocardio (1,0% frente al 0,7%); evento tromboembólico* (0,9% frente al 0,3%); accidente cerebrovascular o accidente isquémico transitorio* (1,5% frente al 0,8%).

Se indican con un asterisco (*) los eventos con una diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos de tratamiento.

Reacciones adversas óseas

En la Tabla 6 pueden consultarse los datos sobre los eventos adversos óseos en el contexto del tratamiento adyuvante.

En el marco del tratamiento adyuvante de continuación, la proporción de pacientes que sufrieron fracturas óseas u osteoporosis fue significativamente mayor con Femara (fracturas óseas: 10,4%; osteoporosis: 12,2%) que con el placebo (5,8% y 6,4%, respectivamente). La mediana de la duración del tratamiento fue de 5 años con Femara y 3 años con el placebo.

Nuevas Interacciones:

Interacciones

El letrozol se metaboliza principalmente en el hígado. Las formas CYP3A4 y CYP2A6 del citocromo P450 intervienen en la depuración metabólica del letrozol, por lo que en la eliminación sistémica del letrozol pueden influir fármacos que afectan al CYP3A4 y al CYP2A6. El metabolismo del letrozol parece tener baja afinidad por el CYP3A4, dado que la enzima no puede saturarse a concentraciones más de 150 veces superiores a las concentraciones de letrozol observadas en el plasma en el estado de equilibrio en la situación clínica típica.

Fármacos que pueden aumentar la concentración sérica de letrozol

Los inhibidores de las actividades del CYP3A4 y del CYP2A6 pueden reducir el metabolismo del letrozol y, en consecuencia, aumentar su concentración plasmática. La administración simultánea de medicamentos que inhiben intensamente a estas enzimas (inhibidores potentes del CYP3A4: entre otros, el ketoconazol, el itraconazol, el voriconazol, el ritonavir, la claritromicina y la telitromicina; inhibidores del CYP2A6: como el metoxaleno) puede aumentar la exposición al letrozol. En consecuencia, se recomienda tener cautela en las pacientes a las que se administran inhibidores potentes del CYP3A4 y del CYP2A6.

Fármacos que pueden reducir la concentración sérica de letrozol

Los inductores de la actividad del CYP3A4 pueden aumentar el metabolismo del letrozol y, por lo tanto, reducir su concentración plasmática. La administración simultánea de medicamentos que inducen al CYP3A4 (como la fenitoína, la rifampicina, la carbamazepina, el fenobarbital y la hierba de San Juan) pueden reducir la exposición al letrozol, por lo cual se recomienda tener cautela en el caso de pacientes a las que se administran inductores potentes del CYP3A4. No se conocen fármacos inductores del CYP2A6.

La administración simultánea de Femara en dosis de 2,5 mg y de tamoxifeno en dosis de 20 mg al día redujo la concentración plasmática del letrozol en un 38% por término medio. La experiencia clínica en los ensayos en el tratamiento de segunda línea del cáncer de mama indica que ni el efecto terapéutico de Femara ni la aparición de reacciones adversas aumenta cuando Femara se administra inmediatamente después del tamoxifeno. No se sabe cómo se produce esta interacción.

Nuevo ítem de Embarazo, Lactancia, varones y mujeres con capacidad de procrear:

Embarazo

Femara está contraindicado durante el embarazo. No obstante, desde la comercialización de Femara se han notificado casos de aborto espontáneo o de anomalías congénitas en hijos de mujeres que habían tomado este medicamento durante el embarazo.

Se han notificado casos aislados de defectos congénitos (fusión labial, genitales ambiguos) en neonatos cuyas madres recibieron Femara durante el embarazo para indicaciones no contempladas en la ficha técnica (tratamiento de la infertilidad, inducción de la ovulación).

Lactancia

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. 14 de 2017 SEMPB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V0 01/04/2015



GP 202 - 1

SC 7341 - 1

CO-SC-7341-1

Femara está contraindicado durante la lactancia

Mujeres y varones con capacidad de procrear

El médico ha de plantear la necesidad de utilizar métodos anticonceptivos adecuados a las mujeres que puedan quedarse embarazadas, incluidas las mujeres perimenopáusicas o las que han entrado recientemente en la posmenopausia, hasta que se haya establecido por completo el estado posmenopáusico.

3.3.16. IMBRUVICA® 140 mg CÁPSULAS

Expediente : 20078755
Radicado : 2017044795
Fecha : 31/03/2017
Interesado : Janssen Cilag S.A.

Composición:
Cada cápsula dura contiene 140mg de Ibrutinib

Forma Farmacéutica: Cápsula Dura

Indicaciones:

- Linfoma de células del manto (LCM): Imbruvica® está indicado para el tratamiento de pacientes con linfoma de células del manto que han recibido al menos una terapia previa.
- Leucemia linfocítica crónica/ linfoma linfocítico de células pequeñas (LLC/LLCP): Imbruvica® está indicado para el tratamiento de pacientes con LLC/LLCP

Contraindicaciones:

Pacientes que tiene hipersensibilidad conocida (como reacciones anafilácticas y anafilactoides) a ibrutinib o a los excipientes en su formulación.

Precauciones: Los pacientes fueron excluidos de la participación en los estudios de fase 2 y 3 de este medicamento si requerían warfarina u otros antagonistas de la vitamina k. no deben administrarse warfarina u otros antagonistas de la vitamina k al mismo tiempo que este medicamento. Se deben de evitar los suplementos tales como aceite de pescado y preparaciones de vitamina e. utilizar este medicamento en pacientes que requieren otros anticoagulantes o medicamentos que inhiban la función plaquetaria puede aumentar el riesgo de hemorragia. Los pacientes con diátesis hemorrágica congénita no han sido estudiados. Mantener la vigilancia clínica periódica de los pacientes en busca da fibrilación auricular. Los pacientes que desarrollen

síntomas de arritmia (p. ej., palpitaciones, sensación de desmayo) o disnea de reciente aparición deben evaluarse, con obtención de ECG si existe indicación clínica. En caso de fibrilación auricular persistente, considerar los riesgos y beneficios del tratamiento con este medicamento y seguir los lineamientos para modificación de la dosis.

Advertencias:

Eventos relacionados con hemorragias

Se han informado eventos hemorrágicos en pacientes tratados con imbruvica™, tanto con trombocitopenia como sin ella. Entre ellos se incluyen eventos hemorrágicos menores tales como contusiones, epistaxis y petequias, así como eventos hemorrágicos mayores, algunos mortales, tales como sangrado intestinal, hemorragia intracraneal y hematuria.

Se excluyó de los estudios clínicos de fase 2 y 3 de imbruvica™ a todos los pacientes que requirieran warfarina u otros antagonistas de la vitamina k. la warfarina u otros antagonistas de la vitamina k no deben administrarse en simultáneo con imbruvica™. Deben evitarse suplementos tales como el aceite de pescado y los preparados de vitamina e. la administración de imbruvica™ en pacientes que necesitan otros anticoagulantes o medicamentos que inhiben la función plaquetaria puede aumentar el riesgo de hemorragia. No se han realizado estudios en pacientes con diátesis hemorrágica congénita.

La administración de imbruvica™ debe interrumpirse al menos de 3 a 7 días antes y después de una intervención quirúrgica, según el tipo de cirugía y el riesgo de hemorragia presente.

Leucostasis

Se han informado casos aislados de leucostasis en pacientes tratados con imbruvica™. Un número elevado de linfocitos en circulación (> 400.000/mcl) puede aumentar el riesgo. Considere interrumpir temporalmente la administración de imbruvica™. Los pacientes deben controlarse de cerca. Brinde asistencia complementaria, incluidas hidratación y leucaféresis, según se indique.

Infecciones

Se observaron infecciones (como infecciones de sepsis, bacterianas, virales o fúngicas) en pacientes tratados con imbruvica™. Algunas de estas infecciones se han asociado con la hospitalización y la muerte. A pesar de que no se ha establecido la causalidad, se han producido casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (lmp) en pacientes tratados con imbruvica™. Deben monitorizarse los síntomas de los pacientes (fiebre, escalofríos, debilidad, confusión) y aplicarse medidas terapéuticas según sea necesario.

Citopenias

Se informaron citopenias de grado 3 o 4 relacionadas con el tratamiento (neutropenia, trombocitopenia y anemia) en pacientes tratados con imbruvictm. Monitoree mensualmente los hemogramas.

Fibrilación auricular

Se ha informado fibrilación auricular y aleteo auricular en pacientes tratados con imbruvicatm, en particular en pacientes con factores de riesgo cardíaco, infecciones agudas y antecedentes previos de fibrilación auricular. Monitoree a los pacientes de forma periódica y clínica para detectar fibrilación auricular. Se debería evaluar clínicamente y, si se indica, someter a ecg a pacientes que desarrollen síntomas arrítmicos (p. ej. palpitaciones, mareos) o en quienes aparezca disnea. En el caso de fibrilación auricular persistente, considere los riesgos y beneficios del tratamiento con imbruvicatm y siga las instrucciones para la modificación de la dosis.

Segundas neoplasias primarias

Se han producido otras neoplasias, con mayor frecuencia cánceres cutáneos, en pacientes tratados con imbruvicatm.

Síndrome de lisis tumoral

Se ha informado síndrome de lisis tumoral con el tratamiento con imbruvicatm. Los pacientes en riesgo de contraer el síndrome de lisis tumoral son los que presentan una alta carga tumoral antes del tratamiento. Monitoree a los pacientes de cerca y tome las precauciones adecuadas.

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

- Aprobación de la ampliación de Indicaciones
- Aprobación de Inserto e Información Para Prescribir Versión Enero 10 de 2017

Nuevas Indicaciones:

- Linfoma de células del manto (LCM): Imbruvica® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de células del manto que han recibido por lo menos una terapia previa.
- Leucemia linfocítica crónica/linfoma linfocítico de células pequeñas (LLC/LLCP): Imbruvica® está indicado para el tratamiento de pacientes con LLC/LLCP.
- Macroglobulinemia de Waldenström (MW): Imbruvica® está indicado para el tratamiento de pacientes con MW.

- Linfoma de zona marginal (LZM): Imbruvica® está indicado para el tratamiento de pacientes con LZM que requieren terapia sistémica.
- Enfermedad de injerto contra huésped crónica (cGVHD): Imbruvica® está indicado para el tratamiento de pacientes con enfermedad de injerto contra huésped crónica (cGVHD) que han recibido al menos una línea de terapia sistémica.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar información adicional con estudios clínicos comparativos frente a otros tratamientos que permita evaluar el balance beneficio riesgo del producto frente a ellos en las indicaciones solicitadas.

**3.3.17. TRANSTEC 35 µg/h
TRANSTEC 52.5 µg/h
TRANSTEC 70 µg/h**

Expediente : 19967651/ 19967652/ 19967654
Radicado : 2017044233/ 2017044236/2017044237
Fecha : 31/03/2017
Interesado : Grünenthal Colombiana S.A.

Composición:

- Cada parche contiene 20 mg de Buprenorfina
- Cada parche contiene 30 mg de Buprenorfina
- Cada parche contiene 40 mg de Buprenorfina

Forma Farmacéutica: Solución Para Uso Transdérmico (Parche)

Indicaciones:

- Dolor oncológico moderado a severo y dolor severo que no responda a los analgésicos no opioides.
- Transtec® no es adecuado para el tratamiento del dolor agudo.

Contraindicaciones:

Transtec® está contraindicado en:

- Hipersensibilidad conocida a la buprenorfina o a cualquiera de los excipientes.
- En pacientes dependientes a los opioides y para el tratamiento de abstinencia por narcóticos.

- Condiciones en las cuales el centro y la función respiratoria se encuentren o pudieran deteriorarse gravemente.
- Pacientes que estén recibiendo inhibidores de la MAO o que los hayan tomado dentro de las últimas dos semanas.
- Pacientes que sufren de miastenia gravis.
- Pacientes que sufren de delirium tremens.
- Embarazo.

Nuevas precauciones y advertencias:

- Transtec® sólo debe de usarse con precaución particular en intoxicación aguda por alcohol, en trastornos convulsivos, en pacientes con traumatismo cráneo encefálico, pacientes en estado de shock, un nivel reducido de conciencia de origen incierto y aumento en la presión intracraneal sin posibilidades de ventilación.
- La buprenorfina rara vez causa depresión respiratoria por lo que se debe tener cuidado cuando se trate a pacientes con función respiratoria deteriorada o pacientes que reciben medicamentos que puedan provocar depresión respiratoria. La buprenorfina produce menor dependencia que los agonistas opioides puros.
- En estudios con voluntarios sanos y pacientes con transtec®, las reacciones de abstinencia no se han observado. Sin embargo, después del uso a largo plazo de transtec®, los síntomas de abstinencia similares a los ocurridos con otros opiáceos no pueden ser excluidos en su totalidad. Estos síntomas son: agitación, ansiedad, nerviosismo, insomnio, hipercinesia, temblor y trastornos gastrointestinales. En los pacientes que abusen de los opioides, la sustitución con buprenorfina puede evitar los síntomas de abstinencia, lo que puede resultar en algún abuso, por lo que se debe tener precaución cuando se prescriba a pacientes de los cuales se sospecha que tienen problemas de abuso de drogas. La buprenorfina se metaboliza en el hígado. la intensidad y la duración del efecto pueden alterarse en pacientes con trastornos de la función hepática. por lo tanto tales pacientes deben ser supervisados cuidadosamente durante el tratamiento con transtec®. como transtec® no se ha estudiado en pacientes menores de 18 años, el uso de este medicamento en pacientes por debajo de esta edad no está recomendado. pacientes con fiebre / calor externo: la fiebre y la presencia de calor pueden aumentar la permeabilidad de la piel. teóricamente en tales situaciones las concentraciones séricas de buprenorfina pueden elevarse durante el tratamiento con transtec®. Por lo tanto en el tratamiento con transtec®, se debe prestar atención al aumento de la posibilidad de reacciones a los opioides en pacientes con fiebre o en aquellos con una temperatura cutánea elevada debido a otras causas.

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

- Aprobación de ampliación de Indicaciones
- Aprobación de la información para prescribir versión 2.0 de 30/03/2017 basada en CCDS 10.0 de 06/06/2013 y aprobación del inserto versión 2.0 de 30/03/2017

Nuevas Indicaciones:

- Transtec está indicado para el dolor crónico de intensidad moderada a severa de origen oncológico o no oncológico.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera inadecuada la ampliación para tratamiento de dolor crónico moderado a severo no oncológico teniendo en cuenta los riesgos asociados con el abuso y mal uso del medicamento.

3.3.18. CISPLATINO 50mg /100mL SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 19982072
Radicado :
Fecha : 03/04/2017
Interesado : Al Pharma S.A.

Composición: Cada vial contiene 50mg de Cisplatino

Forma Farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

- Coadyuvante en el tratamiento de tumores testiculares y tumores metastáticos de ovario.
- Melanoma maligno y osteosarcoma.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al medicamento, daño renal o auditivo, depresión de la médula ósea, embarazo. Durante el tratamiento deben realizarse análisis periódicos de la función sanguínea.

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:

- Ampliación de Indicaciones

Nuevas Indicaciones:

Coadyuvante en el tratamiento de tumores testiculares y tumores metastáticos de ovario. melanoma maligno y osteosarcoma, cáncer avanzado de vejiga, cancer de ano, cancer cervical, cáncer de esófago y de la unión esofagogástrica, cancer pulmonar de células pequeñas y no pequeñas, mesotelioma pleural maligno, cancer de cabeza y cuello, tratamiento de primera línea de carcinoma endometrial, tratamiento de segunda línea en linfoma de hodgkin

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

Nuevas Indicaciones:

Coadyuvante en el tratamiento de tumores testiculares y tumores metastáticos de ovario. melanoma maligno y osteosarcoma, cáncer avanzado de vejiga, cancer de ano, cancer cervical, cáncer de esófago y de la unión esofagogástrica, cancer pulmonar de células pequeñas y no pequeñas, mesotelioma pleural maligno, cancer de cabeza y cuello, tratamiento de primera línea de carcinoma endometrial, tratamiento de segunda línea en linfoma de hodgkin

3.3.19. TRUVADA® 300/200

Expediente : 20009816
 Radicado : 2017048122
 Fecha : 06/04/2017
 Interesado : Stendhal Colombia S.A.S.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 200mg de Emtricitabina y 300mg de tenofovir disoproxil fumarato

Forma Farmacéutica: Tableta Recubierta

Indicaciones:

Se indica en combinación con otros agentes antirretrovirales (como los inhibidores de la transcriptasa reversa no nucleósidos o los inhibidores de proteasas) para el tratamiento de la infección por vih-1 en pacientes adultos y pediátricos a partir de los 12 años.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a cualquier componente de la fórmula.

Precauciones y advertencias:

- Acidosis láctica y hepatomegalia grave con esteatosis
- Infección por VHB
- Inicio reciente o agravamiento de la insuficiencia renal
- Coadministración con otros productos efectos óseos del tenofovir DF: densidad mineral ósea, defectos en la mineralización:
- Redistribución de grasas síndrome de reconstitución inmunológica
- Falla virológica temprana
- Contenido de lactosa

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

- Modificación de Indicaciones
- Modificación de Precauciones y Advertencias
- Modificación de Reacciones Adversas
- Modificación de Interacciones
- Aprobación de Inserto e Información Para Prescribir Versión CO/CR/VE-DIC16-US-FEB16 Fecha de revisión Estados Unidos febrero 2016, local diciembre 2016

Nuevas Indicaciones:

Truvada®, una combinación de Emtriva® (emtricitabina) y Viread® (tenofovir disoproxil fumarato), se indica en combinación con otros agentes antirretrovirales para el tratamiento de la infección por VIH-1 en pacientes adultos y pediátricos a partir de los 12 años.

Nuevas Precauciones y Advertencias:

- Infección por VHB
- Inicio reciente o agravamiento de la insuficiencia renal
- Coadministración con otros productos
- Efectos óseos del tenofovir DF: Densidad mineral ósea y Defectos en la mineralización
- Síndrome de reconstitución inmune
- Falla virológica temprana
- Contenido de lactosa

Nuevas Reacciones Adversas:

- Exacerbación aguda grave de la hepatitis B
- Inicio reciente o agravamiento de la insuficiencia renal
- Efectos óseos del tenofovir DF

- Síndrome de reconstitución inmune

Nuevas Interacciones:

- Didanosina
- Inhibidores de la proteasa del VIH-1
- Antivirales contra la hepatitis C
- Fármacos que afectan la función renal

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

- **Modificación de Indicaciones**
- **Modificación de Precauciones y Advertencias**
- **Modificación de Reacciones Adversas**
- **Modificación de Interacciones**
- **Inserto e Información Para Prescribir Versión CO/CR/VE-DIC16-US-FEB16** Fecha de revisión Estados Unidos febrero 2016, local diciembre 2016

Nuevas Indicaciones:

Truvada®, una combinación de **Emtriva®** (emtricitabina) y **Viread®** (tenofovir disoproxil fumarato), se indica en combinación con otros agentes antirretrovirales para el tratamiento de la infección por VIH-1 en pacientes adultos y pediátricos a partir de los 12 años.

Nuevas Precauciones y Advertencias:

- **Infección por VHB**
- **Inicio reciente o agravamiento de la insuficiencia renal**
- **Coadministración con otros productos**
- **Efectos óseos del tenofovir DF: Densidad mineral ósea y Defectos en la mineralización**
- **Síndrome de reconstitución inmune**
- **Falla virológica temprana**
- **Contenido de lactosa**

Nuevas Reacciones Adversas:

- **Exacerbación aguda grave de la hepatitis B**
- **Inicio reciente o agravamiento de la insuficiencia renal**
- **Efectos óseos del tenofovir DF**
- **Síndrome de reconstitución inmune**

Nuevas Interacciones:

- Didanosina
- Inhibidores de la proteasa del VIH-1
- Antivirales contra la hepatitis C
- Fármacos que afectan la función renal

3.3.20. GESTAGENO®100 mg
GESTAGENO®200 mg

Expediente : 20077105/20077103
 Radicado : 2017027971/2017027972
 Fecha : 02/03/2017
 Interesado : Exeltis S.A.S.

Composición:

- Cada cápsula de gelatina blanda contiene 100mg de Progesterona
- Cada cápsula de gelatina blanda contiene 200mg de Progesterona

Forma Farmacéutica: Cápsula de gelatina blanda

Indicaciones:

Trastornos del ciclo como amenorrea secundaria, polimenorrea, oligomenorrea, sangrado irregular. Síndrome de tensión premenstrual; terapia de reemplazo hormonal (THR), uso concomitante con estrógeno. Amenaza de aborto por insuficiencia lútea, aborto recurrente, riesgo de parto prematuro, ciclos estimulados para fertilización asistida, infertilidad por anovulación, programas de ovodonación. Prueba de progesterona.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida a la progesterona o sus ingredientes. Las cápsulas de progesterona contienen aceite de maní y nunca deben ser usadas por pacientes alérgicas. Tromboflebitis, trastornos tromboembólicos, apoplejía cerebral, o pacientes con una historia pasada con estas condiciones. Disfunción o enfermedad hepática severa. Malignidad sospechada o conocida en senos u órganos genitales. Sangrado vaginal no diagnosticado.

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

- Modificación de la Vía de administración
- Modificación de Indicaciones

- Modificación de Posología

Nueva Vía de Administración:
Vía Oral / Vía Vaginal

Nuevas Indicaciones:

- Vía Oral: Trastornos ligados a una insuficiencia en progesterona. Menopausia: como complemento del tratamiento estrogénico en mujeres con útero intacto.
- Vía Vaginal: Reposición en progesterona durante el curso de déficits completos en mujeres ovarioprivadas, trasplante de óvulos. suplemento de la fase luteal durante el curso de ciclos de fecundación in vitro. suplementación de la fase luteal durante el curso de ciclos espontáneos o inducidos. en caso de hipofertilidad o esterilidad primaria o secundaria por alteraciones en la ovulación. en casos de amenaza de aborto o prevención de abortos repetitivos por insuficiencia lútea

Nueva Posología:

Dosis Vía Oral: Tomar las cápsulas con ayuda de un vaso de agua a distancia de las comidas. La posología media recomendada será de 200 a 300 mg de progesterona por día, es decir 200 mg por la noche al acostarse o 100 mg por la mañana y 200 mg por la noche al acostarse.

En las irregularidades del ciclo, el tratamiento será utilizado diez días por ciclo, habitualmente desde el día 17° hasta el 26°, ambos inclusive, a razón de 200 a 300 mg de progesterona por día.

Como complemento al tratamiento estrogénico en mujeres con útero intacto, la progesterona será asociada durante las dos últimas semanas de cada secuencia mensual de tratamiento estrogénico, siendo la posología de 200 mg de progesterona por día. A continuación se instaurará una pausa de una semana en la que no se administra tratamiento hormonal sustitutivo alguno y en el curso de la cual es habitual observar una hemorragia de privación. Otra posible pauta de tratamiento con dosis bajas (100 mg de progesterona por día) consiste en una toma única por la noche de una cápsula de Gestageno®100 a lo largo de la duración del tratamiento estrogénico (21 a 25 días/mes). Este tratamiento permite obtener una amenorrea en la mayoría de las pacientes

Dosis Vía Vaginal: Introducir las cápsulas en la vagina profundamente empujándolas con el dedo. Habitualmente se usan las siguientes pautas:

- Reposición de progesterona durante el curso de déficits completos en mujeres privadas de ovario (trasplante de óvulo). Como complemento de un tratamiento

estrogénico apropiado: 100 mg de progesterona / día el 13° y el 14° día del ciclo de transferencia. Después 200 mg/día (100 mg de progesterona por la mañana + 100 mg de progesterona por la noche) del 15° día al 25° día del ciclo. A partir del 26° día y en caso de inicio de embarazo, la dosis se aumenta en 100 mg progesterona/ día cada semana, para alcanzar la dosis máxima de 600 mg de progesterona repartida en tres tomas. Esta posología se mantendrá hasta el 60° día.

- Suplementación de la fase lútea durante el curso de ciclos de fecundación in vitro (FIV). La posología recomendada es de 400 a 600 mg de progesterona/ día, a partir del día en que se inyecta HCG hasta la 12° semana de embarazo.
- Suplementación de la fase lútea durante el curso de ciclos espontáneos o inducidos, en casos de hipofertilidad o esterilidad primaria o secundaria por disovulación. La posología aconsejada es de 200 a 300 mg de progesterona por día a partir del 17° día del ciclo, durante 10 días y reanudar lo antes posible en caso de ausencia de aparición de la regla y de diagnóstico de embarazo.
- Amenaza de aborto o prevención de abortos repetitivos por insuficiencia lútea.
- La posología recomendada es de 200 a 400 mg de progesterona/ día en dos aplicaciones.

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

- **Modificación de la Vía de administración**
- **Modificación de Indicaciones**
- **Modificación de Posología**

Nueva Vía de Administración:

Vía Oral / Vía Vaginal

Nuevas Indicaciones:

- **Vía Oral:** Trastornos ligados a una insuficiencia en progesterona. **Menopausia:** como complemento del tratamiento estrogénico en mujeres con útero intacto.
- **Vía Vaginal:** Reposición en progesterona durante el curso de déficits completos en mujeres ovarioprivadas, trasplante de óvulos. suplemento de la fase luteal durante el curso de ciclos de fecundación in vitro. suplementación de la fase luteal durante el curso de ciclos espontáneos o inducidos. en caso de hipofertilidad o esterilidad primaria o secundaria por alteraciones en la ovulación. en casos de amenaza de aborto o prevención de abortos repetitivos por insuficiencia lútea

Nueva Posología:

Dosis Vía Oral: Tomar las cápsulas con ayuda de un vaso de agua a distancia de las comidas. La posología media recomendada será de 200 a 300 mg de progesterona por día, es decir 200 mg por la noche al acostarse o 100 mg por la mañana y 200 mg por la noche al acostarse.

En las irregularidades del ciclo, el tratamiento será utilizado diez días por ciclo, habitualmente desde el día 17° hasta el 26°, ambos inclusive, a razón de 200 a 300 mg de progesterona por día.

Como complemento al tratamiento estrogénico en mujeres con útero intacto, la progesterona será asociada durante las dos últimas semanas de cada secuencia mensual de tratamiento estrogénico, siendo la posología de 200 mg de progesterona por día. A continuación se instaurará una pausa de una semana en la que no se administra tratamiento hormonal sustitutivo alguno y en el curso de la cual es habitual observar una hemorragia de privación. Otra posible pauta de tratamiento con dosis bajas (100 mg de progesterona por día) consiste en una toma única por la noche de una cápsula de Gestageno®100 a lo largo de la duración del tratamiento estrogénico (21 a 25 días/mes). Este tratamiento permite obtener una amenorrea en la mayoría de las pacientes

Dosis Vía Vaginal: Introducir las cápsulas en la vagina profundamente empujándolas con el dedo. Habitualmente se usan las siguientes pautas:

- Reposición de progesterona durante el curso de déficits completos en mujeres privadas de ovario (trasplante de óvulo). Como complemento de un tratamiento estrogénico apropiado: 100 mg de progesterona / día el 13° y el 14° día del ciclo de transferencia. Después 200 mg/día (100 mg de progesterona por la mañana + 100 mg de progesterona por la noche) del 15° día al 25° día del ciclo. A partir del 26° día y en caso de inicio de embarazo, la dosis se aumenta en 100 mg progesterona/ día cada semana, para alcanzar la dosis máxima de 600 mg de progesterona repartida en tres tomas. Esta posología se mantendrá hasta el 60° día.
- Suplementación de la fase lútea durante el curso de ciclos de fecundación in vitro (FIV). La posología recomendada es de 400 a 600 mg de progesterona/ día, a partir del día en que se inyecta HCG hasta la 12° semana de embarazo.
- Suplementación de la fase lútea durante el curso de ciclos espontáneos o inducidos, en casos de hipofertilidad o esterilidad primaria o secundaria por disovulación. La posología aconsejada es de 200 a 300 mg de progesterona por día a partir del 17° día del ciclo, durante 10 días y

reanudar lo antes posible en caso de ausencia de aparición de la regla y de diagnóstico de embarazo.

- **Amenaza de aborto o prevención de abortos repetitivos por insuficiencia lútea.**
- **La posología recomendada es de 200 a 400 mg de progesterona/ día en dos aplicaciones.**

3.3.21. SYMBICORT® TURBUHALER® 320/9 µg DOSIS

Expediente : 19945455
 Radicado : 2017026048
 Fecha : 27/02/2017
 Interesado : AstraZeneca Colombia S.A.S.

Composición:

Cada dosis contiene: 320 µg de Budesonida micronizada y 9 µg de fumarato de formoterol dihidratado

Forma Farmacéutica: Polvo para Inhalación

Indicaciones:

- Asma: Indicado para el tratamiento regular del asma, cuando es conveniente utilizar una combinación (un corticosteroide y un agonista b de acción prolongada inhalados) en: pacientes que no han logrado un control adecuado con corticosteroides inhalados y agonistas b2 de acción corta inhalados "según las necesidades" o pacientes que han logrado un control adecuado con corticosteroides y agonistas b2 de acción prolongada inhalados.
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC): Tratamiento sintomático de pacientes con EPOC severa (vef1 < 50% del valor normal previsto) y antecedentes de exacerbaciones repetidas, que presentan síntomas significativos pese a un tratamiento regular con broncodilatadores de acción prolongada.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad (alergia) a la budesonida, al formoterol o a la lactosa inhalada.
- Se recomienda disminuir paulatinamente la dosis al suspender el tratamiento ya que no debe cesarse abruptamente su administración. el tratamiento no debe empezarse durante una exacerbación.
- Debe evitarse el tratamiento concomitante con el itraconazol y el ritonavir u otros potentes inhibidores de enzima cyp3a4. administrar con precaución a los pacientes con tirototoxicosis, feocromocitoma, diabetes mellitus, hipopotasemia no tratada., miocardiopatía obstructiva hipertrófica, estenosis aórtica subvalvular

idiopática, hipertensión severa, aneurismas u otros trastornos cardiovasculares graves tales como cardiopatía isquémica, taquiarritmias o insuficiencia cardíaca severa. debe tenerse precaución al tratar pacientes con una prolongación del intervalo QTC.

- El tratamiento concomitante con medicamentos que pueden inducir hipopotasemia o potenciar un efecto hipopotasémico, como por ejemplo derivados xantínicos, esteroides y diuréticos, puede intensificar el posible efecto hipopotasémico del agonista beta2, se recomienda una precaución especial en el asma inestable asociada con una utilización variable de broncodilatadores de rescate, así como en el asma aguda severa, ya que el riesgo puede aumentar debido a la hipoxia o a otras afecciones que pueden incrementar la probabilidad de efectos adversos relacionados con la hipopotasemia. en tales circunstancias se recomienda vigilar las concentraciones séricas de potasio".

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

- Modificación de Indicaciones

Nuevas Modificaciones:

- Asma:Indicado en adultos y adolescentes (a partir de los 12 años) para el tratamiento regular del asma, cuando es conveniente utilizar una combinación (un corticosteroide y un agonista β_2 de acción prolongada inhalados) en:
- Pacientes que no han logrado un control adecuado con corticosteroides inhalados y agonistas β_2 de acción corta inhalados "según las necesidades" ó
- Pacientes que han logrado un control adecuado con corticosteroides y agonistas β_2 de acción prolongada inhalados.
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC): Indicado en adultos mayores de 18 años para el tratamiento sintomático de pacientes con EPOC con un volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV1) <70% del valor normal previsto (post-broncodilatador) y antecedentes de exacerbaciones repetidas pese a un tratamiento regular con broncodilatadores

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

Nuevas indicaciones:

- **Asma:Indicado en adultos y adolescentes (a partir de los 12 años) para el tratamiento regular del asma, cuando es conveniente utilizar una**

combinación (un corticosteroide y un agonista $\beta 2$ de acción prolongada inhalados) en:

- **Pacientes que no han logrado un control adecuado con corticosteroides inhalados y agonistas $\beta 2$ de acción corta inhalados “según las necesidades” ó**
- **Pacientes que han logrado un control adecuado con corticosteroides y agonistas $\beta 2$ de acción prolongada inhalados.**
- **Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC): Indicado en adultos mayores de 18 años para el tratamiento sintomático de pacientes con EPOC con un volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV1) <70% del valor normal previsto (post-broncodilatador) y antecedentes de exacerbaciones repetidas pese a un tratamiento regular con broncodilatadores**

3.3.22. STRIBILD®

Expediente :20061503
 Radicado :2017043956
 Fecha : 30/03/2017
 Interesado :Stendhal Colombia S.A.S.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 150mg de Elvitegravir + 150mg de Cobicistat Sobre Dioxido de Silicio Equivalente a Cobicistat + 300mg de Tenofovir Disoproxil Fumarato + 200mg de Emtricitabina.

Forma farmacéutica: Tableta Recubierta

Indicaciones: Stribild® está indicado como régimen completo para el tratamiento de la infección por el vih-1 en pacientes adultos que no tienen antecedentes de haber recibido tratamiento antirretroviral, o para reemplazar el régimen antirretroviral actual en aquellos pacientes con supresión virológica (arn del vih-1 <50 copias/ml) que hayan estado bajo un régimen antirretroviral estable durante al menos 6 meses sin antecedentes de fracaso terapéutico ni sustituciones conocidas asociadas con la resistencia a los componentes individuales de stribild.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la fórmula. está contraindicada la coadministración de stribild con fármacos cuyo aclaramiento es altamente dependiente de la cyp3a y cuyas concentraciones plasmáticas elevadas están asociadas con eventos graves y/o potencialmente mortales; y otros fármacos contraindicados que pueden reducir la eficacia de stribild y provocar una posible resistencia. precauciones y advertencias:

·Acidosis láctica/hepatomegalia grave con esteatosis

- Pacientes coinfectados por el vih-1 y el vhb
- Nueva aparición o empeoramiento de la disfunción renal
- Evitar el uso con otros productos antirretrovirales
- Riesgo de reacciones adversas o pérdida de la respuesta virológica debido a interacciones medicamentosas
- Efectos óseos del tenofovir df: disminución de la densidad mineral ósea; y defectos de mineralización
- Redistribución de la grasa
- Síndrome de reconstitución inmunitaria
- Contenido de lactosa

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos Y productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación d elos siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de indicaciones.
- Modificación de precauciones y advertencias.
- Reacciones adversas.
- Interacciones.
- Inserto versión CO/CR/VE-DEC16-US-SEP16 Núm. de revisión: 2 Fecha de la revisión: 1-Dic-2016
- Información para prescribir versión CO/CR/VE-DEC16-US-SEP16 Núm. de revisión: 2 Fecha de la revisión: 1-Dic-2016

Nuevas indicaciones:

Stribild® está indicado como régimen completo para el tratamiento de la infección por el VIH-1 en pacientes adultos que no tienen antecedentes de haber recibido tratamiento antirretroviral o para reemplazar el régimen antirretroviral actual en aquellos pacientes con supresión virológica (ARN del VIH-1 inferior a 50 copias/mL) que hayan estado bajo un régimen antirretroviral estable durante al menos 6 meses sin antecedentes de fracaso terapéutico ni sustituciones conocidas asociadas con la resistencia a los componentes individuales de Stribild.

Nuevas precauciones y advertencias:

- Pacientes coinfectados por el VIH-1 y el VHB
- Nueva aparición o empeoramiento de la disfunción renal
- Evitar el uso con otros productos antirretrovirales
- Riesgo de reacciones adversas o pérdida de la respuesta virológica debido a interacciones medicamentosas

- Efectos óseos del tenofovir DF: Disminución de la densidad mineral ósea; y Defectos de mineralización
- Síndrome de reconstitución inmune
- Contenido de lactosa

Nuevas reacciones adversas:

- Exacerbaciones agudas graves de la hepatitis B
- Nueva aparición o empeoramiento de la disfunción renal
- Efectos óseos del Tenofovir DF
- Síndrome de reconstitución inmunitaria

Nuevas interacciones:

Otros medicamentos antirretrovirales

Stribild es un régimen completo para el tratamiento de la infección por el VIH-1; por lo tanto, Stribild no debe administrarse con otros medicamentos antirretrovirales que tratan la infección por el VIH-1. No se proporciona información completa acerca de las posibles interacciones medicamentosas con otros medicamentos antirretrovirales.

Posibilidad de que Stribild afecte a otros fármacos

El cobicistat, un componente de STRIBILD, es un inhibidor de la CYP3A y la CYP2D6, y un inhibidor de los siguientes transportadores: glicoproteína P (gp-P), BCRP, OATP1B1 y OATP1B3. Por lo tanto, la coadministración de Stribild con fármacos que son metabolizados principalmente por la CYP3A o la CYP2D6, o que son sustratos de gp-P, BCRP, OATP1B1 u OATP1B3, puede ocasionar un aumento en las concentraciones plasmáticas de tales fármacos. El elvitegravir es un inductor de poca potencia de la CYP2C9 y puede disminuir las concentraciones plasmáticas de los sustratos de la CYP2C9.

Posibilidad de que otros fármacos afecten a uno o más componentes de Stribild

El elvitegravir y el cobicistat (componentes de Stribild) son metabolizados por la CYP3A. El cobicistat también es metabolizado, en menor medida, por la CYP2D6.

Se prevé que los fármacos que inducen la actividad de la CYP3A aumenten la depuración del elvitegravir y del cobicistat, generando una disminución en la concentración plasmática de cobicistat y elvitegravir, lo que podría causar una pérdida del efecto terapéutico de Stribild y provocar el desarrollo de resistencia (tabla 6).

La coadministración de Stribild con otros fármacos que inhiben la CYP3A puede disminuir el aclaramiento y aumentar la concentración plasmática de cobicistat (tabla 6).

Forma farmacéutica: Suspensión oftálmica

Indicaciones: Indicado para el tratamiento del dolor y la inflamación asociados a la cirugía de cataratas.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los ingredientes de la fórmula o a otros aines.

Advertencias y precauciones: aumento del tiempo de sangrado: con algunos fármacos antiinflamatorios no esteroides, incluido ilevro™ (suspensión oftálmica de nepafenaco) al 0,3 %, existe el potencial de aumento del tiempo de sangrado debido a interferencia con la agregación trombocítica. Ha habido informes que indican que los fármacos antiinflamatorios no esteroides aplicados en los ojos pueden causar un aumento del sangrado de los tejidos oculares (incluido hipema) junto con la cirugía ocular. Se recomienda usar ilevro™ (suspensión oftálmica de nepafenaco) al 0,3 % con precaución en pacientes con tendencias conocidas al sangrado o que están recibiendo otros medicamentos que puedan prolongar el tiempo de sangrado. Demora de la cicatrización: los fármacos antiinflamatorios no esteroides (Aine) tópicos, incluido ilevro™ (suspensión oftálmica de nepafenaco) al 0,3 %, pueden retardar o demorar la cicatrización. También se sabe que los corticosteroides tópicos retardan o demoran la cicatrización. El uso concomitante de fármacos aine tópicos y corticosteroides tópicos puede aumentar el potencial de problemas de cicatrización. Efectos corneales: el uso de fármacos aine tópicos puede ocasionar queratitis. En algunos pacientes susceptibles, el uso continuado de fármacos aine tópicos puede ocasionar ruptura del epitelio, adelgazamiento corneal, erosión corneal, ulceración corneal o perforación corneal. Estos eventos pueden constituir una amenaza para la vista. Los pacientes con indicios de ruptura del epitelio corneal deben interrumpir inmediatamente el uso de fármacos aine tópicos, incluido ilevro™ (suspensión oftálmica de nepafenaco) al 0,3 %, y se debe hacer un control cuidadoso de la salud de la córnea. La experiencia posterior a la comercialización con fármacos aine tópicos indica que es posible que los pacientes con cirugías oculares complicadas, denervación corneal, defectos del epitelio corneal, diabetes mellitus, enfermedades de la superficie ocular (p. Ej., síndrome de ojo seco), artritis reumatoide o repetidas cirugías oculares en un período corto tengan un mayor riesgo de eventos adversos corneales que pueden llegar a constituir una amenaza para la vista. Los fármacos aine tópicos deben usarse con precaución en estos pacientes. La experiencia posterior a la comercialización con fármacos aine tópicos también indica que el uso más de 1 día antes de la cirugía o el uso posterior a los 14 días después de la cirugía puede aumentar el riesgo del paciente y la gravedad de los eventos adversos corneales. Uso de lentes de contacto: ilevro™ (suspensión oftálmica de nepafenaco) al 0,3 % no debe administrarse mientras se usan lentes de contacto. Uso en poblaciones específicas: embarazo: efectos teratógenos.

Categoría c para el embarazo: los estudios de reproducción realizados con nepafenaco en conejos y ratas en dosis orales de hasta 10 mg/kg/día no han revelado indicios de teratogenia debida a nepafenaco, pese a la inducción de toxicidad materna. En esta dosis, la exposición a nepafenaco y amfenaco en el plasma de los animales fue, en el caso de las ratas, de aproximadamente 70 y 630 veces la exposición en el plasma de los seres humanos en la dosis oftálmica tópica humana recomendada, y en el caso de los conejos, de 20 y 180 veces la exposición en el plasma de los seres humanos, respectivamente. En las ratas, las dosis tóxicas a nivel materno = 10 mg/kg se asociaron a distocia, aumento de las pérdidas posteriores a la implantación, menor peso y crecimiento fetal y menor supervivencia fetal. Se ha demostrado que nepafenaco atraviesa la barrera placentaria en las ratas. No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Debido a que los estudios de reproducción realizados con animales no siempre predicen la respuesta humana, ilevro™ (Suspensión oftálmica de nepafenaco) al 0,3 % debe usarse durante el embarazo únicamente si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto. Efectos no teratogénos. Debido a los efectos conocidos de los fármacos inhibidores de la biosíntesis de las prostaglandinas en el sistema cardiovascular fetal (cierre del conducto arterial), se debe evitar el uso de ilevro™ (suspensión oftálmica de nepafenaco) al 0,3 % durante las últimas etapas del embarazo. Madres en período de lactancia: nepafenaco se excreta en la leche de ratas en período de lactancia. Se desconoce si este fármaco se excreta en la leche humana. Debido a que muchos fármacos se excretan en la leche humana, se debe proceder con precaución cuando se administre ilevro™ (suspensión oftálmica de nepafenaco) al 0,3 % a una mujer en período de lactancia. Uso pediátrico: no se han establecido la seguridad y eficacia de ilevro™ (suspensión oftálmica de nepafenaco) al 0,3 % en pacientes pediátricos menores de 10 años. Uso geriátrico: no se han observado diferencias generales de seguridad y eficacia entre los pacientes ancianos y más jóvenes.

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

Nuevas indicaciones:

Prevención y tratamiento del dolor y de la inflamación asociados a cirugía de catarata.
Manejo del dolor e inflamación asociado con cirugía de catarata.

Reducción del riesgo del edema macular postoperatorio asociado a la cirugía de catarata en pacientes diabéticos.

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

3.3.24. OPSUMIT®

Expediente : 20073590
 Radicado : 2016020007 / 2016142981
 Fecha : 10/10/2016
 Interesado : Biotoscana S.A.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 10mg de Macitentan

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: Hipertensión arterial pulmonar (HAP) idiopática o hereditaria sintomática clase funcional II a III de la OMS.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a macitentan o a cualquiera de sus excipientes. Embarazo. Mujeres en edad potencial de embarazo que no estén usando un método eficaz de contracepción. Antes de iniciar el tratamiento, se debe observar la elevación de las aminotransferasas hepáticas, por ejemplo, aspartato amino-transferasa (AST) y/o alanina aminotransferasa (ALT) en más de tres veces el nivel superior normal. Precauciones y advertencias: función hepática: las elevaciones de las aminotransferasas hepáticas (AST, ALT) han sido asociadas con HAP y con otros antagonistas de los receptores de endotelina (eras). No se debe iniciar opsumit® en pacientes con transaminasas elevadas ($> 3 \times \text{LSN}$) en la línea basal. Debido a la falta de datos, el tratamiento con opsumit® no puede ser recomendado en pacientes con insuficiencia hepática moderada y grave. Los valores de las enzimas hepáticas deben determinarse antes de iniciar el tratamiento y la prueba debe repetirse según criterio clínico. Si se producen, inexplicables elevaciones de aminotransferasas clínicamente relevantes y persistentes, o si las elevaciones van acompañadas de un aumento de la bilirrubina $> 2 \times \text{LSN}$, o por síntomas clínicos de lesión hepática, se debe suspender opsumit®. El reinicio de tratamiento puede ser considerado después del regreso de los niveles de las enzimas hepáticas dentro del rango normal en pacientes que no han experimentado síntomas clínicos de daño hepático. Se recomienda consultar un hepatólogo. Concentración de hemoglobina: al igual que con otras eras, el tratamiento con opsumit® puede estar asociado con una disminución de la concentración de hemoglobina. En los estudios controlados con placebo, las disminuciones relacionadas con macitentan en la concentración de hemoglobina se produjeron temprano y los niveles se mantuvieron estables durante el tratamiento crónico. Se han reportado con opsumit® y otras eras casos de anemia que requerían transfusiones sanguíneas. No se

recomienda el inicio de opsumit en pacientes con anemia severa antes del tratamiento. Se recomienda que las concentraciones de hemoglobina sean medidas antes de la iniciación del tratamiento y de las pruebas repetidas durante el tratamiento como se indica clínicamente. Enfermedad pulmonar veno- oclusiva (EPVO): se han reportado casos de edema pulmonar con vasodilatadores (principalmente prostaciclina) cuando se utilizan en pacientes con enfermedad pulmonar veno-oclusiva. En consecuencia, si se presentan signos de edema pulmonar cuando se administra opsumit® en pacientes con HAP, se debe considerar la posibilidad de enfermedad veno-oclusiva pulmonar asociada. Función renal: los pacientes con insuficiencia renal moderada o severa pueden correr un mayor riesgo de sufrir una caída en la presión arterial y anemia durante el tratamiento con opsumit®. Por lo tanto, debe considerarse el control de la presión arterial y de la hemoglobina. No hay experiencia con el uso de opsumit® en pacientes con insuficiencia renal grave o aquellos sometidos a diálisis; por lo tanto, el uso de opsumit® no se recomienda en estos pacientes. Hipertensión arterial pulmonar en pacientes con infección por VIH, drogas y toxinas: existe una experiencia limitada del uso de opsumit® en pacientes con HAP asociada a infección por el VIH, los medicamentos y toxinas. Fertilidad masculina: se observó el desarrollo de atrofia tubular testicular en los machos después del tratamiento de por vida con macitentan en ratas. La relevancia de este hallazgo para los humanos es desconocido. Uso concomitante con otros medicamentos -excipientes: opsumit® contiene lactosa monohidrato. Los pacientes con problemas hereditarios poco frecuentes de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lapp-lactasa o mala absorción de glucosa-galactosa no deben tomar opsumit. Embarazo y período de lactancia: opsumit está contraindicado durante el embarazo. Hay datos muy limitados (casos únicos) relativos al uso de opsumit en embarazadas. El riesgo potencial en humanos aún se desconoce. Los estudios experimentales realizados en animales han mostrado teratogenicidad. Debe advertirse a las mujeres que reciben tratamiento con opsumit la existencia de riesgo de daño al feto.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016007647, emitido mediante Acta No. 10 de 2016, numeral 3.3.4, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de indicaciones.
- Inserto versión Enero 2016

Nuevas indicaciones:

Para el tratamiento a largo plazo de Hipertensión Arterial Pulmonar (HAP), como monoterapia o en combinación para reducir la progresión de la enfermedad en pacientes diagnosticados con HAP sintomática clase funcional II a III de la OMS,

idiopática o hereditaria, y HAP asociada con enfermedad del tejido conectivo o enfermedad congénita cardíaca.

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

3.3.25. COMPLERA®

Expediente : 20054501
 Radicado : 2016171351
 Fecha : 29/11/2016
 Interesado : Stendhal Colombia S.A.S.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 25mg de Rilpivirina + 300mg de Tenofovir Disoproxil Fumarato + 200mg de Emtricitabina

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: El uso de complera® (emtricitabina/rilpivirina/tenofovir disoproxil fumarato) está indicado como régimen completo para el tratamiento de la infección por el VIH-1 en adultos sin tratamiento antirretroviral previo.

Contraindicaciones: Complera® no debe coadministrarse con los fármacos mencionados a continuación, dado que pueden producirse disminuciones significativas en las concentraciones plasmáticas de rilpivirina a causa de la inducción de las enzimas cyp3a o el aumento del PH gástrico, lo que puede ocasionar pérdida de la respuesta virológica y posible resistencia a complera® o a la clase de antr.o los anticonvulsivos: carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoína;o los antimicobacterianos: rifabutina, rifampicina, rifapentina;o los inhibidores de la bomba de protones, como esomeprazol, lansoprazol, omeprazol, pantoprazol, rabeprazol;o el glucocorticoide dexametasona sistémica (más de una dosis única);o la hierba de san juan (hypericum perforatum).precauciones y advertencias: acidosis láctica/hepatomegalia grave con esteatosis; pacientes coinfectados por el VIH-1 y el VHB; nueva aparición o empeoramiento de la disfunción renal; interacciones medicamentosas; trastornos depresivos; disminuciones en la densidad mineral ósea; coadministración con otros productos; redistribución de las grasas; síndrome de reconstitución inmunitaria.

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

- Modificación de dosificación.
- Modificación de indicaciones.
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Modificación de reacciones adversas.
- Inserto versión CO-OCT16-US-FEB16, Núm. de revisión: 1, Fecha de la revisión: 21-Oct-2016
- Información para prescribir versión CO-OCT16-US-FEB16, Núm. de revisión: 1, Fecha de la revisión: 21-Oct-2016

Nueva dosificación:

Adultos: La dosis recomendada de Complera consiste en una tableta administrada por vía oral una vez por día con alimentos.

Disfunción renal: Dado que Complera es una combinación de dosis fijas, no debe recetarse a pacientes que requieran un ajuste de la dosis, como aquellos que tienen disfunción renal moderada o grave (depuración de creatinina estimada inferior a 50 mL por minuto).

Coadministración con rifabutina: Si se coadministra Complera con rifabutina, se recomienda tomar una tableta adicional de 25 mg de rilpivirina una vez por día de manera concomitante con Complera, junto con alimentos, durante todo el tiempo que se coadministre la rifabutina.

No se recomienda el uso de Complera en pacientes menores de 18 años.

Nuevas indicaciones:

Complera, una combinación de dos inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos del VIH-1 (emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato) y un inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido (rilpivirina) está indicado como régimen completo para el tratamiento de la infección por el VIH-1 en pacientes adultos sin antecedentes de tratamiento antirretroviral y con un valor de ARN del VIH-1 inferior o igual a 100.000 copias/mL al comienzo del tratamiento, y en determinados pacientes adultos con supresión virológica (ARN del VIH-1 <50 copias/mL) que se encuentran recibiendo un régimen antirretroviral estable al comienzo del tratamiento, con el fin de reemplazar su actual régimen terapéutico antirretroviral.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones:

Complera no debe coadministrarse con los fármacos mencionados a continuación, dado que pueden producirse disminuciones significativas en las concentraciones plasmáticas de Rilpivirina a causa de la inducción de las enzimas CYP3A o el aumento del pH

gástrico, lo que puede ocasionar pérdida de la respuesta virológica y posible resistencia a Complera o a la clase de ITRNN:

- Los anticonvulsivos carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoína;
- Los antimicobacterianos rifampicina, rifapentina;
- Los inhibidores de la bomba de protones, como dexlansoprazol, esomeprazol, lansoprazol, omeprazol, pantoprazol, rabeprazol;
- El glucocorticoide dexametasona sistémica (más de una dosis única);
- La hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*).

Advertencias y Precauciones:

- Acidosis láctica/hepatomegalia grave con esteatosis.
- Pacientes coinfectados por el VIH-1 y el VHB.
- Reacciones cutáneas y de hipersensibilidad.
- Nueva aparición o empeoramiento de la disfunción renal.
- Interacciones medicamentosas.
- Trastornos depresivos.
- Hepatotoxicidad.
- Efectos óseos del tenofovir DF: Disminución de la densidad mineral ósea; y Defectos de mineralización.
- Coadministración con otros productos.
- Redistribución de las grasas.
- Síndrome de reconstitución inmunitaria.

Nuevas reacciones adversas:

- Acidosis láctica/hepatomegalia grave con esteatosis.
- Exacerbaciones agudas graves de la hepatitis B.
- Reacciones cutáneas y de hipersensibilidad.
- Nueva aparición o empeoramiento de la disfunción renal.
- Trastornos depresivos.
- Hepatotoxicidad.
- Efectos óseos del Tenofovir DF.
- Síndrome de reconstitución inmunitaria

Experiencia poscomercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante la experiencia poscomercialización en pacientes que recibieron regímenes que contenían rilpivirina o tenofovir DF. Debido a que las reacciones que aparecen en el período poscomercialización son informadas voluntariamente por una población de tamaño indeterminado, no siempre es posible calcular su frecuencia de manera confiable ni establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Complera:

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. 14 de 2017 SEMPB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V0 01/04/2015



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Aumento de peso

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Reacciones cutáneas y de hipersensibilidad graves, incluidos casos de reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos

Rilpivirina:

Trastornos renales y urinarios

Síndrome nefrótico

Emtricitabina:

No se han identificado reacciones adversas poscomercialización para incluir en esta sección.

Tenofovir disoproxil fumarato:

Trastornos del sistema inmunitario

Reacción alérgica, incluso angioedema

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Acidosis láctica, hipopotasemia, hipofosfatemia

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Disnea

Trastornos gastrointestinales

Pancreatitis, aumento de la amilasa, dolor abdominal

Trastornos hepato biliares

Esteatosis hepática, hepatitis, aumento de enzimas hepáticas (más comúnmente: AST, ALT, gamma GT)

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Erupción cutánea

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Rabdomiólisis, osteomalacia (que se manifiesta como dolor óseo y puede contribuir a las fracturas), debilidad muscular, miopatía

Trastornos renales y urinarios

Insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal, necrosis tubular aguda, síndrome de Fanconi, tubulopatía renal proximal, nefritis intersticial (incluso casos agudos), diabetes insípida nefrótica, disfunción renal, aumento de la creatinina, proteinuria, poliuria

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Astenia

Las siguientes reacciones adversas, indicadas bajo los encabezados de los sistemas corporales anteriores, pueden producirse como consecuencia de una tubulopatía renal proximal: rabdomiólisis, osteomalacia, hipopotasemia, debilidad muscular, miopatía, hipofosfatemia.

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

3.8. RECURSOS DE REPOSICIÓN

3.8.1. ETANERCEPT

Expediente : 20101684/
 Radicado : 2015149648/2016060073/2016138920
 Fecha : 30/09/2016
 Fecha C.R. : 09/02/2017
 Interesado : Willow Pharma S.A.S.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la comisión revisora recurso de reposición contra la resolución No. 2016036884 del 20 de septiembre de 2016, teniendo en cuenta los siguientes hechos:

1. Revocar en su totalidad la resolución No. 2016036884, por la cual “se niega la solicitud de concesión de Evaluación Farmacológica, para el producto ETANERCEPT, a favor de Willow Pharma S.A.S., y se niega el inserto” dado que, a diferencia de lo que manifiesta el despacho se ha dado cabal cumplimiento a los requerimientos manifestados en el auto No. 2016002906. Como consecuencia de lo anterior, solicitamos a la Sra. Directora, Dra. LUZ ELENA FRANCO, proceder a aprobar la solicitud de evaluación farmacológica.
2. Invocando los principios de eficacia de los derechos de los administrados, eficiencia en el desarrollo de la función administrativa y de primacía de las normas sustanciales sobre las disposiciones adjetivas, comedidamente solicitamos al despacho declarar, con base en las aclaraciones formuladas en este memorial, que se ha dado cabal cumplimiento a los requerimientos realizados por esta dirección mediante auto 2016002906, circunstancia que hace merecedora de aprobación, de los estudios de evaluación farmacológica

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

3.8.2. LIPOMEGA 40

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. 14 de 2017 SEMPB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V0 01/04/2015



Expediente : 20109856
 Radicado : 2016068419
 Fecha : 22/12/2016
 Interesado : Procaps S.A.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la comisión revisora recurso de reposición contra la resolución No. 2016049821 del 25 de noviembre de 2016 teniendo en cuenta los siguientes hechos:

- Las estatinas son el fármaco de elección y la piedra angular en el tratamiento de la dislipidemia aterogénica, considerándose que los efectos pleiotrópicos de las mismas se consiguen solo con tratamiento intensivo (Dosis Altas), y que la atorvastatina en dosis de 40 a 80 mg es una de las dos estatinas recomendadas para terapia intensiva
- La dosificación de atorvastatina 40mg + EPA y DHA 1g en una sola cápsula permite administrar una dosis de estatina adecuada para la terapia intensiva en pacientes con RCV alto que requieran reducción >50% de LDLc con la dosis recomendada de omega-3 para el manejo en prevención secundaria de la ECV y permitirá alcanzar el máximo beneficio de cada uno de sus componentes.

Adicionalmente el interesado solicita se revoque la Resolución No. 2016049281 del 25 de noviembre de 2016 y en su defecto aprobar la solicitud de Evaluación farmacológica solicitada.

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.

3.17. AUDIENCIAS

3.17.1. VARGATEF® 100 mg CÁPSULAS VARGATEF® 150 mg CÁPSULAS

Radicado: 17013819
 Fecha : 08/02/2017
 Interesado: Boehringer Ingelheim S.A.

La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recibió en las sesiones de Junio de 2017 al interesado Boehringer Ingelheim S.A. con el fin de escuchar los argumentos en razón al concepto emitido en Acta No. 27 de 2016, numeral 3.1.2.3.

Para dar cumplimiento al artículo 15 de la Resolución 2014033531 de 2014 se deja constancia en la presente acta que los asuntos relacionados con los numerales del 3.1.1., al 3.17, corresponden a casos relacionados con el otorgamiento, modificación, renovación, llamado revisión de oficio y o cualquier otro trámite asociado a registros sanitarios que requieren de la expedición del correspondiente acto administrativo por parte de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos, lo anterior sin perjuicio de la revisión integral de la presente acta, que deberá surtirse al interior de dicha Dependencia.

Siendo las 13:00 del día 15 de Junio de 2017, se da por terminada la sesión ordinaria – presencial.

Se firma por los que en ella intervinieron:

JORGE OLARTE CARO
Miembro SEMPB Comisión Revisora

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEMPB Comisión Revisora

MARIO FRANCISCO GUERRERO
Miembro SEMPB Comisión Revisora

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEMPB Comisión Revisora

FABIO ANCIZAR ARISTIZABAL GUTIERREZ
Miembro SEMPB Comisión Revisora

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEMPB Comisión Revisora

GICEL KARINA LÓPEZ GONZÁLEZ
Secretaria Ejecutiva SEMPB Comisión Revisora

FRANCISCO JAVIER ESTEBAN SIERRA
Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos
Secretario Técnico de la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora